

UFMG/ICEx/DQ.1305^a

T.592^a

Ívina Paula de Souza

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE COBRE,
GÁLIO E NIÓBIO, ESTUDOS DE SUAS CITOTOXICIDADES,
E INTERAÇÕES COM ALVOS CELULARES**

Tese apresentada ao Departamento de
Química do Instituto de Ciências Exatas
da Universidade Federal de Minas
Gerais como requisito parcial para
obtenção do grau de Doutor em Ciências
– Química.

Belo Horizonte

2018

Ficha Catalográfica

S719 Souza, Ivina Paula de
2018 Síntese e caracterização de complexos de cobre,
T gálio e nióbio, estudos de suas citotoxicidades e
interações com alvos celulares [manuscrito] /Ivina
Paula de Souza. 2018.
[xxxii], 215 f. : il.

Orientadora: Elene Cristina Pereira Maia.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas
Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

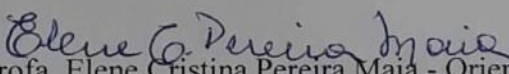
1. Química inorgânica - Teses 2. Complexos
metálicos - Teses 3. Antraquinonas - Teses 4. DNA -
Teses I. Maia, Elene Cristina Pereira - Orientador II.
Título.

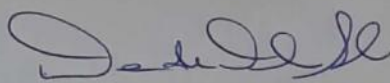
CDU 043

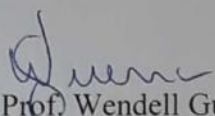
"Síntese e Caracterização de Complexos de Cobre, Gálio e Nióbio, Estudos de suas Citotoxicidades e Interações com Alvos Celulares"

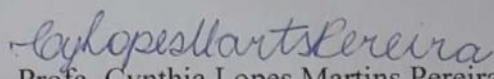
Ívina Paula de Souza

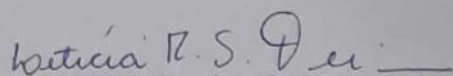
Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Profa. Elene Cristina Pereira Maia - Orientadora
UFMG


Profa. Denise de Oliveira Silva
USP


Prof. Wendell Guerra
UFU


Profa. Cynthia Lopes Martins Pereira
UFMG


Profa. Leticia Regina de Souza Teixeira
UFMG

Belo Horizonte, 19 de outubro de 2018.

À minha mãe querida, amiga e maior educadora, Marilene dos Santos C. de Souza. Ao meu pai, Apolônio de Souza, meu irmão, Jonatha A. de Souza, e meu tio e segundo pai, Roberto C de Souza. Ao meu amor, confidente, cúmplice e companheiro de todos os momentos, Guilherme L. Leandro.

Pelo amor incondicional que recebi e recebo constantemente de vocês e por acreditarem em mim e em meus sonhos. A vocês dedico esse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me conceder sabedoria e perseverança, por me guiar e iluminar em busca da concretização do meu sonho.

Agradeço aos meus pais, Marilene e Apolônio, por toda educação e incentivo recebido e por me apoiarem em tudo. Agradeço ao meu irmão, Jonatha, e ao meu tio e segundo pai Roberto, pelo carinho, companheirismo e paciência.

Agradeço ao meu amor, amigo e companheiro, Guilherme, por todo apoio e incentivo na busca de novos desafios. Por torcer e acreditar em mim, vivenciando minhas conquistas como se fossem suas próprias conquistas.

Sou imensamente grata à professora e orientadora Elene C. Pereira Maia, pela inenarrável orientação, que além de todo o conhecimento transferido, uma verdadeira condução na trilha do caminho científico, veio repleta de carinho e amizade. Sempre me lembrarei com muito carinho de minha “mãe científica”.

À querida amiga Priscila Silva Caldeira, não apenas pela parceria na síntese de dois complexos deste trabalho, mas acima disso, por dividir comigo sucessos e fracassos.

Ao professor da Dublin City University, Andrew Kellett, pela orientação repleta de carinho e paciência ao me receber em seu grupo de pesquisa durante o estágio sanduiche.

Aos professores e alunos colaboradores deste trabalho: professora Ana Maria da C. Ferreira e Rodrigo B Fazzi pelas análises de RPE, aos professores Adailton Bortoluzzi, Bernardo L. Rodrigues e Vickie McKee pelas medidas de raios X de monocristais, ao professor Luiz C. A. de Oliveira pelo complexo de nióbio, ao Breno Pires e ao Carlos Zacchi pelas análises de RMN, à Camila C. A. de Paula e ao Ildefonso Binatti pelas análises de ESI-MS, e à Creina Slator e à Zara Molphy pelo auxílio nas análises em eletroforese em gel.

Aos meus colegas de laboratório e alunos de IC, em especial Bruno, Clara, Esther e Gustavo, pela disposição em ajudar e pelo convívio que possibilitaram dar leveza e alegria mesmo nos dias com mais fracassos que sucessos. Agradeço também aos meus colegas de laboratório da DCU, em especial a Natasha e ao Nicolò, por toda a paciência e carinho.

A toda a equipe envolvida no PDSE 19/2016, em especial à Alessandra Braga Dinotte, muito obrigada pelo apoio e dedicação durante toda a etapa do meu trabalho realizado em Dublin e por, mesmo distante, estarem sempre à disposição.

Meu imenso carinho e obrigada ao Alexandre, à Flávia, à Raquel, à Silvia e ao Wallace pela amizade, incentivo e torcida em todos os momentos do desenvolvimento deste trabalho.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Química, especialmente às secretarias da pós-graduação pela disponibilidade e auxílio sempre que necessário, e aos químicos responsáveis pela instrumentação e análises realizadas no departamento: Ana (IV), Gustavo (AA), Ivana (RMN), Marley (CHN) e Mirra (ESI-MS).

Agradeço também aos meus colegas de trabalho do CEFET-MG por me apoiarem, darem suporte quando necessário e serem favoráveis aos 18 meses do meu afastamento da instituição. Em especial a Adriana Akemi pelas sugestões de síntese, a Esther pelo auxílio na análise de espectros na região de infravermelho e ao Leonel pelo auxílio na absorção atômica.

Meus respeitosos agradecimentos às professoras Cynthia Lopes M. Pereira, Letícia R. de S. Teixeira e Ynara M. Idemori pelas sugestões para continuidade deste trabalho na banca de qualificação e, em especial à Cynthia e a Letícia pela leitura criteriosa deste trabalho na pré-banca. Agradeço também aos professores envolvidos na banca examinadora deste trabalho.

À UFMG pela educação de excelência e por todo espaço dedicado a pesquisa.

Ao CEFET-MG por permitir que eu me ausentasse tantas vezes para realizar este trabalho, além dos 18 meses de afastamento, que me permitiram dedicação integral ao doutorado.

A CAPES pelo apoio financeiro para o estágio sanduiche e aos demais órgãos de fomento, CNPq, FAPEMIG e INCT-Catálise, pelo apoio financeiro à pesquisa.

*“Nossa maior fraqueza está em desistir.
O caminho mais certo de vencer é tentar mais uma vez.”*

Thomas Edison

RESUMO

Uma das aplicações de grande destaque de complexos metálicos é na terapia do câncer. Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados doze complexos metálicos com potencial antitumoral: dez de cobre(II), um de gálio(III) e um peroxocomplexo de nióbio(V). Os complexos de cobre(II) apresentam as seguintes fórmulas: $[\text{Cu}(\text{HL1})_2]$ (**1**), $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2]$ (**2**), $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**3**), $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**4**), $[\text{Cu}(\text{L2})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**5**), $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})](\text{ClO}_4)$ (**6**), $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)$ (**7**), $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})](\text{ClO}_4)$ (**8**), $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{phen})(\text{ClO}_4)_2]$ (**9**) e $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{bpy})(\text{ClO}_4)_2]$ (**10**); onde $\text{H}_2\text{L1}$ = 1,4-diidroxiantraceno-9,10-diona; HL2 = 1-hidroxiantraceno-9,10-diona; aap = 4-aminoantipirina; phen = 1,10-fenantrolina; bpy = 2,2'-bipiridina e dmp = 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina. Os complexos foram caracterizados por análise elementar, medidas condutimétricas, espectroscopia vibracional na região do IV e eletrônica na região do UV-Vis, RPE e ESI-MS. A evaporação lenta de uma solução do complexo **2**, em DMSO e álcool isopropílico, levou à formação do complexo **2.1**, $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{DMSO})_2](\text{PF}_6)_2$. Os complexos **2.1** e **6** tiveram suas estruturas determinadas por difração de raios X de monocristais. Os complexos **2**, **3** e **4** são dinucleares, com o ligante L1^{2-} em ponte. Já os complexos **1**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9** e **10** são mononucleares. Todos os complexos de cobre sintetizados são significativamente citotóxicos em células de leucemia mielóide crônica, linhagem K562, com valores de CI_{50} de 1,0; 1,13; 10,0; 0,078; 0,945; 1,84; 12,7; 0,099; 1,8 e 26 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para os complexos **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9** e **10**, respectivamente. Estes complexos interagem com o DNA e apresentam constantes de afinidade da ordem de 10^4 . Interações com o DNA também foram estudadas por espectroscopia de fluorescência, usando brometo de etídio (Eb) como sonda fluorescente. Os complexos **2**, **3**, **4**, **6**, **7** e **8** são capazes de substituir o Eb entre os pares de base do DNA. A habilidade dos complexos **2**, **3**, **4**, **6**, **9** e **10** em promover a clivagem oxidativa de DNA de plasmídeo foi estudada por eletroforese, em gel de agarose, na presença e na ausência de sequestradores de espécies reativas de oxigênio (ERO's). Diferentes ERO's são geradas no processo de clivagem do DNA pelos complexos e foi verificado que a atividade nucleásica segue a ordem **2** > **4** ~ **6** ~ **9** > **10** > **3**. Além disto, foi demonstrado que estes complexos são capazes de inibir a atividade da topoisomerase. O complexo $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**11**) foi sintetizado e caracterizado por análise elementar, medidas condutimétricas,

espectroscopias vibracional na região do IV, eletrônica na região do UV–Vis e de fluorescência ($\lambda_{\text{excitação}} = 520 \text{ nm}$), ESI-MS e RMN. Na região do IV, o espectro mostrou deslocamento das principais bandas de ambos os ligantes, evidenciando a coordenação do íon metálico. Já o deslocamento batocrômico observado na região do UV–vis evidenciou a presença do complexo em solução. O complexo **11**, que é fluorescente, com a intensidade da fluorescência afetada pela natureza do solvente, é ativo na linhagem K562 com $\text{CI}_{50} = 1,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ e é capaz de interagir com o DNA. Como proposta alternativa ao tratamento do câncer, a terapia fotodinâmica (TFD) vem ganhando crescente interesse. A atividade citotóxica de um peroxocomplexo de nióbio(V), aqui identificado por **12**, $\text{NbO}_2(\text{OH})\text{O}_2^{\bullet-}$, foi estudada na ausência e na presença de luz UV–A. A atividade citotóxica de **12** aumenta 5 vezes quando o complexo é irradiado, com valor de CI_{50} igual a $6,2 \mu\text{mol L}^{-1}$. O efeito de **12** na atividade do azul de metileno (AM), um agente fotossensibilizador utilizado na TFD, também foi estudado. A adição de **12** duplica o efeito fotocitotóxico do AM. Portanto, **12** é um candidato promissor para TFD, sozinho ou combinado com outros agentes sensibilizadores, tal como o corante AM.

Palavras-chave: Complexos Metálicos, Antraquinonas, Citotoxicidade, Fotocitotoxicidade, Interação com DNA, Clivagem oxidativa, Topoisomerase.

ABSTRACT

One of the most important uses of metal compounds is in the treatment of cancer. In this work, twelve metal complexes with anticancer potential were synthesized and characterized: ten with copper(II), one with gallium(III), and a peroxocomplex of niobium(V). The copper complexes exhibit the following formula: $[\text{Cu}(\text{HL1})_2]$ (**1**), $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2]$ (**2**), $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**3**), $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**4**), $[\text{Cu}(\text{L2})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**5**), $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})](\text{ClO}_4)$ (**6**), $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)$ (**7**), $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})](\text{ClO}_4)$ (**8**), $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{phen})(\text{ClO}_4)_2]$ (**9**) e $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{bpy})(\text{ClO}_4)_2]$ (**10**); in which $\text{H}_2\text{L1} = 1,4\text{-dihydroxyanthracene-9,10-dione}$; $\text{HL2} = 1\text{-hydroxyanthracene-9,10-dione}$; $\text{aap} = 4\text{-aminoantipyrine}$; $\text{phen} = 1,10\text{-phenanthroline}$; $\text{bpy} = 2,2'\text{-bipyridine}$ e $\text{dmp} = 2,9\text{-dimethyl-1,10-phenanthroline}$. The complexes were characterized by elemental and conductivity analyses, FTIR, electronic, EPR and ESI-MS spectrometries. Slow evaporation of a solution of complex **2**, in DMSO and isopropyl alcohol, yielded complex **2.1**, $\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{dmsO})_2(\text{PF}_6)_2$. The structures of complexes **2.1** and **6** were determined by single-crystal X ray diffraction. Complexes **2**, **3**, and **4** are dinuclear, with a bridging L1^{2-} ligand, whereas complexes **6**, **7**, **8**, **9** and **10** are mononuclear. All copper complexes are significantly cytotoxic in myelogenous leukemia cells, K562 line, with the IC_{50} values of 1.0; 1.13; 10.0; 0.078; 0.945; 1.84; 12.7; 0.099; 1.8 and 26 $\mu\text{mol L}^{-1}$ for **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9** and **10**, respectively. The copper complexes interact with DNA with binding constants around 10^4 . Interactions with DNA were also studied by spectrofluorimetry with the help of a fluorescent probe, the ethidium bromide (Eb). Complexes **2**, **3**, **4**, **6**, **7** and **8** are capable of displacing Eb from DNA base pairs. The ability of complexes **2**, **3**, **4**, **6**, **9** and **10** to oxidatively cleave plasmid DNA was investigated by agarose gel electrophoresis, in the absence and presence of reactive oxygen species (ROS) scavengers. Different ROS are generated in the DNA cleavage process and the nuclease activity follows the order **2** > **4** ~ **6** ~ **9** > **10** > **3**. In addition, it was demonstrated that the complexes are capable of inhibiting topoisomerase-I activity. The complex $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**11**) was characterized by elemental and conductivity analyses, FTIR, UV-Vis and fluorescence spectroscopies ($\lambda_{\text{excitation}} = 520 \text{ nm}$), ESI-MS and ^1H and ^{13}C NMR. In the FTIR spectrum of **11** the main absorptions are shifted in comparison to the free ligand spectra, evidencing the formation of a complex. In the UV-Vis spectrum, a bathochromic

shift evidences the presence of the complexes in solution. The complex is fluorescent, and the fluorescence intensity is affected by the nature of the solvent. Complex **11** inhibits the growth of K562 cells with the $IC_{50} = 1.0 \mu\text{mol L}^{-1}$ and interacts with DNA. An alternative form of cancer treatment, the photodynamic therapy (PDT), has gained increasing interest. The cytotoxic and photocytotoxic activities of the peroxoniobium complex, $\text{NbO}_2(\text{OH})\text{O}_2^{\bullet-}$ (**12**), was studied. The cytotoxic activity of **12** increases by 5 times upon 5 min of UV–A irradiation, with an IC_{50} value of $6,2 \mu\text{mol L}^{-1}$. The effect of **12** on the activity of methylene blue, a photosensitizing agent used in PDT, was also studied. The addition of the peroxoniobate doubles the photocytotoxic effect of methylene blue. Therefore, the peroxoniobium compound prepared is a promising candidate for PDT, alone or in combination with other sensitizing agents, such as methylene blue dye.

Keywords: Metallo-antitumorals, Anthraquinones, Cytotoxicity, Photocytotoxicity, DNA interaction, Oxidative cleavage, Topoisomerase.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes no Brasil, estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma (INCA, 2018a).....	1
Figura 2: Representação esquemática da estrutura molecular da membrana plasmática (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).....	2
Figura 3: Estrutura dos isômeros de diaminodicloroplatina(II) descobertos por Reiset (a) e Peyrone (b).....	8
Figura 4: Equilíbrio químico da cisplatina em meio aquoso.....	10
Figura 5: Interação entre espécies provenientes do equilíbrio existente no meio intracelular para a cisplatina e bases púricas (a) guanina e (b) adenina.....	11
Figura 6: Adutos (a) intrafitas do tipo <i>cis</i> -GG, <i>cis</i> -GNG e <i>cis</i> -GA e <i>cis</i> -GNG (b) interfitas e (c) monofuncional formados entre espécies provenientes da cisplatina e bases nitrogenadas do DNA.....	12
Figura 7: Estruturas químicas da (a) carboplatina e da (b) oxaloplatina, análogos da cisplatina, aprovados pela FDA e utilizados mundialmente como antitumorais na clínica médica.....	14
Figura 8: Complexos polinucleares de platina(II): (a) <i>1,1/c,c</i> ; (b) <i>1,1/t,t</i> e (c) triplatina	15
Figura 9: Estrutura química de alguns compostos de platina(IV) que entraram em triagem clínica	15
Figura 10: Complexos de cobre(II) contendo fenantrolina como ligante	17
Figura 11: Compostos em triagem clínica: (a) elesclomol coordenado ao íon cobre(II), e (b) casiopeína III-ia	19
Figura 12: (a) Maltolato de gálio e (b) KP46 – complexos de gálio(III) em triagem clínica	21
Figura 13: Complexos de gálio(III) com tiossemicarbazonas (a e b) ou corróis (c), com elevada citotoxicidade	22
Figura 14: Alguns compostos da família das antraquinonas que exibem atividade antitumoral.....	24

Figura 15: Representação para a síntese do complexo 1 , [Cu(HL1) ₂], em EtOH e CHCl ₃	36
Figura 16: Representação para a síntese do complexo 2 , [Cu ₂ (phen) ₂ (L1)(ClO ₄) ₂], em EtOH e CHCl ₃	37
Figura 17: Representação para a obtenção de monocristais do complexo 2.1 , [Cu ₂ (phen) ₂ (L1)(DMSO) ₂](PF ₆) ₂	37
Figura 18: Representação para a síntese do complexo 3 , [Cu ₂ (bpy) ₂ (L1)(ClO ₄) ₂ (H ₂ O) ₂], em EtOH e CHCl ₃	38
Figura 19: Representação para a síntese do complexo 4 , [Cu ₂ (dpm) ₂ (L1)(ClO ₄) ₂ (H ₂ O) ₂], em EtOH e CHCl ₃	38
Figura 20: Representação para a síntese do complexo 5 , [Cu(L2) ₂ (H ₂ O) ₂], em EtOH. 39	
Figura 21: Representação para a síntese do complexo 6 , [Cu(phen)(L2)] ₂ (ClO ₄) ₂ , em EtOH e CHCl ₃	40
Figura 22: Representação para a síntese do complexo 7 , [Cu(bpy)(L2)(H ₂ O)] ₂ (ClO ₄) ₂ , em EtOH e CHCl ₃	40
Figura 23: Representação para a síntese do complexo 8 , [Cu(dmp)(L2)] ₂ (ClO ₄) ₂ , em EtOH e CHCl ₃	41
Figura 24: Representação para a síntese dos complexos 9 , [Cu(phen)(aap)(ClO ₄) ₂], e 10 , [Cu(bpy)(aap)(ClO ₄) ₂], em EtOH.	42
Figura 25: Representação para a síntese do complexo 11 , [Ga ₂ (phen) ₂ (L2)(NO ₃) ₂ (H ₂ O)](NO ₃) ₂ · 4H ₂ O, em EtOH e CHCl ₃	43
Figura 26: Estruturas propostas para os complexos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	51
Figura 27: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm ⁻¹) do complexo 1 , [Cu(HL1) ₂], em pastilha de KBr.	55
Figura 28: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm ⁻¹) do complexo 2 , [Cu ₂ (phen) ₂ (L1)(ClO ₄) ₂], em pastilha de KBr.	56
Figura 29: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm ⁻¹) de H ₂ L1, em pastilha de KBr.	56

Figura 30: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm^{-1}) de phen.H ₂ O, em pastilha de KBr.	57
Figura 31: Espectros eletrônicos de soluções, em H ₂ O:DMSO, do complexo 2 (—) e seus ligantes, H ₂ L1 (-----) e phen (—), nas concentrações (esquerda) $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (direita) $1,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	60
Figura 32: Espectros eletrônicos de soluções, em H ₂ O:DMSO, do complexo 3 (—) e seus ligantes, H ₂ L1 (-----) e bpy (—), nas concentrações (esquerda) $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (direita) $1,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	60
Figura 33: Espectros eletrônicos de soluções, em H ₂ O:DMSO, do complexo 4 (—) e seus ligantes, H ₂ L1 (-----) e dmp (—), nas concentrações (esquerda) $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (direita) $1,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	61
Figura 34: Espectros eletrônicos de soluções, em H ₂ O:DMSO, do complexo 6 (—) e seus ligantes, HL2 (-----) e phen (—), nas concentrações (esquerda) $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (direita) $1,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	61
Figura 35: Espectros eletrônicos de soluções, em H ₂ O:DMSO, do complexo 7 (—) e seus ligantes, HL2 (-----) e bpy (—), nas concentrações (esquerda) $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (direita) $1,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	62
Figura 36: Espectros eletrônicos de soluções, em H ₂ O:DMSO, do complexo 8 (—) e seus ligantes, HL2 (-----) e dmp (—), nas concentrações (esquerda) $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (direita) $1,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	62
Figura 37: Espectro ESI(+)-MS do complexo 2 , [Cu(phen) ₂ (L1)] ²⁺ , em ACN:MeOH	65
Figura 38: Espectro ESI(+)-MS do complexo 3 , [Cu(bpy) ₂ (L1)] ²⁺ , em MeOH.	66
Figura 39: Espectro ESI(+)-MS do complexo 4 , [Cu(dmp) ₂ (L1)] ²⁺ , em MeOH.	66
Figura 40: Espectro ESI(+)-MS do complexo 6 , [Cu(phen)(L2)] ⁺ , em ACN:MeOH...	67
Figura 41: Espectro ESI(+)-MS do complexo 7 , [Cu(bpy)(L2)] ⁺ , em MeOH.....	67
Figura 42: Espectro ESI(+)-MS do complexo 8 , [Cu(dmp)(L2)] ⁺ , em MeOH.....	68
Figura 43: Espectros de RPE para o complexo 2 , [Cu ₂ (phen) ₂ (L1)(ClO ₄) ₂], registrados a 77 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO congelada. Requardos: Espectros de RPE no intervalo de 1000 a 2000 G.	72

- Figura 44:** Espectros de RPE para o complexo **3**, $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, registrados a 77 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO congelada. Requadros: Espectros de RPE no intervalo de 1000 a 2000 G..... 72
- Figura 45:** Espectros de RPE para o complexo **4**, $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, registrados a 77 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO congelada. Requadros: Espectros de RPE no intervalo de 1000 a 2000 G..... 73
- Figura 46:** Espectros de RPE para o complexo **6**, $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]_2(\text{ClO}_4)_2$, registrados a 77 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO congelada. Requadros: Espectros de RPE no intervalo de 1000 a 2000 G. 73
- Figura 47:** Espectros de RPE para o complexo **7**, $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)$, registrados a 77 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO congelada. Requadro: Espectro de RPE no intervalo de 1200 a 2000 G..... 74
- Figura 48:** Espectros de RPE para o complexo **8**, $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})](\text{ClO}_4)$, registrados a 77 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO congelada. Requadro: Espectro de RPE no intervalo de 1200 a 2000 G..... 74
- Figura 49:** Representação da unidade estrutural determinada para o cátion do complexo **2.1**, $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{DMSO})_2]^{2+}$. PF_6^- , contra-íon do complexo, foi omitido..... 77
- Figura 50:** Representação (esquerda) da unidade monomérica do complexo **6**, $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]\text{ClO}_4$, e (direita) de sua forma dimérica, $([\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]_2)^{2+}$ 78
- Figura 51:** Interações π -stacking entre os dímeros $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]_2^{2+}$ (**6**), com distâncias representadas em Å. Os pontos vermelhos representam centróides de anel, enquanto os pontos roxos representam centros de ligações..... 78
- Figura 52:** Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) de aap, em pastilha de KBr. 84
- Figura 53:** Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) do complexo **9**, $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{phen})(\text{ClO}_4)_2]$, em pastilha de KBr. 84
- Figura 54:** Espectros eletrônicos de soluções aquosas (esquerda) do complexo **9** (—) e seus ligantes, aap (-----) e phen (—), nas concentrações (esquerda) $1,0 \times 10^{-5}\text{ mol L}^{-1}$ e (direita) de **9** a $5,0 \times 10^{-3}\text{ mol L}^{-1}$ 85

- Figura 55:** Espectros de RPE medidos (—) e calculados (-----) para os complexos (esquerda) **9** – Cu(aap)(phen)(ClO₄)₂] e (direita) **10** – [Cu(aap)(bpy)(ClO₄)₂], registrados a 9,443 GHz e 300 K, em fase sólida. 85
- Figura 56:** Espectro de absorção na região do UV–Vis da solução 1,0 × 10⁻⁴ mol L⁻¹ do complexo **2** e concentrações de DNA variando de 0 a 2,0 × 10⁻⁴ mol L⁻¹ em tampão TRIS–HCl, pH = 7,2, I = 50 mmol L⁻¹ – Requadro: [DNA] / (ε_a - ε_f) versus [DNA].... 89
- Figura 57:** Espectro de absorção na região do UV–Vis da solução 1,0 × 10⁻⁴ mol L⁻¹ do complexo **3** e concentrações de DNA variando de 0 a 2,3 × 10⁻⁴ mol L⁻¹ em tampão TRIS–HCl, pH = 7,2, I = 50 mmol L⁻¹ – Requadro: [DNA] / (ε_a - ε_f) versus [DNA].... 90
- Figura 58:** Espectro de absorção na região do UV–Vis da solução 2,0 × 10⁻⁴ mol L⁻¹ do complexo **6** e concentrações de DNA variando de 0 a 4,0 × 10⁻⁴ mol L⁻¹ em tampão TRIS–HCl, pH = 7,2, I = 50 mmol L⁻¹ – Requadro: [DNA] / (ε_a - ε_f) versus [DNA].... 90
- Figura 59:** Espectro de absorção na região do UV–Vis da solução 2,0 × 10⁻⁴ mol L⁻¹ do complexo **7** e concentrações de DNA variando de 0 a 3,3 × 10⁻⁴ mol L⁻¹ em DMSO/ TRIS–HCl, 1:2, pH = 7,2, I = 50 mmol L⁻¹ – Requadro: [DNA] / (ε_a - ε_f) versus [DNA]. 91
- Figura 60:** Espectro de absorção na região do UV–Vis da solução 2,0 × 10⁻⁴ mol L⁻¹ do complexo **8** e concentrações de DNA variando de 0 a 5,0 × 10⁻⁴ mol L⁻¹ DMSO/ TRIS–HCl, 1:2, pH = 7,2, I = 50 mmol L⁻¹ – Requadro: [DNA] / (ε_a - ε_f) versus [DNA]. 91
- Figura 61:** Espectro de absorção na região do UV–Vis da solução 2,0 × 10⁻⁵ mol L⁻¹ do complexo **9** e concentrações de DNA variando de 0 a 7,4 × 10⁻⁴ mol L⁻¹ em tampão TRIS–HCl, pH = 7,2, I = 50 mmol L⁻¹ – Requadro: [DNA] / (ε_a - ε_f) versus [DNA].... 92
- Figura 62:** Espectro de absorção na região do UV–Vis da solução 4,0 × 10⁻⁵ mol L⁻¹ do complexo **10** e concentrações de DNA variando de 0 a 2,4 × 10⁻⁴ mol L⁻¹ em tampão TRIS–HCl, pH = 7,2, I = 50 mmol L⁻¹ – Requadro: [DNA] / (ε_a - ε_f) versus [DNA].... 92
- Figura 63:** Relaxação do DNA, induzido pela topo I, na presença de concentrações crescentes dos complexos (a) **2**, (b) **3**, (c) **4** e (d) **6**. pUC19 foi previamente incubado com concentrações crescentes do composto indicado para, então, ser tratado com a topo. O DNA controle (linha da esquerda) foi tratado de forma similar, mas na ausência da topo

I e do complexo. O sentido da volta super-helicoidal do DNA está representado pelos símbolos + ou -. 94

Figura 64: Relaxação do DNA, induzido pela topo I, na presença de concentrações crescentes dos complexos (a) **9** e (b) **10**. pUC19 foi previamente incubado com concentrações crescentes do composto indicado para, então, ser tratado com a topo. O DNA controle (linha da esquerda) foi tratado de forma similar, mas na ausência da topo I e do complexo. O sentido da volta super-helicoidal do DNA está representado pelos símbolos + ou -. 95

Figura 65: Efeito do aumento da concentração de **2**, variando de 0 a $5,15 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$, na intercalação do Eb aos pares de bases adjacentes do DNA. [DNA] = $10 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ e [Eb] = $8 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$, ambas em tampão TRIS-HCl, pH = 7,2. $\lambda_{\text{excitação}} = 546 \text{ nm}$ e razões molares [complexo]:[DNA] de a = 0,28; b = 0,32; c = 0,36; d = 0,40; e = 0,44; f = 0,48; g = 0,52. 97

Figura 66: Efeito do aumento da concentração de **3**, variando de 0 a $5,93 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$, na intercalação do Eb aos pares de bases adjacentes do DNA. [DNA] = $10 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ e [Eb] = $8 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$, ambas em tampão TRIS-HCl, pH = 7,2. $\lambda_{\text{excitação}} = 546 \text{ nm}$ e razões molares [complexo]:[DNA] de a = 0,20; b = 0,24; c = 0,28; d = 0,32; e = 0,36; f = 0,40; g = 0,44; h = 0,48; i = 0,52; j = 0,56; k = 0,60. 97

Figura 67: Efeito do aumento da concentração de **4**, variando de 0 a $2,88 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, na intercalação do Eb aos pares de bases adjacentes do DNA. [DNA] = $10 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ e [Eb] = $8 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$, ambas em tampão TRIS-HCl, pH = 7,2. $\lambda_{\text{excitação}} = 546 \text{ nm}$ e razões molares [complexo]:[DNA] de a = 0,00; b = 0,08; c = 0,16; d = 0,24; e = 0,40; f = 0,56; g = 0,72; h = 0,88; i = 1,12; j = 1,36; k = 1,76; l = 2,16; m = 2,56; n = 2,96. 98

Figura 68: Efeito do aumento da concentração de **6**, variando de 0 a $8,83 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, na intercalação do Eb aos pares de bases adjacentes do DNA. [DNA] = $10 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ e [Eb] = $8 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$, ambas em tampão TRIS-HCl, pH = 7,2. $\lambda_{\text{excitação}} = 546 \text{ nm}$ e razões molares [complexo]:[DNA] de a = 0,00; b = 0,28; c = 0,68; d = 1,08; e = 1,48; f = 1,88; g = 2,28; h = 3,48; i = 4,08; j = 4,88; k = 5,68; l = 6,48; m = 7,28; n = 8,08; o = 9,68. 98

Figura 69: Efeito do aumento da concentração de **7**, variando de 0 a $1,14 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, na intercalação do Eb aos pares de bases adjacentes do DNA. [DNA] = $10 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ e [Eb] = $8 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$, ambas em tampão TRIS-HCl, pH = 7,2. $\lambda_{\text{excitação}} = 546 \text{ nm}$ e razões

molares [complexo]:[DNA] de a = 0,00; b = 0,40; c = 0,80; d = 1,20; e = 1,60; f = 2,00; g = 2,80; h = 3,80; i = 5,00; j = 6,40; k = 8,00; l = 9,60; m = 11,2; n = 12,8..... 99

Figura 70: Efeito do aumento da concentração de **8**, variando de 0 a $1,38 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, na intercalação do Eb aos pares de bases adjacentes do DNA. [DNA] = $10 \mu\text{mol L}^{-1}$ e [Eb] = $8 \mu\text{mol L}^{-1}$, ambas em tampão TRIS–HCl, pH = 7,2. $\lambda_{\text{excitação}} = 546 \text{ nm}$ e razões molares [complexo]:[DNA] de a = 0,00; b = 0,40; c = 0,80; d = 1,20; e = 1,60; f = 2,40; g = 3,20; h = 4,40; i = 5,60; j = 7,20; k = 8,80; l = 10,4; m = 12,8; n = 16,0..... 99

Figura 71: Clivagem oxidativa de DNA de plasmídeo, pUC19, na ausência e na presença de sequestradores de ERO's, após 30 minutos de incubação, a 37°C , pH = 7,2, na ausência e na presença de concentrações crescentes dos complexos (a) **2** (0,5; 1,0; 2,5 e $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$), (b) **3** (5,0; 10; 20 e $40 \mu\text{mol L}^{-1}$), (c) **4** (2,5; 5,0; 7,5 e $10 \mu\text{mol L}^{-1}$), (d) **6** (1,0; 2,5; 5,0 e $7,5 \mu\text{mol L}^{-1}$), (e) **9** (2,5; 5,0; 7,5 e $10 \mu\text{mol L}^{-1}$) e (f) **10** (2,5; 5,0; 10,0 e $12,5 \mu\text{mol L}^{-1}$). Linha 1 – pUC19; linhas 2-5 – complexo metálico; linhas 6-9 – complexo metálico + 10 mmol L^{-1} KI; linhas 10-13 – complexo metálico + 10 mmol L^{-1} NaN₃; linhas 14-17 – complexo metálico + 10 mmol L^{-1} tiron; linhas 19-21 – complexo metálico + 10% DMSO..... 102

Figura 72: Estrutura proposta para **11**, $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{ H}_2\text{O}$ 103

Figura 73: Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400 \text{ cm}^{-1}$) do complexo **11**, $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, em pastilha de KBr. 105

Figura 74: Espectros eletrônicos de soluções, em DMSO, do complexo **11** (—) e seus ligantes, H₂L1 (---) e phen (—), nas concentrações (esquerda) $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (direita) $1,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ 107

Figura 75: Espectro de emissão de fluorescência do complexo **11**, a $6,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, em (—) DMSO, $\lambda_{\text{excitação}} = 520 \text{ nm}$; (—) MeOH, $\lambda_{\text{excitação}} = 520 \text{ nm}$; (---) DMSO_TRIS 1:3, pH = 7,2, $\lambda_{\text{excitação}} = 490 \text{ nm}$; e (-----) TRIS, pH = 7,2, $\lambda_{\text{excitação}} = 470 \text{ nm}$ 108

Figura 76: Espectro ESI(+)-MS do complexo **11**, $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, em MeOH. 109

Figura 77: Espectro de RMN de ¹H de **11**, $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{ H}_2\text{O}$, em DMSO d₆. 110

Figura 78: Mapa de contorno COSY de 11 , $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, em DMSO d_6 .	111
Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C de 11 , $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, em DMSO d_6 .	111
Figura 80: Espectro de RMN DEPT135 de 11 , $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, em DMSO d_6 .	112
Figura 81: Mapa de contorno HSQC de 11 , $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, em DMSO d_6 .	112
Figura 82: Estrutura dos ligantes livres, phen e $\text{H}_2\text{L1}$, e do complexo 11 com a identificação* de cada um dos átomos de C/H.	113
Figura 83: Curva dose-resposta do complexo 11 , $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. O gráfico foi construído com a média de três experimentos independentes.	116
Figura 84: Espectro de absorção, na região do UV–Vis, da solução contendo $6,3 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ do complexo 11 , em tampão TRIS–HCl:DMSO, 2:1, pH = 7,2, I = 50 mmol L^{-1} e concentrações de DNA variando de 0 a $5,6 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ – Requadro: $[\text{DNA}] / (\epsilon_a - \epsilon_f)$ versus $[\text{DNA}]$.	118
Figura 85: Curva dose-resposta do complexo 12 , $\text{NbO}_2(\text{OH})\text{O}_2^{\bullet -}$. O gráfico foi construído com a média de três experimentos independentes.	119
Figura 86: Efeito fotocitotóxico do complexo 12 , $\text{NbO}_2(\text{OH})\text{O}_2^{\bullet -}$, após 4 horas de incubação, na ausência e na presença de concentrações crescentes de 12 , (barras pretas) sem exposição à radiação e, (barras vermelhas) após 5 minutos de exposição à radiação UV–A. Os gráficos foram construídos com a média de três experimentos independentes.	121
Figura A1: Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400 \text{ cm}^{-1}$) do complexo 3 , $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, em pastilha de KBr.	149
Figura A2: Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400 \text{ cm}^{-1}$) do complexo 4 , $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, em pastilha de KBr.	150

Figura A3: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm ⁻¹) do complexo 5 , [Cu(L2) ₂ (H ₂ O) ₂], em pastilha de KBr.....	150
Figura A4: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm ⁻¹) do complexo 6 , [Cu(phen)(L2)](ClO ₄), em pastilha de KBr.....	151
Figura A5: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm ⁻¹) do complexo 7 , [Cu(bpy)(L2)(H ₂ O)](ClO ₄), em pastilha de KBr.....	151
Figura A6: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm ⁻¹) do complexo 8 , [Cu(dmp)(L2)](ClO ₄), em pastilha de KBr.....	152
Figura A7: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm ⁻¹) de HL2, em pastilha de KBr.	152
Figura A8: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm ⁻¹) de bpy, em pastilha de KBr.	153
Figura A9: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm ⁻¹) de dmp.H ₂ O, em pastilha de KBr.	153
Figura A10: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 2 , atribuído a [Cu ₂ (phen) ₂ (L1)] ²⁺ em ACN:MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie [Cu ₂ (phen) ₂ (L1)] ²⁺ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.	154
Figura A11: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 2 , atribuído a [Cu(phen)(HL1)] ⁺ em ACN:MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie [Cu(phen)(HL1)] ⁺ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.	154
Figura A12: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 3 , atribuído a [Cu ₂ (bpy) ₂ (L1)] ²⁺ em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie [Cu ₂ (bpy) ₂ (L1)] ²⁺ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.	155
Figura A13: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 3 , atribuído a [Cu(bpy)(HL1)] ⁺ em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie [Cu(bpy)(HL1)] ⁺ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.	155

Figura A14: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 3 , atribuído a $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)]^+$ em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.....	156
Figura A15: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 4 , atribuído a $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})]^{2+}$ em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})]^{2+}$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.....	156
Figura A16: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 4 , atribuído a $[\text{Cu}(\text{dmp})_2]^+$ em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{dmp})_2]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.....	157
Figura A17: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 4 , atribuído a $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)]^+$ em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.....	157
Figura A18: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 6 , atribuído a $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]^+$ em ACN:MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.....	158
Figura A19: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 7 , atribuído a $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})]^+$, em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.....	158
Figura A20: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 7 , atribuído a $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$, em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.....	159
Figura A21: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 8 , atribuído a $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})]^+$, em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.....	159

Figura A22: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 8 , atribuído a $[\text{Cu}(\text{dmp})_2]^+$, em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{dmp})_2]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.....	160
Figura A23: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 11 , atribuído a $[\text{Ga}(\text{phen})(\text{L1})]^+$ em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Ga}(\text{phen})(\text{L1})]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.	160
Figura A24: Espectros de RPE para o complexo 2 , $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2]$, registrados a 298 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO. Requadro: Espectro de RPE no intervalo de 1000 a 2000 G.....	161
Figura A25: Espectros de RPE para o complexo 3 , $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, registrados a 298 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO. Requadros: Espectros de RPE no intervalo de 1000 a 2000 G.....	161
Figura A26: Espectros de RPE para o complexo 4 , $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, registrados a 298 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO. Requadros: Espectros de RPE no intervalo de 1000 a 2000 G.....	162
Figura A27: Espectros de RPE para o complexo 6 , $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]_2(\text{ClO}_4)_2$, registrados a 298 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO. Requadro: Espectro de RPE no intervalo de 1000 a 2000 G.....	162
Figura A28: Espectros de RPE para o complexo 7 , $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]_2(\text{ClO}_4)_2$, registrados a 298 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO.....	163
Figura A29: Espectros de RPE para o complexo 8 , $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})]_2(\text{ClO}_4)_2$, registrados a 298 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO.	163
Figura A30: Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) do complexo 10 , $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{bpy})(\text{ClO}_4)_2]$, em pastilha de KBr.	174
Figura A31: Espectro ESI-MS de 9 , $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{phen})(\text{ClO}_4)]^+$, em solução MeOH:H ₂ O (9:1). Os requadros mostram a distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{phen})(\text{ClO}_4)]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis e um fragmento do espectro.	174

Figura A32: Espectro ESI-MS de 10 , [Cu(aap)(bpy)(ClO ₄)] ⁺ , em solução MeOH:H ₂ O (9:1). Os requadros mostram a distribuição isotópica para a espécie [Cu(aap)(bpy)(ClO ₄)] ⁺ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis e um fragmento do espectro.	175
Figura A33: Espectros eletrônicos de soluções aquosas (esquerda) do complexo 10 (—) e seus ligantes, aap (---) e bpy (—) nas concentrações (esquerda) $1,0 \times 10^{-5}$ mol L ⁻¹ e (direita) de 10 a $5,0 \times 10^{-3}$ mol L ⁻¹	175
Figura A34: Curva dose-resposta dos ligantes livre, H ₂ L1, HL2, dmp e aap. Os gráficos foram construídos a partir da média de três experimentos independentes.	176
Figura A35: Curva dose-resposta dos complexos contendo H ₂ L1 e ligantes <i>N,N</i> -doadores na esfera de coordenação do íon metálico*. Os gráficos foram construídos a partir da média de três experimentos independentes.	177
Figura A36: Curva dose-resposta dos complexos contendo HL2 e ligantes <i>N,N</i> -doadores na esfera de coordenação do íon metálico*. Os gráficos foram construídos a partir da média de três experimentos independentes.	178
Figura A37: Curva dose-resposta dos complexos contendo 4-aminoantipirina e ligantes <i>N,N</i> -doadores na esfera de coordenação do íon metálico*. Os gráficos foram construídos a partir da média de três experimentos independentes.	179
Figura A38: Espectro de RMN de ¹ H de phen, em DMSO d ₆	180
Figura A39: Espectro de RMN de ¹³ C de phen, em DMSO d ₆	180
Figura A40: Espectro de RMN de ¹ H de H ₂ L1, em DMSO d ₆	181
Figura A41: Espectro de RMN de ¹³ C de H ₂ L1, em DMSO d ₆	181

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Alguns dados dos reagentes e solventes utilizados nos procedimentos e preparações.....	29
Tabela 2: Faixas de concentração dos compostos utilizada nos testes de citotoxicidade.....	44
Tabela 3: Faixas de concentração dos compostos utilizadas nos testes de fotocitotoxicidade.....	45
Tabela 4: Concentração das soluções usadas para cada um dos complexos, na interação com o DNA, e a maior razão molar [<i>ct</i> -DNA]:[complexo] atingida em cada caso.....	46
Tabela 5: Concentração das soluções usadas para cada um dos complexos, na intercalação com o DNA usando Eb como sonda, e a maior razão molar [complexo]:[<i>ct</i> -DNA] atingida em cada caso.....	48
Tabela 6: Dados obtidos para as análises elementares e condutimétricas dos complexos de cobre(II) contendo antraquinonas e ligantes <i>N,N</i> -heterocíclicos e antraquinonas....	52
Tabela 7: Atribuição de frequências (cm ⁻¹) na região do infravermelho (4000–400 cm ⁻¹) dos ligantes H ₂ L1, HL2, bpy, dmp, phen e dos complexos 1 ([Cu(HL1) ₂]), 2 ([Cu ₂ (phen) ₂ (L1)(ClO ₄) ₂]), 3 ([Cu ₂ (bpy) ₂ (L1)(ClO ₄) ₂ (H ₂ O) ₂]), 4 ([Cu ₂ (dmp) ₂ (L1)(ClO ₄) ₂ (H ₂ O) ₂]), 5 ([Cu(L2) ₂ (H ₂ O) ₂]), 6 ([Cu(phen)(L2)](ClO ₄)), 7 ([Cu(bpy)(L2)(H ₂ O)](ClO ₄) e 8 ([Cu(dmp)(L2)](ClO ₄)).	58
Tabela 8: Bandas de maior intensidade, na região do UV–Vis (250–700 nm) dos ligantes H ₂ L1, HL2, bpy, dmp, phen e dos complexos 2, 3, 4, 6, 7 e 8	63
Tabela 9: Parâmetros de RPE para os complexos 2, 3, 4, 6, 7 e 8 , em fase sólida e em solução de DMSO.....	75
Tabela 10: Dados Cristalográficos e Refinamento para determinação das estruturas dos complexos 2.1 e 6	79
Tabela 11: Comprimentos de ligação, em Å, para os átomos na esfera de coordenação do íon cobre(II) na estrutura dos complexos 2.1 e 6 . Os desvios são mostrados entre parênteses e o sufixo ' equivale ao menor componente de desordem.....	80

Tabela 12: Ângulos de ligação, em °, para os átomos na esfera de coordenação do íon cobre(II) na estrutura dos complexos 2.1 e 6 . Os desvios são mostrados entre parênteses e o sufixo ' equivale ao menor componente de desordem.....	80
Tabela 13: Dados obtidos para as análises elementares e condutimétricas dos complexos 9 e 10	82
Tabela 14: Valores de CI ₅₀ para ligantes livres e complexos de cobre(II) na linhagem K562 com tempo de incubação de 72 horas. Os valores de CI ₅₀ para a cisplatina e [Cu(phen) ₂](ClO ₄) ₂ também são mostrados para efeito de comparação.	87
Tabela 15: Concentração das soluções dos complexos, faixa de concentração de DNA e valores das constantes de afinidade complexo–DNA usados no estudo da interação dos complexos com o <i>ct</i> -DNA por espectroscopia na região do UV–Vis	93
Tabela 16: Sequestradores de ERO's utilizados para determinar o perfil dos complexos 2 , 3 , 4 , 6 , 9 e 10 em suas atividades nucleásicas e equações que representam as reações radicalares envolvidas.....	101
Tabela 17: Dados obtidos para as análises elementares e condutimétrica do complexo 11	104
Tabela 18: Atribuição de frequências, cm ⁻¹ , na região do IV (4000–400 cm ⁻¹) dos ligantes H ₂ L1 e phen e do complexo 11 , [Ga ₂ (phen) ₂ (L1)(NO ₃) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂ · 4H ₂ O.	106
Tabela 19: Bandas de maior intensidade, na região do UV–Vis (250–700 nm) dos ligantes H ₂ L1, phen e do complexo 11	107
Tabela 20: Deslocamentos químicos de ¹ H e ¹³ C observados para os ligantes phen e H ₂ L1 e para complexo 11	115
Tabela 21: Valores de CI ₅₀ para os ligantes livres e o complexo 11 na linhagem celular K562 com tempo de incubação de 72 horas. O valor de CI ₅₀ para a cisplatina também é mostrado para efeito de comparação.	117
Tabela 22: Concentração do complexo 11 e faixa de concentração de DNA usado no estudo da interação do complexo com <i>ct</i> -DNA por espectroscopia na região do UV–Vis	118
Tabela 23: Valores de CI ₅₀ para o complexo 12 , AM, e 12 + AM, na linhagem celular K562 com tempo de incubação de 4 horas, fotoirradiada e sem irradiação. O valor de CI ₅₀	

para **12** após 72 horas de incubação, na mesma linhagem celular, também foi mostrado para efeito de comparação. 122

Tabela A1: Comprimentos de ligação, em Å, para os átomos na estrutura do complexo **2.1**. Os desvios são mostrados entre parênteses. 164

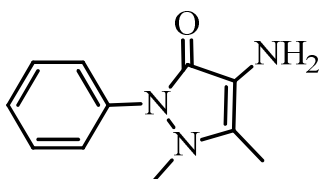
Tabela A2: Ângulos de ligação, em °, para os átomos na estrutura do complexo **2.1**. Os desvios são mostrados entre parênteses. 166

Tabela A3: Comprimentos de ligação, em Å, para os átomos na estrutura do complexo **6**. Átomos rotulados (‘) estão no componente menor de desordem e os desvios são mostrados entre parênteses. 170

Tabela A4: Ângulos de ligação, em °, para os átomos na estrutura do complexo **6**. Átomos rotulados (‘) estão no componente menor de desordem e os desvios são mostrados entre parênteses. 171

LISTA DE ABREVIATURAS E ESTRUTURAS

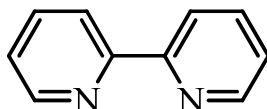
aap – 4-aminoantipirina



AM – Azul de metileno

BCRJ – Banco de células do Rio de Janeiro

bpy – 2,2'-bipiridina



CHN – Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio

CHCl₃ – Clorofórmio

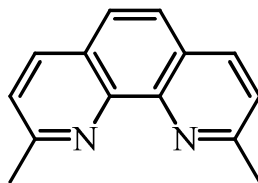
CI₅₀ – Concentração necessária para inibir o crescimento celular em 50%

[complexo]_{50%} – Concentração de complexo que leva a redução de 50% da fluorescência

ct-DNA – Ácido desoxirribonucleico de timo de vitelo

DMF – Dimetilformamida – (CH₃)₂NCHO

dmp – 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina



DMSO – Dimetilsulfóxido – (CH₃)₂SO

DMSO-d₆ – Dimetilsulfóxido deuterado – (CD₃)₂SO

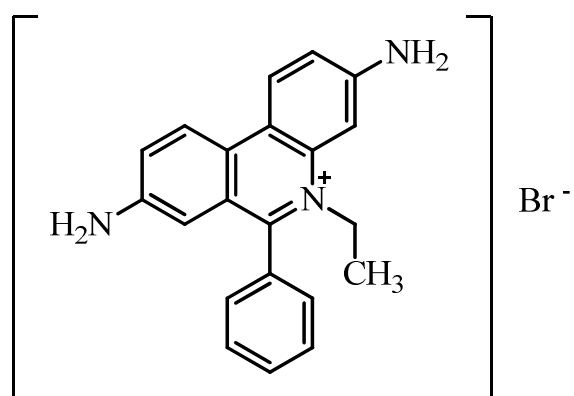
DNA – Ácido desoxirribonucleico

ε_a – Razão entre a absorvância e concentração do complexo

ε_b – Coeficiente de extinção do complexo em sua forma totalmente ligada

ε_f – Coeficiente de extinção do complexo livre

Eb – Brometo de etídio



EDTA – Ácido etilenodiamino tetra-acético

ERO's – Espécies reativas de oxigênio

ESI-MS – Espectrometria de massas com ionização eletrospray

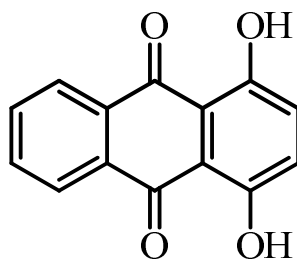
EtOH – Etanol – $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

FDA – Food and Drug Administration

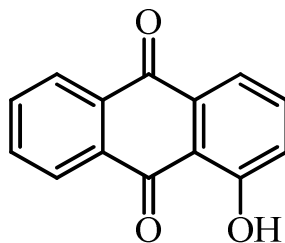
F – Intensidade de emissão de fluorescência

F_0 – Intensidade de emissão de fluorescência observada na ausência de supressor

H₂L1 – 1,4-diidroxiantraceno-9,10-diona



HL2 – 1-hidroxiantraceno-9,10-diona



INCA – Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva

IV – Infravermelho

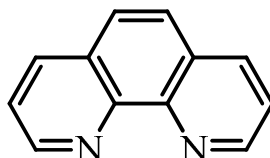
K_{Eb} – Constante de interação DNA–Eb ($K_{Eb} = 10^7 \text{ L mol}^{-1}$)

k_q – Constante de velocidade bimolecular de supressão

K_{sv} – Constante de Stern-Volmer = $k_q\tau_0$

MeOH – Metanol – CH_3OH

phen – 1,10-fenantrolina



[Q] – Concentração de supressor (complexo)

RMN – Ressonância magnética nuclear

RNA – Ácido ribonucleico

RPE – Ressonância paramagnética eletrônica

TAE – Tampão tris/acetato–EDTA

TBE – Tampão tris-borato/EDTA

TCML – Transferência de carga do metal para o ligante

TFD – Terapia fotodinâmica

THF – Tetrahidrofurano

Topo – Topoisomerase I

Tr – Transferrina

τ_0 – Tempo de vida médio das biomoléculas na ausência do supressor (10^{-8} s)

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

USP – Universidade de São Paulo

UV–Vis – Ultravioleta e visível

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xxiii
LISTA DE ABREVIATURAS E ESTRUTURAS	xxvi
SUMÁRIO	xxix
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 AS CÉLULAS E O DESENVOLVIMENTO DE UM TUMOR	2
1.2 CAUSAS DO CÂNCER	4
1.3 PREVENÇÃO E TRATAMENTO CONTRA O CÂNCER	5
1.4 O CÂNCER E A QUÍMICA INORGÂNICA	7
1.4.1 MECANISMO DE AÇÃO DA CISPLATINA	9
1.4.2 ASPECTOS CLÍNICOS E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS QUIMIOTERÁPICOS	12
1.4.3 COMPLEXOS DE COBRE(II) COMO AGENTES QUIMIOTERÁPICOS	16
1.4.4 COMPLEXOS DE GÁLIO(III) COMO AGENTES QUIMIOTERÁPICOS	19
1.5 APLICAÇÕES BIOLÓGICAS DOS DERIVADOS DAS ANTRAQUINONAS	23
1.6 COMPLEXOS DE NIÓBIO E SEUS POTENCIAIS BIOLÓGICOS	25
2 OBJETIVOS ALCANÇADOS	27
3 MATERIAIS E REAGENTES	29
3.1 CÉLULAS E CULTURA	29
3.2 REAGENTES E SOLVENTES	29
4 INSTRUMENTOS E MÉTODOS	32
4.1 ANÁLISE ELEMENTAR - CHN	32
4.2 ABSORÇÃO ATÔMICA	32

4.3	ANÁLISES CONDUTIMÉTRICAS _____	32
4.4	ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO _____	33
4.5	ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL _____	33
4.6	ESPECTROMETRIA DE MASSAS - ESI _____	33
4.7	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR _____	33
4.8	ESPECTROSCOPIA PARAMAGNÉTICA ELETRÔNICA _____	34
4.9	MEDIDAS CRISTALOGRÁFICAS DE MONOCRISTAL _____	34
4.10	MEDIDAS DE FLUORESCÊNCIA _____	35
4.11	INTERAÇÕES COM DNA DE PLASMÍDEO _____	35
5	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS _____	36
5.1	SÍNTESES _____	36
5.2	TESTES DE CITOTOXICIDADE NA LINHAGEM CELULAR K562 _____	43
5.3	TESTES DE FOTOCITOTOXICIDADE NA LINHAGEM CELULAR K562 _____	44
5.4	DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES DE LIGAÇÃO DNA-COMPLEXO _____	46
5.5	MEDIAÇÃO DA TOPOISOMERASE I NA RELAXAÇÃO DO DNA _____	47
5.6	MEDIDAS DE FLUORESCÊNCIA _____	47
5.7	CLIVAGEM OXIDATIVA DE DNA DE PLASMÍDEO _____	48
6	CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE COMPLEXOS TERNÁRIOS DE COBRE(II) COM OS LIGANTES DA CLASSE DAS ANTRAQUINONAS E <i>N,N</i> HETEROCÍCLICOS DOADORES _____	50
6.1	ANÁLISE ELEMENTAR E MEDIDAS DE CONDUTIMETRIA _____	50
6.2	ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO _____	52
6.3	ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL _____	59
6.4	ESPECTROMETRIA DE MASSAS _____	64
6.5	RESSONÂNCIA PARAMAGNÉTICA ELETRÔNICA _____	68
6.6	DIFRAÇÃO DE RAIOS X DE MONOCRISTAIS _____	76
7	COMPLEXOS DE COBRE(II) COM AMINOANTIPIRINA E LIGANTES <i>N,N</i> -DOADORES _____	82

8	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA E INTERAÇÃO COM ALVOS NUCLEARES DE COMPLEXOS TERNÁRIOS DE COBRE(II) COM LIGANTES MISTOS _____	86
8.1	ESTUDO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DOS COMPOSTOS NA LINHAGEM K562 __	86
8.2	DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES DE LIGAÇÃO DNA–COMPLEXO _____	88
8.3	MEDIAÇÃO DA TOPOISOMERASE NA RELAXAÇÃO DO DNA _____	93
8.4	INTERCALAÇÃO COMPLEXO–DNA POR MEDIDAS DE FLUORESCÊNCIA _____	96
8.5	CLIVAGEM OXIDATIVA DE DNA DE PLASMÍDEO _____	100
9	CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO COMPLEXO TERNÁRIO DE GÁLIO(III) COM OS LIGANTES 1,4-DIIDROXIANTRACENO-9,10-DIONA E 1,10-FENANTROLINA _____	103
9.1	ANÁLISE ELEMENTAR E MEDIDAS DE CONDUTIMETRIA _____	103
9.2	ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO _____	104
9.3	ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL ____	106
9.4	ESPECTROSCOPIA DE FLUORESCÊNCIA _____	107
9.5	ESPECTROMETRIA DE MASSAS _____	108
9.6	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR _____	110
10	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DO COMPLEXO TERNÁRIOS DE GÁLIO(III) COM LIGANTES MISTOS _____	116
10.1	ESTUDO DA CITOTOXICIDADE DO COMPOSTO 11 NA LINHAGEM K562 _____	116
10.2	DETERMINAÇÃO DA CONSTANTE DE LIGAÇÃO DNA–COMPLEXO 11 _____	117
11	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DO COMPLEXO DE NIÓBIO _____	119
11.1	ESTUDO DA CITOTOXICIDADE DO COMPOSTO 12 NA LINHAGEM K562 _____	119
11.2	ESTUDO DA FOTOCITOTOXICIDADE DO COMPOSTO 12 NA LINHAGEM K562 __	120
12	CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES _____	123
13	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	128
14	ANEXO 1 – ESPECTROS VIBRACIONAIS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DOS COMPOSTOS CONTENDO ANTRAQUINONAS E/OU LIGANTES <i>N,N</i> -DOADORES _____	149
15	ANEXO 2 – FRAGMENTOS DOS ESPECTROS DE MASSAS ESI-MS(+) _____	154
16	ANEXO 3 – ESPECTROS DE RPE REGISTRADOS A 298 K _____	161
17	ANEXO 4 – TABELAS COMPLETAS: COMPRIMENTOS E ÂNGULOS DE LIGAÇÃO DETERMINADOS PARA OS COMPLEXOS 2.1 E 6 _____	164

18	ANEXO 5 – ESPECTROS OBTIDOS NA CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS 9 E 10	174
19	ANEXO 6 – CURVAS DOSE-RESPOSTA, INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO CELULAR <i>VERSUS</i> CONCENTRAÇÃO DO COMPOSTO, PARA OS COMPLEXOS TERNÁRIOS DE COBRE(II) E SEUS LIGANTES	176
20	ANEXO 7: ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C DOS LIGANTES: PHEN E $\text{H}_2\text{L1}$	180
21	ANEXO 8 – TRABALHOS CIENTÍFICOS 2014/2018	182

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um problema mundial de saúde pública, sendo a segunda maior causa de óbitos por doenças em vários países. De acordo com Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva, INCA, é previsto que até 2025 ocorra 20 milhões de novos casos e que até 2020 ele se torne a primeira causa de morte por doenças (INCA, 2015). Para o Brasil, a estimativa para o biênio 2018–2019 aponta a ocorrência de cerca de 640 mil novos casos anuais de câncer, sendo cerca de 460 mil do tipo não melanoma (**Figura 1**). O câncer de próstata, com quase 70 mil novos casos, está entre os mais frequentes em homens, e o de mama, com cerca de 60 mil novos casos, entre as mulheres (INCA, 2018a).

Localização primária	Casos	%			Localização primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7	Homens	Mulheres	Mama	59.700	29,5
Traqueia, brônquio e pulmão	18.740	8,7			Cólon e reto	18.980	9,4
Cólon e reto	17.380	8,1			Colo do útero	16.370	8,1
Estômago	13.540	6,3			Traqueia, brônquio e pulmão	12.530	6,2
Cavidade oral	11.200	5,2			Glândula de tireoide	8.040	4,0
Esôfago	8.240	3,8			Estômago	7.750	3,8
Bexiga	6.690	3,1			Corpo do útero	6.600	3,3
Laringe	6.360	3,0			Ovário	6.150	3,0
Leucemia	5.940	2,8			Sistema nervoso central	5.510	2,7
Sistema nervoso central	5.810	2,7			Leucemias	4.860	2,4

* Números arredondados para múltiplos de 10

Figura 1: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes no Brasil, estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma (INCA, 2018a).

1.1 AS CÉLULAS E O DESENVOLVIMENTO DE UM TUMOR

As células são as unidades funcionais e estruturais dos seres vivos. Nos animais, elas são formadas por duas partes fundamentais: o citoplasma e o núcleo.

O constituinte mais externo do citoplasma é a membrana plasmática – limite entre os meios intra e extracelulares (**Figura 2**). Ela é formada por uma bicamada fosfolipídica, na qual os grupamentos apolares (hidrofóbicos) se orientam para o centro da membrana, enquanto os grupamentos polares (hidrofílicos) ficam nas duas superfícies. Algumas moléculas protéicas encontram-se inseridas parcialmente ou totalmente na membrana e atuam como receptores ou sinalizadores. Dentre as funções da membrana plasmática destaca-se a de manter constante a composição e concentração intracelular (GARTNER; HIATT, 2007; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

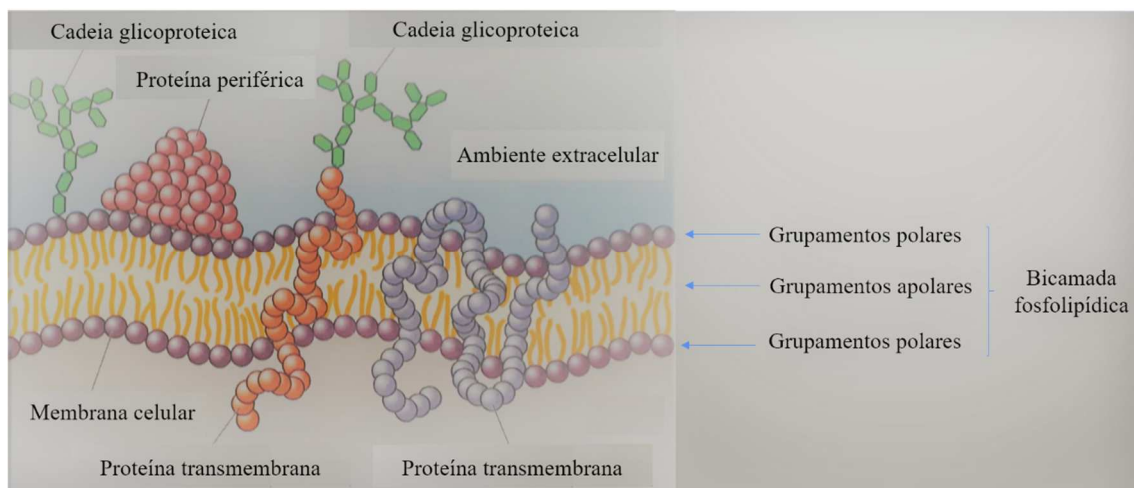


Figura 2: Representação esquemática da estrutura molecular da membrana plasmática (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008)

As trocas de substâncias entre as células e o meio no qual elas se encontram inseridas, ocorrem através da membrana. Moléculas pequenas e alguns íons, tais como Na^+ , K^+ e Ca^{2+} , podem atravessar a membrana plasmática através de canais constituídos por proteínas. Quando essa travessia não consome energia, fala-se em transporte passivo. Este, por sua vez, pode ocorrer na ausência de proteínas carreadoras (difusão passiva) ou em sua presença (transporte facilitado). Quando a travessia consome energia, fala-se em transporte ativo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

No citoplasma se localizam o citoesqueleto, as organelas e os depósitos ou inclusões, geralmente temporários, de carboidratos, proteínas, lipídeos ou pigmentos. O citoesqueleto é responsável por contração celular, movimentação das células, além de influenciar na forma das células e movimento das organelas. As organelas desempenham diversas funções, dentre elas, a disponibilização de energia, síntese de proteínas, digestão intracitoplasmática, oxidação de substratos orgânicos específicos, entre outros (GARTNER; HIATT, 2007; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

Já o núcleo, é o centro de controle de todas as atividades celulares, uma vez que contém, nos cromossomos, todo o genoma das células. Chama-se de genoma o conjunto de informações genéticas codificadas no ácido desoxirribonucleico (DNA). Além de conter toda a maquinaria necessária para a duplicação de seu DNA, o núcleo é responsável pela síntese e processamento de todos os tipos de ácidos ribonucleicos (RNA). Estes, por sua vez, são os responsáveis pela síntese protéica que ocorre no citoplasma (GARTNER; HIATT, 2007; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

Mitose é o processo de divisão celular, no qual, uma célula-mãe se divide em duas novas células (células-filhas) com conjunto cromossômico idêntico ao da célula-mãe. A maioria dos tecidos está em constante renovação celular (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008). Alguns fenômenos, podem fazer com que, no processo de duplicação do DNA, ocorram erros. Nos organismos vivos existem “detectores” naturais capazes de identificar o dano no bloco de DNA replicado. Isso possibilita que a célula tenha um tempo de reparo antes da próxima divisão celular. Caso o reparo não seja possível ocorre o processo de apoptose, ou seja, a “morte programada” da célula. Caso esses “detectores” sejam suprimidos, uma mutação celular pode ocorrer (PATRICK, 2009).

As células do câncer são resultantes de mutações genéticas, ou seja, são formadas quando as células normais perdem o mecanismo de regulação que controla o seu crescimento e multiplicação. Fala-se em perda das características de especialização que as distinguem de outros tipos de células, em outras palavras, elas perdem sua diferenciação. Um crescimento anormal é verificado – fala-se em neoplasia, câncer ou tumor. Se o câncer é localizado, o tumor é classificado como benigno. Se as células tumorais invadem outras partes do corpo e assumem tumores secundários, o processo é conhecido como metástase e o câncer é denominado maligno. Um dos maiores problemas no tratamento é que o câncer não é uma doença única. Há mais de 200 tipos de cânceres

e o tratamento que é eficaz no controle de um tipo não o é no controle de outro (PATRICK, 2009).

1.2 CAUSAS DO CÂNCER

Qualquer pessoa, independentemente de sua classe social ou raça, é passível de desenvolver algum tipo de câncer. As causas do desenvolvimento de um tumor não são completamente claras, embora muitos esforços tenham sido despendidos no sentido de elucidá-los.

Estudos apontam que os diversos tipos de cânceres podem ser causados por fatores externos ou internos que estão inter-relacionados. Os fatores externos se relacionam ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural, enquanto as causas internas estão associadas a fatores genéticos. Estima-se que 80% a 90% dos casos de cânceres estejam associados a fatores externos. Ainda assim, vale ressaltar que o surgimento do câncer depende da intensidade e duração da exposição das células aos seus agentes causadores (INCA, 2018b).

Alguns produtos químicos, infecções virais ou fatores ambientais, como exemplos, podem produzir mutações nos proto-oncogenes, os quais contêm informações essenciais para o controle da vida das células normais. Os genes mutados em sua forma sequencial e multifásica convertem-se em oncogenes. Estes podem superexpressar ou suprimir reguladores bioquímicos (LEMKE *et al.*, 2008).

Os fatores internos ou externos, isolados ou combinados, tem permitido o estabelecimento de causa-efeito sobre determinados tipos de câncer. Os fumantes, por exemplo, têm um risco relativo 10 vezes maior de desenvolver câncer de pulmão quando comparados aos não fumantes. O câncer de esôfago pode ser associado ao consumo combinado de álcool e tabaco. Já o câncer na cavidade bucal pode ser favorecido pelo consumo combinado de bebidas alcoólicas, tabaco, chimarrão, churrasco e cozimento de alimentos em fogão à lenha. Por outro lado, a ingestão de frutas cítricas e vegetais ricos em caroteno parece ser um fator de proteção contra essas neoplasias (INCA, 2018b).

Alguns tipos de vírus também parecem estar relacionados com no mínimo seis tipos de cânceres em seres humanos e constituem cerca de 15% dos casos de cânceres no mundo. Hepatite B, por exemplo, pode causar 80% dos casos de câncer de fígado. A bactéria *Helicobacter pylori* é responsável por muitas úlceras estomacais e também implica em câncer de estômago (PATRICK, 2009).

O envelhecimento também se mostra como fator relevante ao aumento da suscetibilidade maligna, pois traz mudanças nas células, além do fato das células de pessoas idosas terem sido expostas aos diferentes fatores de risco por mais tempo.

É importante ressaltar, entretanto, que a identificação dos fatores de risco não é facilmente reconhecível. Para as doenças crônicas, as primeiras manifestações podem surgir muitos anos após as exposições aos fatores de risco.

1.3 PREVENÇÃO E TRATAMENTO CONTRA O CÂNCER

O cenário do câncer no Brasil e no mundo revela a imensa importância de tratamentos preventivos para combatê-lo. A prevenção engloba ações realizadas com o objetivo de reduzir os riscos de se ter a doença, bem como a diminuição da mortalidade ocasionada pelo câncer. Tal tratamento preventivo atua no sentido de impedir que o câncer se desenvolva ou de tratá-lo precocemente uma vez que ele tenha sido detectado (INCA, 2018b).

Embora fatores genéticos tenham sido associados ao desenvolvimento de um tumor, acredita-se que a diminuição aos fatores de risco contribua sensivelmente para a diminuição do surgimento de novos casos. Nesse contexto, algumas práticas consideradas saudáveis incluem não fumar, realizar atividades físicas regularmente e manter uma alimentação balanceada. Em alguns casos específicos, tal como prevenção de câncer no colo do útero, também se recomendam a vacina contra o HPV, principalmente para meninas de 9 a 13 anos, e a realização do exame preventivo Papanicolau (INCA, 2015).

Uma vez detectado um tumor, o paciente deve ser tratado. De acordo com o INCA, os tratamentos convencionais disponíveis envolvem cirurgia, radioterapia, quimioterapia

ou transplante de medula óssea. Em muitos casos, é necessário combinar mais de uma modalidade.

A cirurgia tem como objetivo remoção do tecido canceroso.

A radioterapia, muitas vezes recomendada em combinação com outro tratamento, consiste na utilização de radiações direcionadas ao tecido canceroso com o objetivo de destruir um tumor ou impedir o seu crescimento. De acordo com os dados do INCA, metade dos pacientes com câncer no Brasil, é tratada com radioterapia e é cada vez maior o número de pessoas que ficam curadas com este tratamento. Ainda nos casos em que não há cura do paciente, o tratamento leva a diminuição no tamanho do tumor, o que reduz hemorragias, dores e outros sintomas, e, por conseguinte, proporciona alívio aos pacientes (INCA, 2018b).

A quimioterapia consiste na utilização de medicamentos capazes de destruir as células tumorais. Os fármacos utilizados podem ser administrados via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea ou tópica e, muitos agentes quimioterápicos são específicos, ou seja, o agente quimioterápico eficaz no combate de um tumor não o é no combate de outro (INCA, 2018b).

O transplante de medula torna-se necessário quando doenças malignas afetam as células do sangue. Ele consiste na substituição de uma medula óssea doente, ou deficitária, por células normais de medula óssea, e tem como objetivo a reconstituição da medula (INCA, 2018b).

Com rápido crescimento nos últimos anos e como proposta alternativa no tratamento contra o câncer tem-se a terapia fotodinâmica (TFD). Trata-se de uma técnica menos invasiva, segura e que tem mostrado bons resultados. Um composto fotossensível é introduzido no paciente e se acumula preferencialmente em células que se reproduzem rapidamente. Posteriormente, as células são irradiadas, via laser, através de um cateter. A interação entre luz, composto fotossensível e oxigênio gera espécies reativas de oxigênio (ERO's) que causam a morte das células seja por necrose ou apoptose. A TFD vem sendo amplamente divulgada em tratamentos dermatológicos, além de ser uma terapia adjuvante no tratamento pulmonar, neural, mucosa oral e tumores urinários (ALLISON; MOGHISSI, 2013; RKEIN; OZOG, 2014; JAYME; CALORI; TEDESCO, 2016)

1.4 O CÂNCER E A QUÍMICA INORGÂNICA

A Química Bioinorgânica estuda tanto os íons metálicos que ocorrem naturalmente nos sistemas biológicos quanto aqueles que são introduzidos para diagnóstico ou como fármacos, e vem ganhando crescente destaque em virtude do papel desempenhado pelos compostos metálicos como agentes terapêuticos. Os complexos metálicos oferecem uma série de vantagens frente aos ligantes orgânicos tradicionais. Características inerentes aos centros metálicos, como estados de oxidação e número e geometria de coordenação, permitem projetar e sintetizar uma variedade de complexos que podem variar entre si quanto a carga, geometria e propriedades cinéticas e termodinâmicas. Assim, é possível alterar as propriedades farmacológicas dos fármacos de base orgânica e, até, obter fármacos que sejam menos tóxicos e/ou possuam um espectro de atividade mais amplo (BARRA; NETTO, 2015; ZAKI; ARJMAND; TABASSUM, 2016).

Espera-se que o DNA seja o alvo intracelular primário dos agentes antitumorais. As interações fármaco-DNA levam a alterações na estrutura helicoidal desse ácido nucléico, podendo bloquear os processos de divisão celular e, assim, levar a morte das células. Tais interações podem ocorrer pelo estabelecimento de ligações covalentes ou interações não-covalentes. As ligações covalentes ocorrem entre o íon metálico do complexo e as nucleobases. Já as interações não covalentes podem envolver intercalação, ligação ao sulco ou efeitos eletrostáticos (ZAKI; ARJMAND; TABASSUM, 2016).

A pesquisa de complexos metálicos com propriedades antitumorais iniciou-se com a descoberta da ação antitumoral da cisplatina, *cis*-diaminodicloroplatina(II), no fim da década de 1960, por Rosenberg e Van Camp e tem sido estimulada com a descoberta da atividade citotóxica de diversos outros complexos de platina e de outros metais, tais como cobre e gálio (ROSENBERG, BARNETT; VANCAMP, LORETTA; TROSKO, JAMES; MOUSOUR, 1969; COLLERY *et al.*, 2002; SANTINI *et al.*, 2014; TRUDU *et al.*, 2015).

Diaminodicloroplatina(II) foi descrita pela primeira vez em 1844 por Reiset e, um ano mais tarde, Peyrone descreveu um outro composto com a mesma fórmula molecular.

Em 1893, Werner propôs que esses complexos fossem isômeros, sendo o de Reiset a forma *trans* (**Figura 3, a**) e o de Peyrone, o isômero *cis* (**Figura 3, b**) (REEDIJK, 2003).

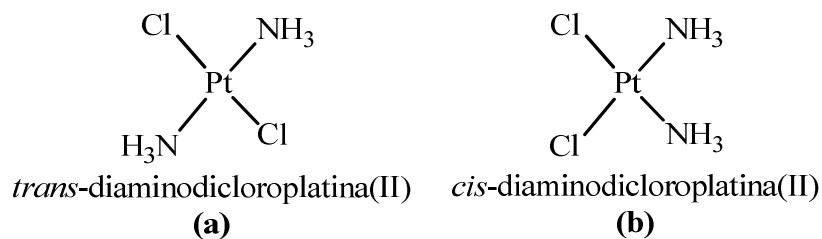


Figura 3: Estrutura dos isômeros de diaminodichloroplatina(II) descobertos por Reiset (**a**) e Peyrone (**b**).

Entretanto, foi apenas a partir de 1964 que Rosenberg, ao estudar a ação do campo elétrico alternado em uma colônia de bactérias *Escherichia coli*, observou que a divisão celular dessas bactérias era inibida. Com persistência do crescimento depois de interrompida a corrente elétrica, tornou-se possível localizar o verdadeiro agente inibidor, a cisplatina. Esta era formada eletroliticamente pela reação entre a platina desprendida dos eletrodos e o cloreto de amônio presente no meio nutriente (WILTSHAW, 1979).

A partir desses resultados, Rosenberg administrou diaminodichloroplatina(II) a camundongos portadores de sarcoma-180, um modelo de tumor usado em ensaios farmacológicos. O isômero *trans* não mostrou resultados satisfatórios. Já para o isômero *cis* (cisplatina), o resultado foi surpreendente. Este promoveu a regressão completa do tumor em 36 dias (ROSENBERG, BARNETT; VANCAMP, LORETTA; TROSKO, JAMES; MOUSOUR, 1969; WILTSHAW, 1979).

Já no início da década de 70, a cisplatina foi submetida a testes clínicos e demonstrou eficácia contra cânceres sólidos, genitourinários, ginecológicos, broncogênicos, da cabeça e do pescoço. Sua utilização como agente quimioterápico foi aprovado pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos (FDA) em 1978. Apenas como exemplo, este fármaco possibilita 90% dos casos de cura em pacientes com câncer testicular e, aproximadamente 100%, quando diagnosticado precocemente (WILTSHAW, 1979; REEDIJK, 2003; JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016).

Pode-se dizer que a descoberta da atividade antitumoral da cisplatina abriu uma nova perspectiva, incluindo os complexos metálicos como possíveis agentes antitumorais.

Desde então, muitos esforços têm sido despendidos no sentido de elucidar o mecanismo de ação da cisplatina e outros compostos de coordenação. Um grande empecilho, no entanto, deve-se à complexidade dos equilíbrios químicos estabelecidos nos sistemas biológicos, tais como, reações de substituições de ligantes, hidrólise, oxirreduções, entre outras.

1.4.1 MECANISMO DE AÇÃO DA CISPLATINA

Os primeiros passos que desencadeiam a morte celular por compostos de platina envolvem quatro processos sequenciais distintos: entrada e acumulação nas células; equilíbrios em condições fisiológicas que levam a ativação dos complexos; ligação com os ácidos nucléicos formando uma variedade de adutos Pt–DNA; e, finalmente, os danos ao DNA (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2015).

Durante muitos anos acreditava-se que a cisplatina entrava nas células pelo mecanismo de difusão passiva (BINKS; DOBROTA, 1990; WANG, D.; LIPPARD, 2005). A alta concentração de íons cloreto (aproximadamente 100 mmol L⁻¹) no meio extracelular dificultaria a ocorrência de reações de substituição na cisplatina. Já no interior da célula, a baixa concentração de Cl⁻ (aproximadamente 4 mmol L⁻¹) favoreceria a substituição de Cl⁻ da cisplatina por moléculas de água, levando à formação de espécies mais reativas (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2015). A **Figura 4** ilustra o equilíbrio da cisplatina em solução aquosa. Basu e colaboradores sugeriram que o influxo de cisplatina nas células estava relacionado à atividade da enzima Na⁺/K⁺ ATPase, pois eles verificaram que a inibição do funcionamento desta enzima diminuía a incorporação de cisplatina pelas células tumorais (BASU; TEICHER; LAZO, 1990). Atualmente, no entanto, aceita-se que a entrada da cisplatina nas células ocorre por transporte ativo mediado pela proteína CTR1 (transportadora de cobre), uma vez que a deleção do gene CTR1 aumenta a resistência a cisplatina e reduz os níveis de platina nas células (ISHIDA *et al.*, 2002; LIN *et al.*, 2002; IVY; KAPLAN, 2013). Safaei e colaboradores mostraram o papel regulador dessa proteína na acumulação de diversas drogas de platina em leveduras (SAFAEI, 2006).

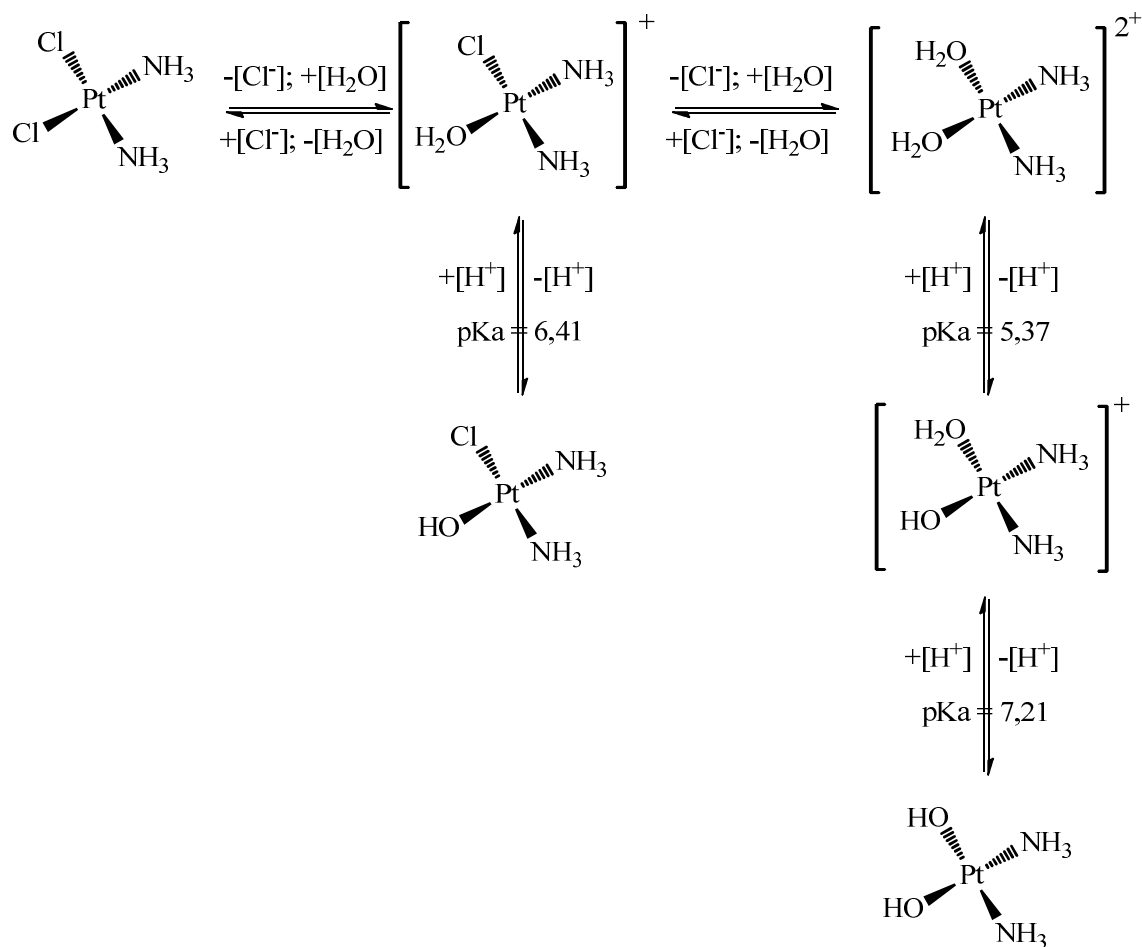


Figura 4: Equilíbrio químico da cisplatina em meio aquoso

Uma vez dentro das células, muitas evidências apontam que o principal alvo da cisplatina seja o DNA. De fato, diversas classes de adutos são isoladas quando se adiciona cisplatina a esse ácido nucléico. A nucleofilicidade do DNA faz com que as espécies positivamente carregadas do complexo sejam mais reativas. Estas se ligam ao DNA na posição N7 de bases purinas (adenina e/ou guanina) para formar adutos em que cada átomo de platina se liga, principalmente, a duas posições do DNA (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2015). A **Figura 5** representa a interação entre as bases nitrogenadas, guanina e adenina, e espécies provenientes da cisplatina (TODD; LIPPARD, 2010). As interações do tipo ligações de hidrogênio formadas entre o grupo $-\text{NH}_3$ do complexo e a carbonila (C6) da guanina (**Figura 5, (a)**) contribuem para maior estabilidade da espécie complexo–adenina frente a complexo–guanina (**Figura 5, (b)**).

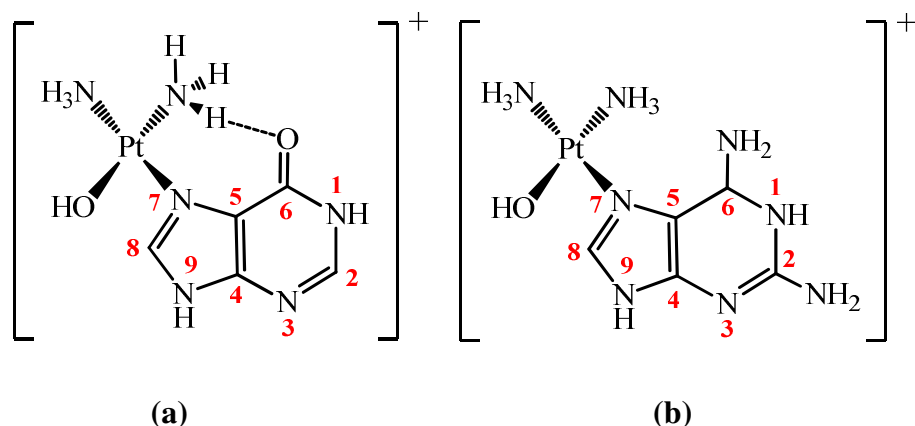


Figura 5: Interação entre espécies provenientes do equilíbrio existente no meio intracelular para a cisplatina e bases púricas (a) guanina e (b) adenina.

Fichtinger-Schepman e colaboradores mostraram que 47–50% dos adutos são do tipo 1,2-intrafitas envolvendo guaninas adjacentes, $cis[Pt(NH_3)_2\{d(GpG)\}](cisGG)$, enquanto 23–28%, também são do tipo 1,2-intrafita, envolvendo guanina e adenina adjacentes, $cis[Pt(NH_3)_2\{d(ApG)\}](cisAG)$. Além desses, 8–10% dos produtos contém adutos 1,3-intrafitas envolvendo guaninas não adjacentes, $cis-GNG$ e adutos interfitas. Outros 2–3% são resultantes de produtos monofuncionais com a guanina (FICHTINGER-SCHEPMAN *et al.*, 1985; JAMIESON; LIPPARD, 1999). Adutos intrafitas (**Figura 6 (a)**) são aqueles formados entre espécies provenientes da cisplatina e uma única fita do DNA; eles podem envolver duas guaninas adjacentes ($cis-GG$), duas guaninas não adjacentes ($cis-GNG$), ou ainda, uma guanina adjacente a uma adenina ($cis-GA$). Adutos interfitas (**Figura 6 (b)**) são aqueles formados por bases de diferentes fitas do DNA. Já os adutos monofuncionais (**Figura 6 (c)**) são aqueles nos quais o complexo metálico se liga a apenas uma base nitrogenada do DNA.

As ligações cruzadas complexo–DNA, seja interfita ou intrafita, apresentam forte caráter covalente, o que causa uma significativa distorção na estrutura helicoidal do DNA e, portanto, danos. Estes danos levam à ruptura de diversos processos celulares, incluindo transcrição e replicação e, desencadeiam a morte celular. Outros estudos demonstram que compostos de platina influenciam não somente a estrutura de dupla hélice do DNA como também a dos nucleossomos (SAAD; NATILE; MARZILLI, 2009; TODD; LIPPARD, 2010).

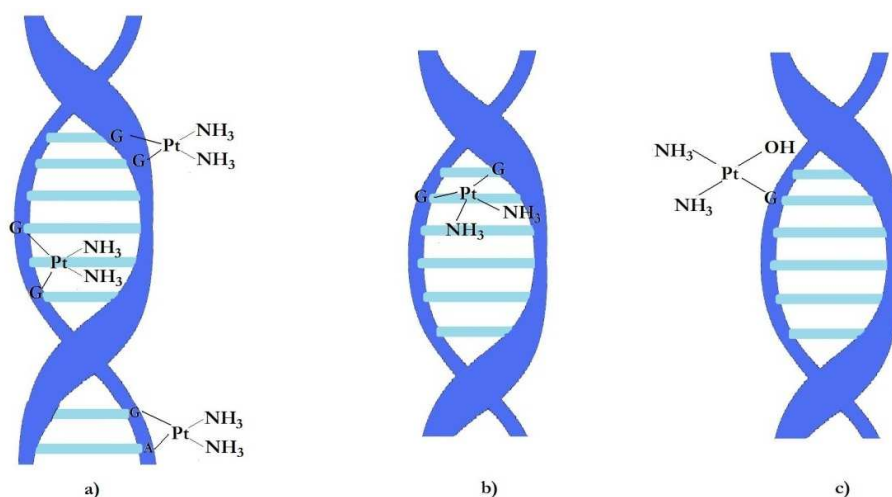


Figura 6: Adutos (a) intrafitas do tipo *cis*-GG, *cis*-GNG e *cis*-GA e *cis*-GNG (b) interfito e (c) monofuncional formados entre espécies provenientes da cisplatina e bases nitrogenadas do DNA.

A morte celular induzida pelo uso da cisplatina pode ser via apoptose ou necrose. Na primeira, a cromatina sofre condensação e se concentra junto à membrana nuclear, o que faz com que ela se mantenha intacta. Esta sofre prolongamentos levando à desintegração do núcleo. Nesse processo também ocorre à fragmentação internucleossômica que leva a fragmentação do DNA. Já na necrose, ocorre aumento do volume celular, agregação da cromatina, desorganização do citoplasma, perda da integridade da membrana plasmática e consequente ruptura celular. Dessa forma, o conteúdo da célula tumoral é liberado, podendo danificar as células vizinhas e até causar uma inflamação local. O modo pelo qual a cisplatina promove a morte celular depende da dose aplicada, e o efeito desse fármaco e seus derivados sobre o DNA é controlado pela hidrólise e transporte intracelular e pela ligação que ocorre entre o composto e o ácido nucléico (WANG, D.; LIPPARD, 2005; GRIVICICH; REGNER; DA ROCHA, 2007).

1.4.2 ASPECTOS CLÍNICOS E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS QUIMIOTERÁPICOS

A utilização de cisplatina como agente antitumoral possibilitou o aumento da sobrevivência de pacientes com diversos tipos de cânceres. No entanto, a resistência intrínseca

de alguns tipos de cânceres a esse antitumoral ou desenvolvida pela sua utilização, aliada aos seus efeitos colaterais, são fatores limitantes no tratamento de pacientes acometidos pelo câncer.

Os efeitos colaterais incluem náuseas, vômitos, hipomagnesia, supressão da medula óssea, toxicidade no trato intestinal e nefrotoxicidade e são atribuídos a interações da cisplatina com outros alvos, tais como proteínas e peptídeos. Glutationa como exemplo, pode se complexar à cisplatina, o que leva a redução da concentração intracelular do fármaco disponível para atingir os alvos celulares de interesse (BRABEC; KASPARKOVA, 2002; REEDIJK, 2003). É importante ressaltar que os efeitos colaterais podem ser minimizados por medidas complementares, tais como a pré e pós-hidratação intravenosas por manitol ou dimetiltiouréia (ANTUNES; BIANCHI, 2004; REEDIJK, 2003). Entretanto, a resistência intrínseca e/ou desenvolvida por pacientes em tratamento constitui um entrave no processo, requerendo, portanto, outros agentes quimioterápicos para evolução do tratamento.

Muitos esforços têm sido despendidos na busca por agentes antitumorais mais eficazes e menos tóxicos, seja pela coordenação de outros ligantes à platina, seja pelo desenvolvimento de complexos de outros íons metálicos.

Durante muitos anos acreditava-se que a geometria quadrática aliada à estereoquímica *cis* eram pré-requisitos para a atividade antitumoral de compostos de platina(II), ou seja, espécies do tipo *cis*-X₂L₂Pt, nos quais a platina apresentava estado de oxidação 2+. Nesses complexos, os ligantes substituíveis X deveriam apresentar uma labilidade moderada, tais como Cl⁻ ou dicarboxilatos. Por outro lado, os ligantes L manteriam a identidade do fragmento [L₂Pt²⁺] para a interação com os nucleófilos das células tumorais, ou seja, não poderiam dissociar-se do centro metálico, devendo, portanto, serem razoavelmente inertes, tais como aminas. De fato, diamino(ciclobutan-1,1-dicarboxilato)platina(II) ou carboplatina (**Figura 7 (a)**) e (ciclohexan-1,2-diamino)(etanodiato)platina(II) ou oxaloplatina (**Figura 7 (b)**), complexos dessa classe, também apresentam utilização clínica (REEDIJK, 2003).

A carboplatina apresenta basicamente o mesmo espectro de atividade que a cisplatina e apresenta menos efeitos colaterais, entretanto, não é eficiente no combate às células tumorais resistentes à cisplatina. Já a oxaloplatina, apresenta menor efeito nefrotóxico, no entanto, também apresenta menor espectro de atividade. Carboplatina é

utilizada no tratamento de câncer de ovário e pequenas células de câncer de pulmão (DUNTON, 2002; HERZOG, 2004; ZAKI; ARJMAND; TABASSUM, 2016), enquanto oxaloplatina é efetiva no tratamento de câncer de cólon e cânceres gastrointestinais, nos quais a cisplatina e a carboplatina têm eficácia mínima (COMELLA *et al.*, 2009; SHEN *et al.*, 2012; CAI *et al.*, 2018).

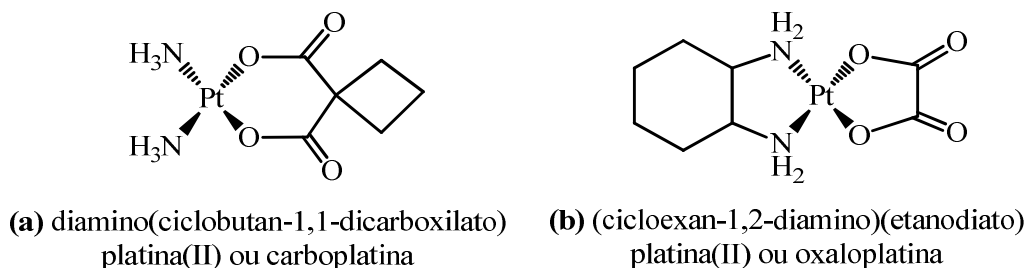


Figura 7: Estruturas químicas da (a) carboplatina e da (b) oxaloplatina, análogos da cisplatina, aprovados pela FDA e utilizados mundialmente como antitumorais na clínica médica.

Mais de 3000 compostos de platina já foram estudados quanto às suas atividades citotóxicas. Diversos grupos de pesquisa têm se dedicado ao estudo de complexos de platina(II) com estruturas diferentes de $cis\text{-}X_2L_2Pt$. Estes trabalhos visam superar as limitações mencionadas acima, associados com a aplicação dos complexos de platina clássicos. Complexos de platina multinucleares constituem bons exemplos de estruturas não-clássicas (FARRELL *et al.*, 1995; QU *et al.*, 2003; SHAHSAVANI *et al.*, 2016).

Farrell e colaboradores descreveram uma família de complexos dinucleares contendo duas esferas monofuncionais de platina ligadas por cadeias diaminas (FARRELL *et al.*, 1995; QU *et al.*, 2003). Nitrato de $1,1/cis,cis$ μ -hexan-1,6-diamino-(bis-diaminocloroplatina(II)) ou $1,1/c,c$ (**Figura 8 (a)**) e nitrato de $1,1/trans,trans$ μ -hexan-1,6-diamino-(bis-diaminocloroplatina(II)) ou $1,1/t,t$ (**Figura 8 (b)**) receberam especial atenção por apresentarem estruturas diferentes dos complexos clássicos de platina(II), $cis\text{-}X_2L_2Pt$, e exibirem citotoxicidade, *in vitro* e *in vivo*, nas células sensíveis comparável à da cisplatina, porém muito mais alta nas células resistentes à cisplatina. Já o complexo triplatina, nitrato de $trans$ -(bis(diaminocloroplatina(II)))- $trans$ -(bis(μ -hexanodiamino))(diaminoplatina(II)), (**Figura 8 (c)**), apresentou maior toxicidade que a cisplatina e seus derivados, além de exibir atividade antitumoral contra células resistentes a cisplatina, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Triplatina foi submetida a ensaios clínicos, fase

I e II, mas ainda não apresenta aprovação para utilização clínica (JODRELL *et al.*, 2004; NOVAKOVA; FARRELL; BRABEC, 2018).

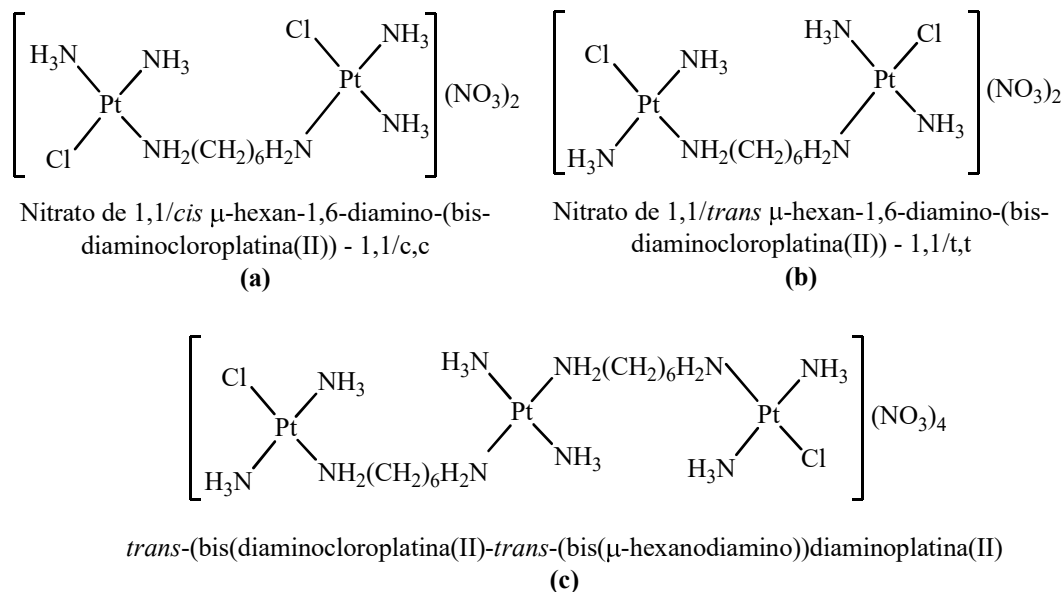


Figura 8: Complexos polinucleares de platina(II): (a) *1,1/c,c*; (b) *1,1/t,t* e (c) triplatina

Compostos de platina(IV) com atividades citotóxicas também têm sido descritos (WEXSELBLATT; GIBSON, 2012; LOZANO-PÉREZ *et al.*, 2015; WANG, Q. *et al.*, 2016). Eles podem ser mais solúveis em água e estáveis em meio ácido que seus análogos de platina(II). Iproplatina (**Figura 9 (a)**), tetraplatina (**Figura 9 (b)**) e JM216 (**Figura 9 (c)**) entraram em triagem clínica. Iproplatina não apresentou vantagens em relação a cisplatina ou oxaloplatina, enquanto tetraplatina foi abandonada devido a neurotoxicidade cumulativa (GALANSKI; JAKUPEC; KEPPLER, 2005). Já JM216 pode ser utilizado em linhagens resistentes à cisplatina e, combinado com prednisona, parece ser bem tolerado no tratamento contra câncer de próstata (FOKKEMA *et al.*, 2002).

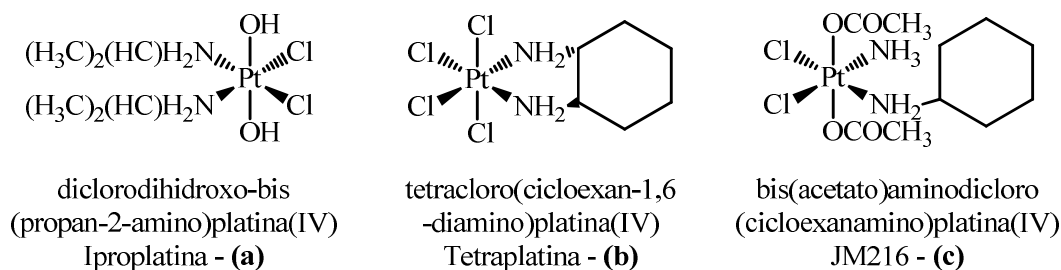


Figura 9: Estrutura química de alguns compostos de platina(IV) que entraram em triagem clínica

Muito se tem avançado no entendimento sobre o mecanismo de ação e resistência dos compostos de platina utilizados na clínica médica. No entanto, os efeitos colaterais severos e a resistência intrínseca ou desenvolvida ainda não foram superados. Isso tem motivado diversos grupos de pesquisa na busca por metalofármacos baseados em outros centros metálicos. Essa alteração representa, principalmente, um novo mecanismo de ação no processo de morte das células cancerígenas (ZAKI, ARJMAND e TABASSUM, 2016).

1.4.3 COMPLEXOS DE COBRE(II) COMO AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

O cobre é um micronutriente essencial a todos os organismos. Ele participa de funções biológicas como atividade enzimática e sinalização celular, além de desempenhar importantes papéis em reações biológicas de oxirredução. Ele também pode desencadear processos de produção de radicais livres e causar danos em lipídeos, proteínas, DNA, entre outras biomoléculas (DENOYER *et al.*, 2015).

O envolvimento do cobre com o câncer tem sido estudado há várias décadas e inúmeros complexos deste elemento com atividade antitumoral têm sido descritos. De fato, compostos de cobre são menos tóxicos para as células normais em relação às respectivas células tumorais (SANTINI *et al.*, 2014; DENOYER *et al.*, 2015). A baixa oxigenação das células tumorais, frente às células saudáveis, favorece a redução de cobre(II) a cobre(I). Cobre(I) pode catalisar a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO's) e induzir a peroxidação lipídica. Além do mais, cobre(I) é um ácido de Lewis mais macio que cobre(II), apresentando, portanto, alta afinidade por ligantes sulfurados, enquanto cobre(II) se coordena, preferencialmente, a nitrogênio ou oxigênio em proteínas e ao DNA (KUZUYA *et al.*, 1992; KIM; NEVITT; THIELE, 2008; TABTI *et al.*, 2017).

Os estudos reportados sobre a atividade antitumoral dos complexos de cobre apontam para mais de um mecanismo de ação. Importância maior tem sido dada aos processos envolvendo danos ao DNA, uma vez que este desempenha um papel essencial nos processos de divisão celular. De fato, complexos de cobre podem clivar o DNA e esse processo pode ocorrer pelo estabelecimento de interações não covalentes, seja interações

intermoleculares seja intercalação DNA–complexo e/ou ligação ao do complexo ao sulco do DNA (MAHESWARI *et al.*, 2008; CHEN *et al.*, 2009; KUMAR, 2015).

A pesquisa pioneira desenvolvida por Sigman conduziu substancial interesse por complexos de cobre com fenantrolina e seus derivados como possíveis agentes antitumorais (SIGMAN *et al.*, 1979). O complexo bis(1,10-fenantrolina)cobre(II), $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{2+}$ (**Figura 10 (a)**), liga-se ao DNA, com redução *in situ*, para formar $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$, o qual cliva o sulco menor do DNA, combina com oxigênio molecular, conduzindo a formação de ERO's. Estas, por sua vez, induzem a degradação do DNA (THEDERAHN *et al.*, 1989; SIGMAN; MAZUMDER; PERRIN, 1993; CHEN, CHIHONG B; MILNE, LISA; LANDGRAF, RALF; PERRIN, DAVID M; SIGMAN, 2001; LU, L. P.; ZHU; YANG, 2003). O complexo $[\text{Cu}(\text{N9-ABS})(\text{phen})_2]$ (**Figura 10 (b)**), onde N9-ABS = N(9Hpurin-6-il)benzenosulfanamida, intercala com DNA, cliva-o na presença de ascorbato e é mais ativo que $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{2+}$ nas células Caco-2 e linfócitos Jurkat T (LUIS GARCÍA-GIMÉNEZ *et al.*, 2009).

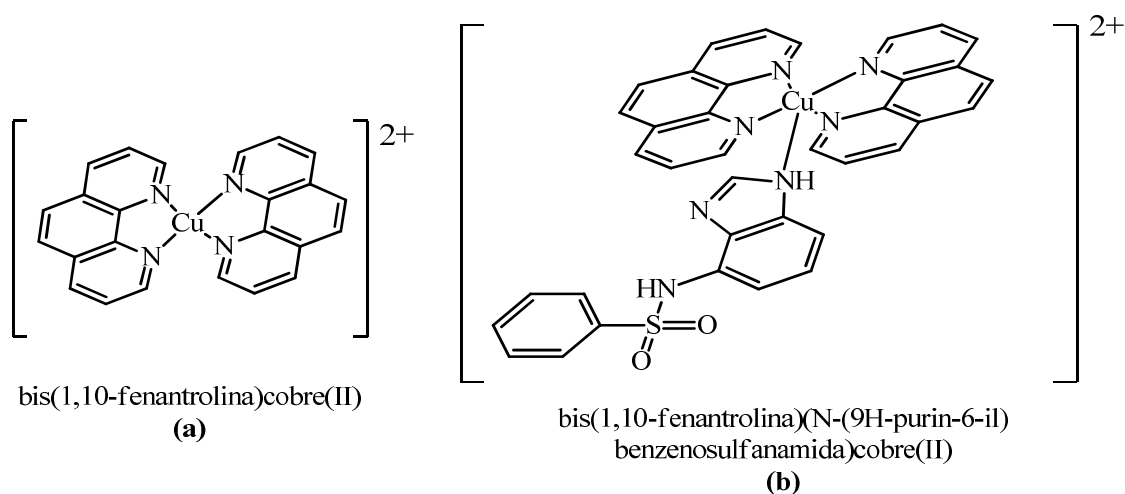


Figura 10: Complexos de cobre(II) contendo fenantrolina como ligante

Molphy e colaboradores reportaram complexos de cobre(II) com fenantrolina-fenzina que exibem alta constante de ligação com o DNA, são capazes de intercalar DNA e se ligam ao sulco menor através da completa degradação do DNA de plasmídeo (pUC19). Esses compostos também são ativos contra linhagens de câncer de ovário (MOLPHY *et al.*, 2014; MOLPHY *et al.*, 2015).

Pereira-Maia e colaboradores sintetizaram complexos ternários de cobre(II) contendo ligantes *N,N*-heterocíclicos e antibióticos que são capazes de inibir o

crescimento de células tumorais a baixas concentrações e estão entre os agentes mais potentes capazes de fragmentar o DNA pelo mecanismo oxidativo (BORTOLOTTI, T. *et al.*, 2016; GUERRA *et al.*, 2016)

A atividade antitumoral de uma ampla variedade de complexos de cobre(II) tem sido estudada. Complexos mono e binucleares de cobre(II) e tiossemicarbazonas com diferentes números de coordenação têm sido reportados e suas atividades antitumorais demonstradas (CHUMAKOV *et al.*, 2008; MURALI KRISHNA *et al.*, 2008; HANCOCK *et al.*, 2011; GARCÍA-TOJAL *et al.*, 2018). Complexos de cobre(II) com ligantes O-O-doadores em sistemas aromáticos também têm sido descritos. Eles são capazes de se ligar de forma não covalente ao DNA, pela intercalação com os pares de bases, e inibir a atividade da topoisomerase-I (CHEN *et al.*, 2009). Complexos de cobre(II) e hidrazonas são capazes de interagir com o DNA e clivá-lo seja por processos oxidativos ou hidrolíticos. Seus sistemas planares com anéis aromáticos podem intercalar pares de bases nitrogenadas por interações π -stacking, no qual há acoplamento de orbitais p nos sistemas aromáticos, possibilitando um arranjo empilhado de moléculas. Essas interações são mais intensas quando o complexo intercalador apresenta carga positiva, o que pode ser atribuído a sua maior facilidade de ativar e liberar o ânion fosfato durante os processos de clivagem do DNA e estabilização do estado de pré-transição com os nucleotídeos e a dupla fita de DNA (ZAKI; ARJMAND; TABASSUM, 2016).

Especial atenção tem sido dada aos fármacos que entraram em triagem clínica – elesclomol e casiopeínas. Elesclomol (**Figura 11 (a)**), N^1,N^3 -dimetil- N^1N^3 -di(penilcarbonotiol) malonohidrazida, é um composto que entrou em estudos de fase clínica para o tratamento de leucemia mielóide aguda. O mecanismo proposto é de que o elesclomol coordene-se a íons cobre(II) no plasma sanguíneo. Dentro das células cancerosas, ocorre redução do centro metálico (Cu^{II} a Cu^I) aumentando, assim, o nível de ERO's que desencadeariam o processo de apoptose celular. Infelizmente, doses de até 400 mg/m² de elesclomol não foram suficientes para resultados clínicos (HEDLEY *et al.*, 2016). Esse composto também entrou em fase II de triagem contra cânceres de ovário, fálópio e peritoneal (CLINICALTRIALS.GOV, 2017) e fase III para tratamento contra melanoma avançado (HASINOFF *et al.*, 2014).

Compostos da classe das casiopeínas também têm sido sintetizados e patenteados (AZUARA, LENA R.; CORTES, 1992; RUIZ-AZUARA, LENA, CORTES, 1997).

Trata-se de complexos ternários de cobre(II), que apresentam fórmula geral $[Cu(N-N)(A-A)]NO_3$, onde N-N representa ligantes diamina doadores; e A-A ligantes N-O ou O-O doadores. As casiopeínas demonstraram atividades *in vitro* e *in vivo*, as quais são dependentes do ligante orgânico (DE VIZCAYA-RUIZ *et al.*, 2003; ALEMÓN-MEDINA *et al.*, 2007; RUIZ-AZUARA; E. BRAVO-GOMEZ, 2010). Elas conduzem a morte celular por apoptose em várias linhagens de tumores humanos, em um processo promovido pelo aumento de ERO's que levam a danos mitocondriais (DE VIZCAYA-RUIZ *et al.*, 2003; TREJO-SOLIS *et al.*, 2005; ALEMÓN-MEDINA *et al.*, 2007; GRIZETT *et al.*, 2013). Casiopeína III-ia (**Figura 11 (b)**) encontra-se em fase I de triagem clínica contra leucemia de mielóide aguda (TABTI *et al.*, 2017). Outros complexos similares as casiopeínas também têm demonstrado atividade antitumoral. Eles são capazes de inibir a atividade da topoisomerase-I, além de estabelecer interações não covalentes com o DNA, seja por intercalação, seja por interações eletrostáticas (SENG *et al.*, 2012).

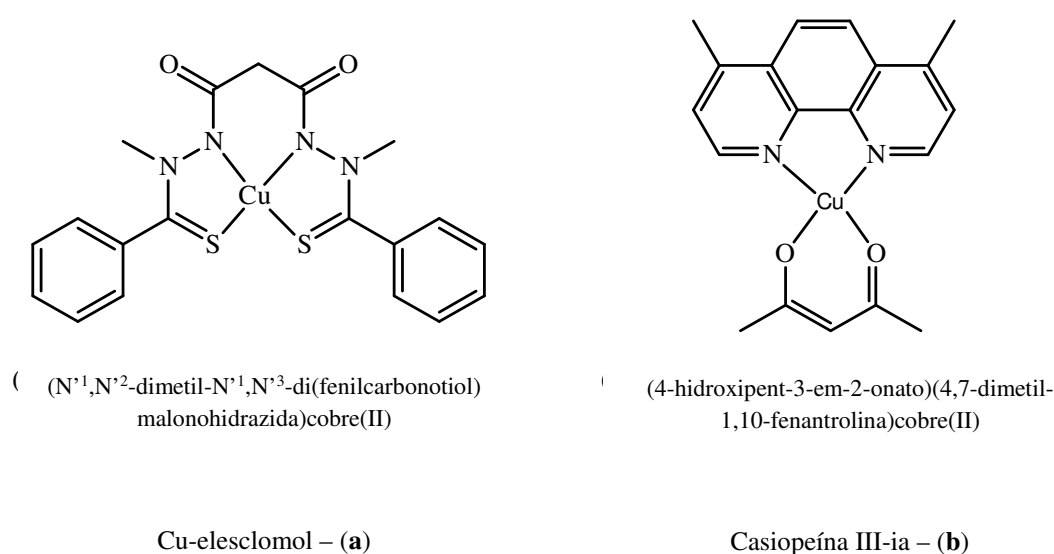


Figura 11: Compostos em triagem clínica: (a) elesclomol coordenado ao íon cobre(II), e (b) casiopeína III-ia

1.4.4 COMPLEXOS DE GÁLIO(III) COMO AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

Outro íon metálico de grande interesse na clínica médica é o gálio. Compostos de gálio apresentam eficácia no tratamento de distúrbios na reabsorção óssea, atividade

antitumoral, antimicrobiana, imunossupressora, anti-inflamatória, entre outras (CHITAMBAR, 2017). Já início da década de 1930, Levaditi e colaboradores reportaram que tartarato de gálio erradicava sífilis em coelhos e *trypanosoma evansi* em camundongos (LEVADITI; TCHERTKOFF; VAISMAN, 1931). Estudos envolvendo o potencial antitumoral de compostos de gálio, entretanto, ganharam importância apenas na década de 1970, quando ficou demonstrada a acumulação de gálio em células tumorais e a eficácia do nitrato de gálio contra tumores em camundongos (EDWARDS; HAYES, 1969; JOHNSTON, 1981; CHITAMBAR, 2017). Desde então, sais de gálio e seus complexos, têm avançado em ensaios clínicos e pré-clínicos.

Nitrato de gálio e cloreto de gálio são efetivos no tratamento de alguns linfomas e câncer de bexiga, não são mielossupressores e não provocam resistência cruzada, o que os habilita a serem utilizados quando outros quimioterápicos falharem ou quando a contagem sanguínea for baixa (BERNSTEIN, 1998; TRUDU *et al.*, 2015; CHITAMBAR, 2017).

Gálio(III) não apresenta funções fisiológicas e algumas de suas propriedades físico-químicas, tais como raio iônico, afinidade eletrônica, eletronegatividade, geometria de coordenação e afinidade por bases de Lewis, se assemelham muito às do ferro(III). Essa similaridade confere ao gálio(III) a capacidade em mimetizar o ferro(III) em sistemas biológicos. Isto, aliadas à impossibilidade de gálio(III) em se envolver em reações redox, parecem ser a chave para o entendimento do mecanismo de ação envolvido na atividade antitumoral dos compostos desse elemento (BERNSTEIN, 1998; CHITAMBAR, 2010; ELLAHIOUI; PRASHAR; GÓMEZ-RUIZ, 2017).

Muitas evidências indicam que o principal mecanismo de transporte envolvido na atividade antitumoral dos compostos de gálio é dependente dos processos celulares do ferro. Estudos envolvendo administração intravenosa de citrato de ^{67}Ga , adição de transferrina ao meio de cultura e administração anticorpos monoclonados contra transferrina, evidenciam que a entrada celular do gálio(III) ocorre por endocitose mediada pelo receptor de transferrina (LARSON *et al.*, 1980; CHITAMBAR; ZIVKOVIC, 1987; COLLERY *et al.*, 2002; JAKUPEC; KEPLER, 2004). Transferrina (Tr) é uma beta-globulina não-heme, mediadora do transporte de ferro no plasma que apresenta dois domínios independentes de ferro. Embora as constantes de ligação Fe-Tr sejam um pouco mais altas em relação às Ga-Tr, apenas 25-50% da transferrina encontra-se saturada em

ferro(III), permitindo que ocorra a ligação Ga–Tr (HARRIS; PECORARO, 1983; BERNSTEIN, 1998; JAKUPEC; KEPPLER, 2004). A acumulação de gálio em células tumorais é justificada pela superexpressão de receptores de transferrina em virtude da maior demanda de ferro nestas células (NEJMEDDINE *et al.*, 1999).

No interior das células, o gálio bloqueia a atividade da ribonucleotídeo-redutase, uma enzima essencial para a síntese do DNA (CHITAMBAR *et al.*, 1988). Esse bloqueio, que é decorrente da perturbação da homeostase celular do ferro e, assim, da limitação na disponibilidade do ferro para a subunidade R2 da ribonucleotídeo-redutase, resulta na inibição da síntese do DNA e, conseqüentemente, da proliferação celular (CHITAMBAR, 2010; TRUDU *et al.*, 2015).

É inquestionável a importância dos sais de gálio na clínica médica, entretanto, suas toxicidades intrínsecas, aliado as suas baixas disponibilidades em condições fisiológicas constituem limitações no tratamento à base desses quimioterápicos e a justificativa para a busca de complexos de gálio em detrimento de seus sais. Isso porque, em condições fisiológicas, o íon livre Ga^{III} é prontamente hidrolisado, de forma que a concentração máxima de gálio no plasma sanguíneo é cerca de $1 \mu\text{M}$. A maior parte desse gálio encontra-se na forma de tetrahidroxigalato(III) e acredita-se que essa espécie seja a responsável pela nefrotoxicidade dos sais desse elemento (BERNSTEIN, 1998).

Diversos complexos de gálio têm sido sintetizados e avaliados quanto às suas atividades antitumorais. Dois complexos de gálio, que entraram em fase de triagem clínica, merecem especial atenção – tris(3-hidroxi-2-metil-4-piranonato)gálio(III) ou maltolato de gálio, e tris(8-hidroxiquinolinato)gálio(III) ou KP46 (**Figura 12**).

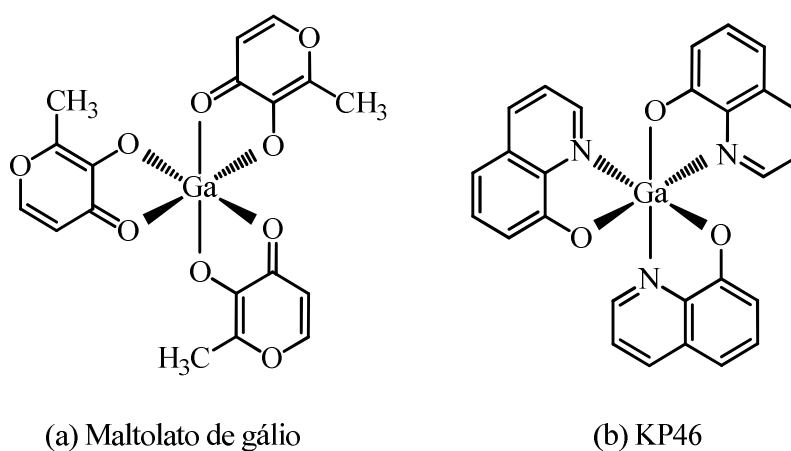


Figura 12: (a) Maltolato de gálio e (b) KP46 – complexos de gálio(III) em triagem clínica

Maltolato de gálio (**Figura 12 (a)**) é ativo contra linhagens de linfoma, incluindo células resistentes ao nitrato de gálio e pode ser administrado oralmente (BERNSTEIN *et al.*, 2000). Esse complexo é degradado depois de ser administrado e o gálio livre pode se ligar a transferrina na corrente sanguínea (BERNSTEIN; VAN DER HOEVEN; BOER, 2011). Chitambar demonstrou que nitrato de gálio e maltolato de gálio induzem a apoptose em linhagens celulares de linfoma humano através da inibição do potencial da membrana mitocondrial e ativação da caspase-3 (CHITAMBAR *et al.*, 2007).

KP46 (**Figura 12 (b)**) também pode ser administrado oralmente e mostrou estabilidade cinética e termodinâmica, não sendo degradado na corrente sanguínea (HOFHEINZ *et al.*, 2005; ENYEDY *et al.*, 2012). Em testes pré-clínicos, KP46 mostrou-se mais ativo em relação ao nitrato de gálio e avançou para testes de triagem clínica, em fase II, com promissores resultados no tratamento de câncer renal (TIMERBAEV, 2009).

Complexos de gálio com tiossemicarbazonas também têm sido amplamente estudados. Alguns desses complexos, cuja estrutura geral é mostrada na **Figura 13 (a)**, tiveram suas atividades antitumorais demonstradas em diversas linhagens celulares (KRATZ *et al.*, 1991; KOWOL *et al.*, 2007). Além disso, ficou demonstrada a relação entre a atividade antitumoral e a entrada dos complexos nas células (ISMAIL *et al.*, 2013). Complexos de gálio com tiossemicarbazonas, cuja estrutura geral está representada na **Figura 13 (b)**, capazes de causar alterações morfológicas características de morte celular por apoptose também foram reportados (LESSA *et al.*, 2013).

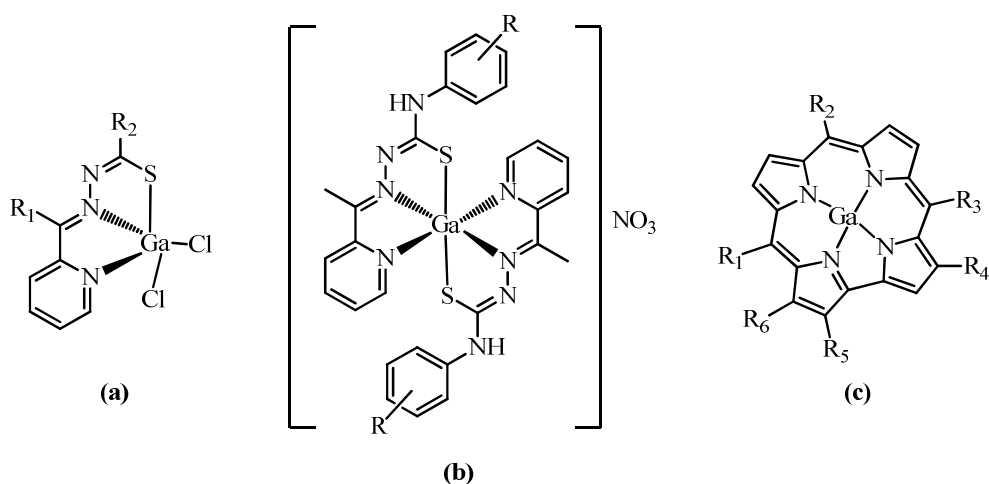


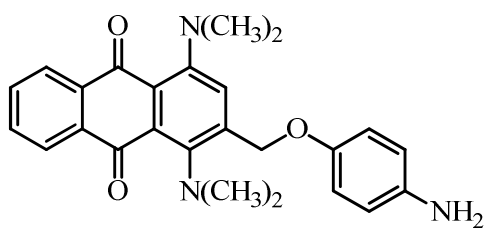
Figura 13: Complexos de gálio(III) com tiossemicarbazonas (a e b) ou corróis (c), com elevada citotoxicidade

Gálio(III) também se coordena aos corróis, estrutura geral representada na **Figura 13 (c)**, formando complexos com alta atividade citotóxica contra várias linhagens de células tumorais. A relação entre a acumulação de gálio intracelular e a lipofilia, bem como a fluorescência exibida por esses complexos, também foi demonstrada (WEAVER *et al.*, 2004; AGADJANIAN *et al.*, 2009; PRIBISKO *et al.*, 2016).

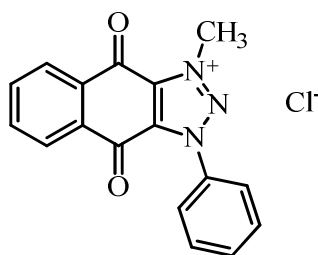
1.5 APLICAÇÕES BIOLÓGICAS DOS DERIVADOS DAS ANTRAQUINONAS

Moléculas da família das antraquinonas também têm atraído grande interesse devido à suas potencialidades como agentes quimioterápicos. São descritos vários agentes, com potencial antitumoral, que apresentam quinonas em sua estrutura. O composto 2-((4-aminofenoxi)metil)-1,4-bis(dimetilamino)antracên-9,10-diona (**Figura 14 (a)**), como exemplo, apresenta elevada citotoxicidade em camundongos portadores do tumor p388 (JIN; JIN; JIN, 2011), enquanto cloreto de 3-metil-4,9-dioxo-1-fenil-4,9-diidroxio-1H-nafto[2,3-d][1,2,3]trianol-3-ium (**Figura 14 (b)**) apresenta atividade contra várias linhagens de células tumorais, incluindo melanoma e câncer de pulmão (SHRESTHA *et al.*, 2014).

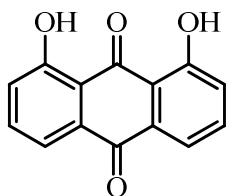
A citotoxicidade das antraquinonas parecem estar associados às suas estruturas planas que permitem a intercalação ao DNA e inibição da topoisomerase (MUELLER; STOPPER, 1999; CICHEWICZ *et al.*, 2004). Estudos mostraram que compostos da família das hidroxiantraquinonas, tal como 1,8-diidroxiantracên-9,10-diona, (**Figura 14 (c)**), reduzem a peroxidação da membrana induzindo a danos neuronais pela deleção da glutatona, além de exibirem atividade antitumoral pela indução da apoptose em células tumorais de cérebro humano (KWON *et al.*, 2004; LU, H. F. *et al.*, 2010). Já a 1,4-diidroxiantracên-9,10-diona (**Figura 14 (d)**), reduz a proliferação celular de melanoma B16-F10, induzindo a diferenciação de células tumorais e exercendo forte atividade antimetastásica (ROSSI *et al.*, 2010), enquanto a 1,2-diidroxiantracên-9,10-diona (**Figura 14 (e)**), inibe o crescimento celular de carcinoma no cólon, mama e tumor nos ossos (FOTIA *et al.*, 2012).



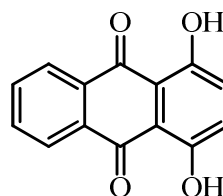
(a) 2-((4-aminofenoxi)metil)-1,4-bis(dimetilamino)antracen-9,10-diona



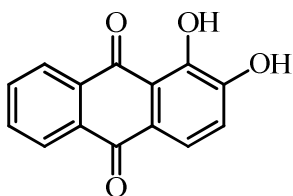
(b) Cloreto de 3-metil-4,9-dioxo-1-fenil-4,9-diidroxo-1H-nafto[2,3-d][1,2,3]trianoil-3-ium



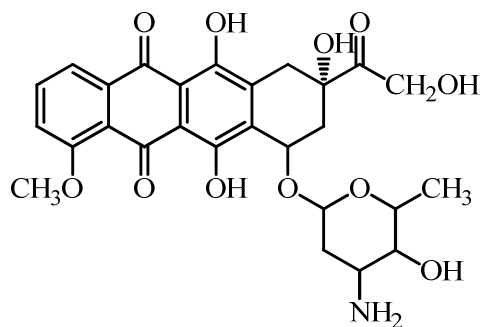
(c) 1,8-diidroxi-antracen-9,10-diona



(d) 1,4-diidroxi-antracen-9,10-diona



(e) 1,2-diidroxi-antracen-9,10-diona



(f) adriamicina ou (8S)-10-((4-amino-5-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-6,8,11-triidroxi-8-(2-hidroxiacetil)-1-metoxi-7,8,9,10-tetraidrotetracen-5,12-diona

Figura 14: Alguns compostos da família das antraquinonas que exibem atividade antitumoral

Adriamicina (**Figura 14 (f)**), outro composto da família das hidroxiantraquinonas, também apresenta amplo espectro de atividade em células tumorais. Rapidamente, esse composto é absorvido para o interior das células e se liga ao DNA por intercalação entre os pares de bases. Entretanto, sua utilização como agente quimioterápico apresenta limitação em virtude de sua cardiotoxicidade (GEWIRTZ, 1999; CUTTS *et al.*, 2005). Também são descritos complexos metálicos contendo adriamicina. Alumínio, como exemplo, pode se coordenar a adriamicina pelos oxigênios doadores, e formar complexos cuja estabilidade é dependente do pH (PEREIRA *et al.*, 1993).

Enormes esforços têm sido despendidos no desenvolvimento de derivados de antraquinonas menos tóxicas e com amplo espectro de atividade antitumoral. Uma estratégia interessante consiste em coordenar quinonas específicas a íons metálicos que exibem atividade antitumoral, tais como o cobre(II) e o gálio(III), formando complexos com alta capacidade de intercalação ao DNA e, com isso, significativa atividade citotóxica.

1.6 COMPLEXOS DE NIÓBIO E SEUS POTENCIAIS BIOLÓGICOS

Nióbio, metal de transição encontrado associado ao tântalo, é bastante abundante no Brasil, especialmente no Amazonas, Goiás e Minas Gerais, com cerca de 98% das reservas mundiais (FILHO; RIBEIRO; PAIXÃO, 2014). Ele apresenta diversas aplicações, das quais se destacam fabricação de aços especiais, ferramentas de corte, materiais resistentes a elevadas temperaturas, catalisadores, próteses dentárias e ligas supercondutoras (VAITSMAN; AFONSO; DUTRA, 2001).

O nióbio não apresenta funções biológicas e são raros os trabalhos de compostos desse elemento com estudo de atividades biológicas. Zhang e colaboradores sintetizaram e caracterizaram polioxometalatos contendo nióbio(V) que exibiram atividade viral satisfatória (ZHANG, H. *et al.*, 2012).

Peroxocomplexos também têm despertado interesse. O peróxido de hidrogênio é produzido naturalmente em processos biológicos e desempenha importantes papéis na regulação de funções imunológicas. Entretanto, trata-se de uma ERO capaz de causar danos ao DNA, oxidação de proteínas e peroxidação lipídica, que pode levar a morte celular. H_2O_2 pode ser decomposto pela ação da catalase e glutathione peroxidase (GIORGIO *et al.*, 2007). Esse conhecimento tem motivado pesquisadores na busca por derivados de H_2O_2 , tais como os peroxocomplexos, menos susceptíveis à degradação e, assim, mais eficientes em sua ação (HAZARIKA *et al.*, 2008).

Gogoi e colaboradores sintetizaram peroxocomplexos de nióbio com aminoácidos que além de serem potentes inibidores de uma enzima modelo também apresentam significativa resistência à degradação sob ação da catalase (GOGOI *et al.*, 2017).

Thomadaki e colaboradores sintetizaram e caracterizaram um peroxo complexo de nióbio, $K_3[Nb(Asc)(O_2)_3].4H_2O$, onde Asc = ânion ascorbato – $C_6H_6O_6^{2-}$, que mostrou atividade citotóxica em células de leucemia humana, HL60 (THOMADAKI *et al.*, 2011).

Peroxo complexos podem ser intermediários favoráveis na presença de radiação UV–Vis. Essa propriedade é de grande interesse na TFD. Muitos complexos metálicos com atividade fotocitotóxica têm sido descritos (BORTOLOTTI, TIAGO *et al.*, 2011; BORTOLOTTI, T. *et al.*, 2016; DE MELO *et al.*, 2017), entretanto, não há relatos da utilização de peroxocomplexos de nióbio na TFD.

Uma proposta alternativa à TFD seria aliar a atividade antitumoral de alguns compostos de nióbio com o fato do grupo peroxo ser uma ERO e, com isso, produzir um fármaco fotoativo. A ativação seletiva da luz permitiria a destruição preferencial do tumor em detrimento dos tecidos saudáveis.

2 OBJETIVOS ALCANÇADOS

Partindo-se da premissa que ligantes que possuem propriedades biológica podem formar compostos mais ativos e menos tóxicos ao se coordenarem a um centro metálico, foram sintetizados e caracterizados complexos ternários de cobre(II) e gálio(III) com ligantes que possuem propriedades citotóxicas. A atividade citotóxica de todos os ligantes e seus complexos foi determinada. As interações com o DNA, importante alvo de medicamentos antitumorais, também foram estudadas por diferentes métodos, e as constantes de afinidade dos compostos pelo DNA determinadas. Visando propor um mecanismo de ação para a atividade dos compostos, experimentos envolvendo relação estrutura-atividade também foram realizados.

A investigação da atividade cito e fotocitotóxica de um peroxocomplexo de nióbio também foi avaliada.

Mais especificamente foi realizado(a)

- 1- a síntese e caracterização de dois complexos de cobre(II) contendo a 1,4-diidroxiantraceno-9,10-diona (**H₂L1**) ou 1-hidroxiantraceno-9,10-diona (**HL2**).
- 2- a síntese e caracterização de três complexos ternário de cobre(II) contendo **H₂L1** e 1,10-fenantrolina (**phen**) ou 2,2'-bipiridina (**bpy**) ou 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina (**dmp**).
- 3- a síntese e caracterização de três complexos ternário de cobre(II) contendo **HL2** e **phen**, ou **bpy** ou **dmp**.
- 4- a síntese e caracterização de um complexo ternário de gálio(III) contendo **H₂L1** e **phen**.
- 5- o estudo do efeito citotóxico dos compostos de cobre, gálio e nióbio em linhagens de células tumorais.
- 6- o estudo do efeito fotocitotóxico dos compostos de cobre, gálio e nióbio em linhagens de células tumorais.
- 7- o estudo, por espectroscopia eletrônica da interação dos compostos sintetizados com o DNA.

8- o estudo da atividade nucleásica de complexos de cobre(II) em DNA de plasmídeo, bem como a investigação das espécies reativas de oxigênio (ERO's) produzidas nesse processo.

9- a investigação dos efeitos de complexos ternários de cobre(II) na atividade da enzima topoisomerase (topo).

3 MATERIAIS E REAGENTES

3.1 CÉLULAS E CULTURA

A linhagem celular K562 (número CR083 acervo BCRJ) foi adquirida no banco de células do Rio de Janeiro. Esta linhagem foi obtida a partir de efusão pleural de um paciente com leucemia mielóide crônica em fase blástica terminal.

A linhagem de células foi cultivada em meio de cultura, RPMI 1640, contendo L-glutamina e suplemento com 10% de soro fetal bovino a 37°C, em atmosfera umidificada, contendo 5% de CO₂. O meio RPMI e o soro fetal foram adquiridos da Sigma.

3.2 REAGENTES E SOLVENTES

A água utilizada nas sínteses e no preparo de soluções foi bidestilada e tratada em aparelho desionizador da marca Millipore, SinPak®.

Todos os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram de grau analítico, adquirido da Aldrich®, Fluka Analytical, Merck®, Neon, Sigma®, Synth ou Vetec® e nenhum deles passou por purificação prévia. A **Tabela 1** apresenta informações sobre os reagentes e solventes utilizados neste trabalho.

Tabela 1: Alguns dados dos reagentes e solventes utilizados nos procedimentos e preparações.

Reagente / Solvente	Fórmula Química	Marca / Lote
1,10-fenantrolina	C ₁₂ H ₈ N ₂ MM = 180,21 g mol ⁻¹	Aldrich / STBD7735V
1,4-diidroxi-antraceno-9,10-diona	C ₁₄ H ₈ O ₄ MM = 240,21 g mol ⁻¹	Fluka / BCBJ2456V
1-hidroxi-antraceno-9,10-diona	C ₁₄ H ₈ O ₃ MM = 224,21 g mol ⁻¹	Sigma / SPBB1801V

2,2'-bipiridina	$C_{10}H_8N_2$ MM = 156,18 g mol ⁻¹	Vetec / DCBD2031V
2,9-dimetil-1,10-fenantrolina	$C_{14}H_{12}N_2 \cdot xH_2O$ MM = 208,26 g mol ⁻¹	Aldrich / STBF0314V
Acetona	$(CH_3)_2CO$ MM = 58,08 g mol ⁻¹	Synth / A1017.01.BJ
Acetonitrila	CH_3CN MM = 41,05 g mol ⁻¹	Neon / CAS N° 75-05-8
Bicarbonato de sódio	$NaHCO_3$ MM = 84,01 g mol ⁻¹	Neon / CAS N° 144-55-8
Brometo de etídio	$C_{21}H_{20}N_3Br$ MM = 394,32 g mol ⁻¹	Sigma Aldrich / 075K37341
Brometo de potássio	KBr MM = 119,01 g mol ⁻¹	Sigma / 034K0203
Clorofórmio	$CHCl_3$ MM = 119,38 g mol ⁻¹	Synth / C1062.BJ
Dimetilsulfóxido – d6	$(CD_3)_2SO$ MM = 84,13 g mol ⁻¹	CIL / CAS #2206-27-1
Dimetilsulfóxido	$(CH_3)_2SO$ MM = 78,13 g mol ⁻¹	Neon / CAS N° 67-68-5
DNA de timo de vitelo	–	Sigma / SLBJ8916V
DNA de plasmídeo, pUC19, NEB, N3041	–	BioLabs
Etanol	C_2H_5OH MM = 46,07	Synth / A1084.01BJ
Éter etílico	$(C_2H_5)_2O$ MM = 74,12 g mol ⁻¹	Neon / CAS N° 60-29-7

Hexafluorofosfato de potássio	KPF ₆ MM = 184,06 g mol ⁻¹	Sigma Aldrich / SHBH0429V
Hidróxido de sódio	NaOH MM = 40,00 g mol ⁻¹	Neon / CAS N° 1310-73-2
Metanol	CH ₃ OH MM = 32,04 g mol ⁻¹	Neon / CAS N° 67-56-1
Nitrato de gálio(III) hidratado	Ga(NO ₃) ₃ .xH ₂ O MM = 255,74 g mol ⁻¹	Aldrich / MK8C3825
N,N-dimetilformamida	HCON(CH ₃) ₂ MM = 73,09 g mol ⁻¹	Neon / CAS N° 68-12-2
Perclorato de cobre(II) hexaidratado	Cu(ClO ₄) ₂ .6H ₂ O MM = 370,54 g mol ⁻¹	Aldrich / MKBP5381V
Proteína cinase	–	Sigma Aldrich
Topoisomerase I (<i>E. coli</i>), NEB, M0301	–	BioLabs

4 INSTRUMENTOS E MÉTODOS

4.1 ANÁLISE ELEMENTAR - CHN

Os compostos foram caracterizados por análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio. A dosagem do teor desses elementos nos complexos e ligantes preparados foi realizada no equipamento Perkin–Elmer – modelo 2400, seja na central analítica da Universidade de São Paulo (USP), seja no Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

4.2 ABSORÇÃO ATÔMICA

A porcentagem de cobre e gálio em cada um dos complexos foi determinada com auxílio do espectrofotômetro de absorção atômica Hitachi – modelo Z8200 do Departamento de Química da UFMG.

4.3 ANÁLISES CONDUTIMÉTRICAS

A condutividade dos complexos foi obtida com auxílio de um aparelho da marca Digimed, modelo DM 31, usando uma constante de célula $1,03 \text{ cm}^{-1}$. Foram feitas soluções $10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ dos complexos, em DMF ($\Lambda = 1,42 \text{ } \mu\text{S/cm}$) de grau espectroscópico. As análises foram realizadas após a calibração do equipamento com solução padrão de cloreto de potássio ($\Lambda = 1412 \text{ } \mu\text{S/cm}$) da Digimed® à temperatura de $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

4.4 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

As amostras foram preparadas na forma de pastilhas com brometo de potássio em grau espectroscópico. Estas pastilhas foram introduzidas diretamente no caminho óptico do equipamento para leitura do percentual de transmitância. O aparelho usado foi um Perkin-Elmer 283B, na região de 4000 a 400 cm^{-1} , do Departamento de Química da UFMG.

4.5 ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL

Os espectros eletrônicos foram registrados em um espectrofotômetro duplo feixe Cary 100 Varian no Departamento de Química da UFMG. As análises foram realizadas em cubetas de quartzo com 1,0 centímetro de caminho óptico. Os complexos de cobre(II) foram dissolvidos em uma mistura de solventes contendo DMSO:H₂O, na proporção de 1:1, e o complexo de gálio foi dissolvido em MeOH.

4.6 ESPECTROMETRIA DE MASSAS - ESI

Os espectros de massas foram feitos no modo positivo a 180°C a partir de soluções dos complexos em MeOH ou MeOH:ACN. As amostras foram injetadas no aparelho por infusão direta.

4.7 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Os experimentos foram realizados em um espectrômetro de RMN Bruker Advance DRX 200 com frequência de 400 MHz. A amostra foi solubilizada em DMSO – d₆ e acondicionada em tubo de 5 mm.

4.8 ESPECTROSCOPIA PARAMAGNÉTICA ELETRÔNICA

Os espectros de ressonância paramagnética eletrônica, RPE, foram registrados na fase sólida e em solução congelada de DMSO, a 77 K e 298 K. O espectrofotômetro utilizado foi BRUKER, mod. EMX, operando em banda X (frequência, $\nu = 9,59$ GHz), 20,17 mW de potência e 100 kHz de modulação de frequência. O ganho usado foi usualmente de $3,99 \times 10^3$ e a modulação de amplitude de 15 Gauss. Cada espectro foi registrado com 4 varreduras acumuladas. Foi usado DPPH (α, α' -difeníl- β -picrilhidrazil) para calibrar a frequência (ou o campo magnético aplicado), com $g = 2,0036$. Essas análises foram realizadas na USP em colaboração com a professora Ana Maria da Costa Ferreira.

4.9 MEDIDAS CRISTALOGRÁFICAS DE MONOCRISTAL

Os dados de raios X de monocristal do complexo **2.1** foram coletados em um difratômetro Bruker APEX II CCD equipado com um tubo de molibdênio ($\text{MoK}\alpha \lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) e monocromador de grafite. A coleta de dados foi realizada com o cristal condicionado a temperatura de 200 K. A integração das intensidades foi feita com base nas imagens coletadas usando o pacote de software Bruker SAINT (BRUKER, 2009) e as reflexões foram corrigidas pelo efeito de absorção pelo método multi-scan SADABS (BRUKER, 2009). As figuras foram criadas com os programas: PLATON (SPEK, 2009) com elipsóides a 40% de probabilidade e MERCURY (MACRAE *et al.*, 2006). A estrutura cristalina foi resolvida por métodos diretos com a utilização do programa SIR97 (ALTOMARE *et al.*, 1999) e refinada pelo método dos mínimos quadrados com matriz completa com a utilização do programa SHELXL2018 (SHELDRICK, 2015a). As medidas cristalográficas foram feitas em colaboração com o professor Adailton Bortoluzzi na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Os dados de raios X de monocristal do complexo **6** foram coletados a 100(2) K em um difratômetro Dualflex Atlas S2 usando tubo de cobre ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,54184 \text{ \AA}$) e o CrysAlis PRO 1.171.39.27b adaptado (CRYS ALIS PRO 1.171.38.43, 2015). Usando SHELXLE (HUBSCHLE; SHELDRICK; DITTRICH, 2011) e Olex2 (DOLOMANOV

et al., 2009) a estrutura foi resolvida por métodos espaciais (SHELDRICK, 2015a) e refinada usando todas as reflexões (SHELDRICK, 2015b). As medidas cristalográficas foram feitas em colaboração com a professora Vickie McKee na Universidade do Sul da Dinamarca.

4.10 MEDIDAS DE FLUORESCÊNCIA

Para verificar o efeito da intercalação dos complexos de cobre(II) com o DNA foram realizadas medidas de fluorescência em um espectrofotômetro Varian Cary Eclipse no Departamento de Química da UFMG. As análises foram realizadas em cubetas de quartzo com 1,0 centímetro de caminho óptico, $\lambda_{\text{excitação}} = 546$ nm e fendas de excitação e emissão de 10 nm.

O espectro de fluorescência do complexo **11** também foi registrado, no mesmo aparelho, na região de 500 a 800 nm, em cubetas de quartzo com 1,0 centímetro de caminho óptico, $\lambda_{\text{excitação}} = 520, 490$ e 470 nm e fendas de excitação e emissão de 10 nm.

4.11 INTERAÇÕES COM DNA DE PLASMÍDEO

Para a clivagem do DNA de plasmídeo e efeito da relaxação do DNA frente a topoisomerase I foram realizados experimentos por eletroforese em gel de agarose utilizando uma cuba GT Cell Mini-Sub Wide GT da Bio-Rad e uma fonte de alimentação básica Bio-Rad PowerPac. Os géis de agarose foram visualizados e fotografados usando um transiluminador UVP Epi Chemis II Darkroom.

5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.1 SÍNTESES

a) $[\text{Cu}(\text{C}_{14}\text{H}_7\text{O}_4)_2]$ – Complexo 1

O complexo 1, $[\text{Cu}(\text{HL1})_2]$, foi previamente descrito (MERRELL, 1979). Nesse trabalho, a síntese foi similar, substituindo-se o reagente $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ por $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Adicionou-se lentamente e sob agitação, uma solução de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,778 g, 2,1 mmol, dissolvidos em 50 mL de EtOH) a uma solução de **H₂L1**, (1,009 g, 4,2 mmol, dissolvidos em 50 mL de CHCl_3). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo por quatro horas. O precipitado preto foi resfriado, filtrado, lavado com CHCl_3 e seco na pistola de secagem com vapor de THF. Rendimento: 78%.

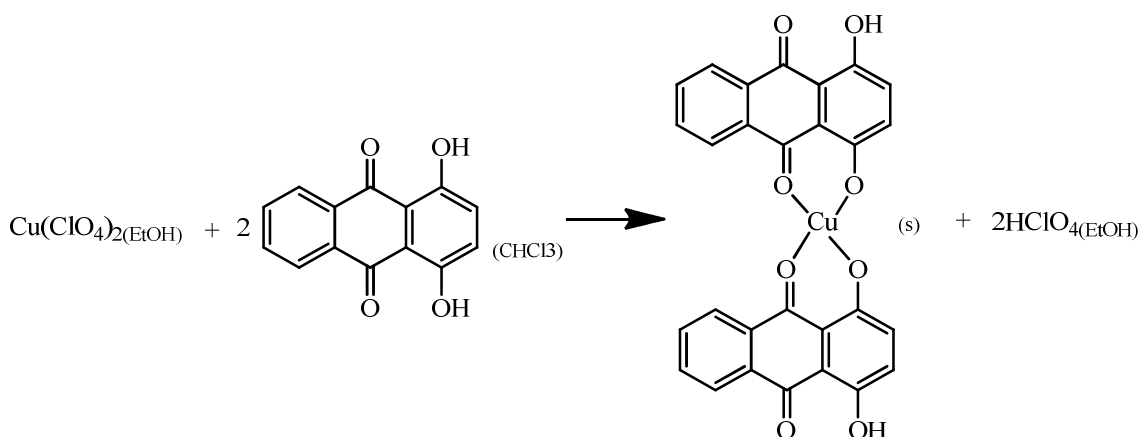


Figura 15: Representação para a síntese do complexo 1, $[\text{Cu}(\text{HL1})_2]$, em EtOH e CHCl_3

b) $[\text{Cu}_2(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)_2(\text{C}_{14}\text{H}_6\text{O}_4)(\text{ClO}_4)_2]$ – Complexo 2

O complexo 2, $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2]$, foi preparado pela adição lenta e sob agitação, de uma solução de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,222 g, 0,6 mmol, dissolvidos em 5 mL de EtOH) a uma solução de **phen** (0,108 g, 0,6 mmol, dissolvidos em 6 mL de EtOH). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo por 4 horas, seguida da adição lenta e sob agitação de uma solução de **H₂L1** (0,072 g, 0,3 mmol, dissolvidos em 6 mL de CHCl_3). A mistura resultante foi mantida sob agitação e refluxo por mais quatro horas. O precipitado roxo

foi filtrado, lavado com EtOH e CHCl₃, seco na pistola de secagem com vapor de THF.
Rendimento: 84%.

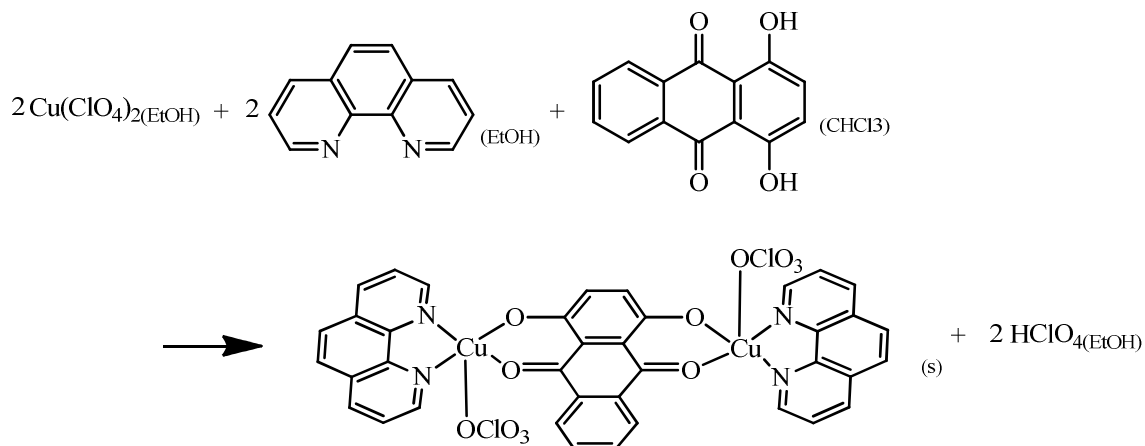


Figura 16: Representação para a síntese do complexo **2**, [Cu₂(phen)₂(L1)(ClO₄)₂], em EtOH e CHCl₃

b.1) [Cu₂(C₁₂H₈N₂)₂(C₁₄H₆O₄)(dmsO)₂](PF₆)₂ – Complexo 2.1

A partir da evaporação lenta da mistura formada por uma solução contendo aproximadamente 3 mg do complexo **2**, em 1 mL DMSO, com uma solução contendo cerca de 6 mg de KPF₆, em 2 mL H₂O, acrescido de 1 mL de CH₃CH(OH)CH₃, foi possível obter monocristais, similares ao complexo **2**.

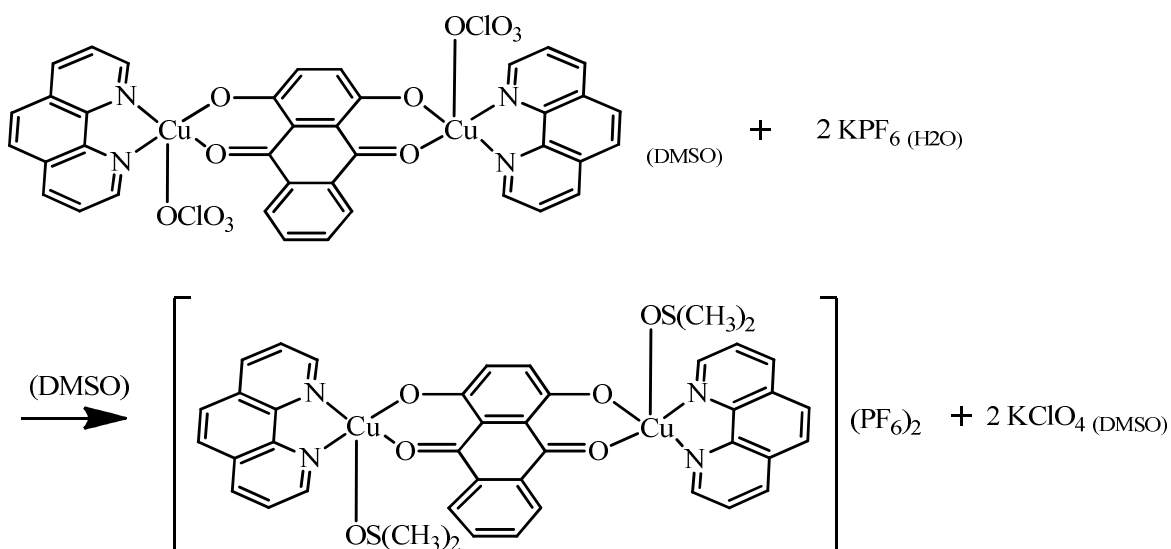


Figura 17: Representação para a obtenção de monocristais do complexo **2.1**, [Cu₂(phen)₂(L1)(DMSO)₂](PF₆)₂

c) $[\text{Cu}_2(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)_2(\text{C}_{14}\text{H}_6\text{O}_4)(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ – Complexo 3

Os procedimentos utilizados na síntese do complexo 3, $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, foram similares aos utilizados na preparação do complexo 2, apenas substituindo a solução etanólica de **phen** pela solução etanólica de **bpy** (0,094 g, 0,6 mmol em 6 mL de EtOH). Rendimento: 86%

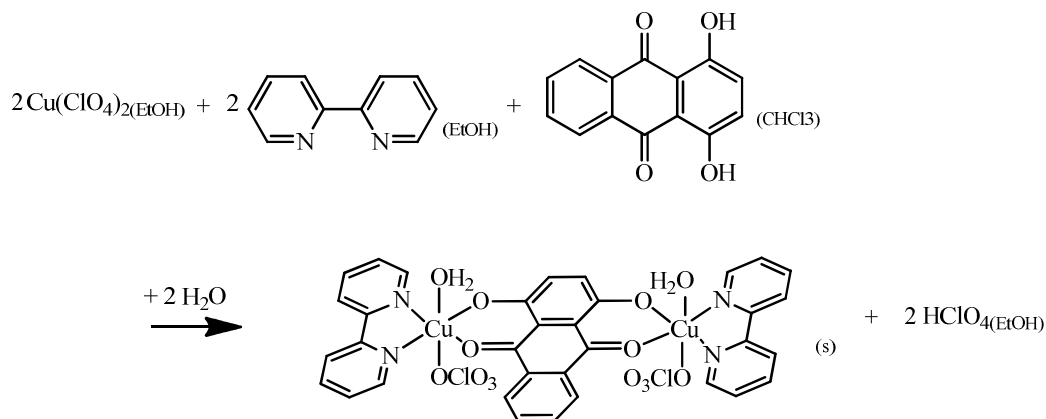


Figura 18: Representação para a síntese do complexo 3, $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, em EtOH e CHCl_3 .

d) $[\text{Cu}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2)_2(\text{C}_{14}\text{H}_6\text{O}_4)(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ – Complexo 4

Os procedimentos utilizados na síntese do complexo 4, $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, foram similares aos utilizados na preparação do complexo 2, apenas substituindo a solução etanólica de **phen** pela solução etanólica de **dmp** (0,125 g, 0,6 mmol em 6 mL de EtOH). Rendimento: 37%

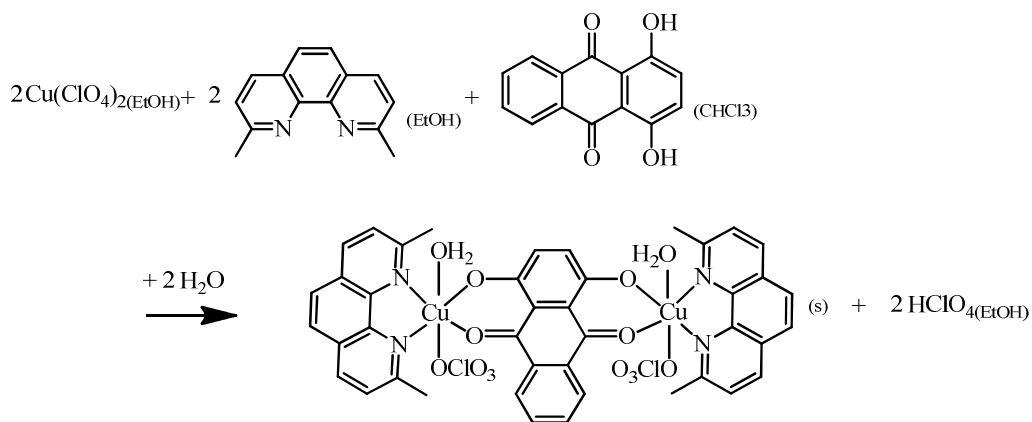


Figura 19: Representação para a síntese do complexo 4, $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, em EtOH e CHCl_3 .

e) $[\text{Cu}(\text{C}_{14}\text{H}_7\text{O}_3)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – Complexo 5

O complexo **5**, $[\text{Cu}(\text{L2})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, foi previamente descrito (WALKER, 1971). Entretanto, os procedimentos experimentais e o rendimento reacional aqui utilizados foram diferentes. Adicionou-se lentamente e sob agitação, uma solução de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,222 g, 0,6 mmol, dissolvidos em 5 mL de EtOH) a uma solução de **HL2** (0,269 g, 1,2 mmol, dissolvidos em 150 mL de EtOH, acrescidos de 1,2 mmol de NaHCO_3 dissolvidos em 2,5 mL de H_2O). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo por quatro horas. O precipitado vermelho-terra foi filtrado, lavado com CHCl_3 e EtOH e seco na pistola de secagem com vapor de THF. Rendimento: 72%

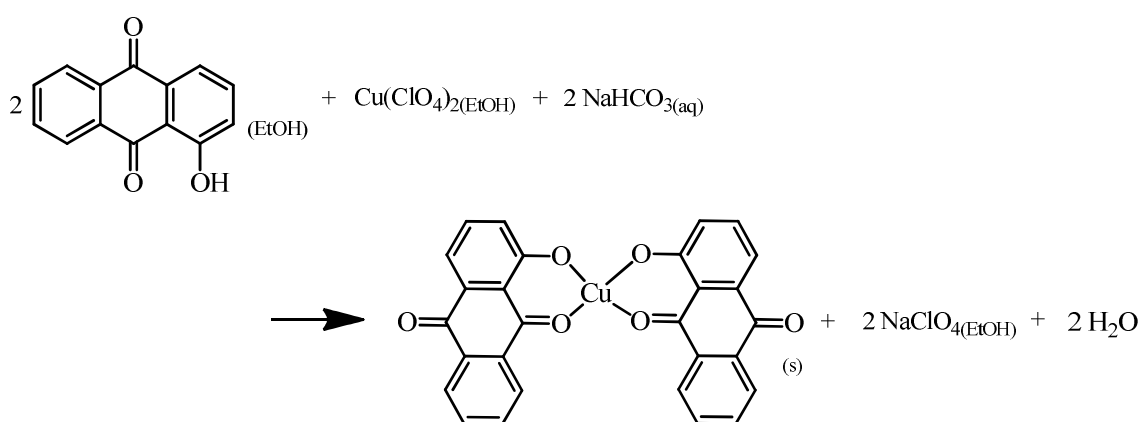


Figura 20: Representação para a síntese do complexo **5**, $[\text{Cu}(\text{L2})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, em EtOH.

f) $[\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)(\text{C}_{14}\text{H}_7\text{O}_3)]_2(\text{ClO}_4)_2$ – Complexo 6

O complexo **6**, $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]_2(\text{ClO}_4)_2$, foi preparado pela adição lenta e sob agitação, de uma solução de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,222 g, 0,6 mmol, dissolvidos em 3 mL de EtOH) a uma solução de **phen** (0,072 g, 0,4 mmol, dissolvidos em 6 mL de EtOH). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo por 4 horas, seguida da adição lenta e sob agitação de uma solução de **HL2** (0,090 g, 0,4 mmol, dissolvidos em 8 mL de CHCl_3). A mistura resultante foi mantida sob agitação e refluxo por mais quatro horas. O precipitado roxo foi filtrado, lavado com EtOH e CHCl_3 e seco na pistola de secagem com vapor de THF e recristalizado em uma mistura contendo DMSO e $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$. Rendimento: 82%.

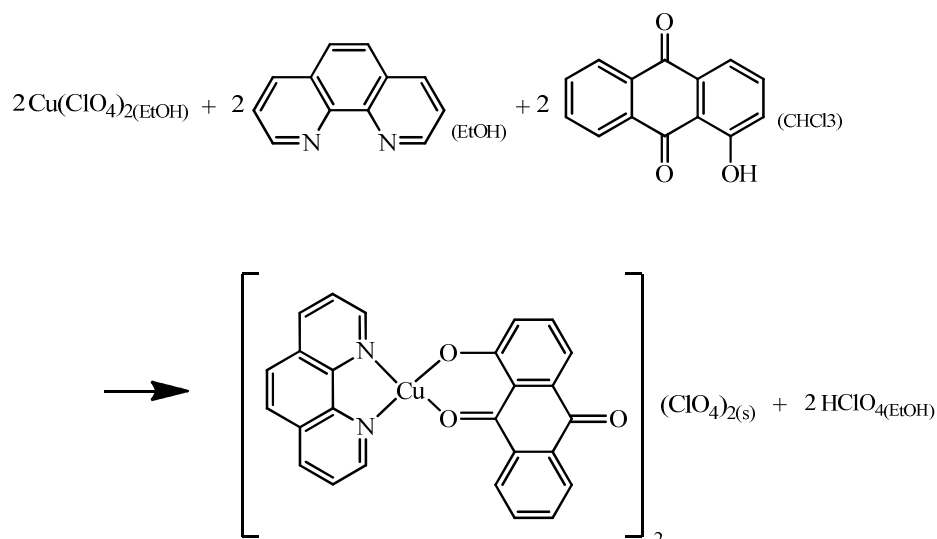


Figura 21: Representação para a síntese do complexo **6**, $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]_2(\text{ClO}_4)_2$, em EtOH e CHCl_3 .

g) $[\text{Cu}(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)(\text{C}_{14}\text{H}_7\text{O}_3)(\text{H}_2\text{O})]_2(\text{ClO}_4)_2$ – Complexo 7

Os procedimentos utilizados na síntese do complexo **7**, $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]_2(\text{ClO}_4)_2$, foram similares aos utilizados na preparação do complexo **6**, apenas substituindo a solução etanólica de **phen** pela solução etanólica de **bpy** (0,063 g, 0,6 mmol em 6 mL de EtOH). Rendimento: 83%

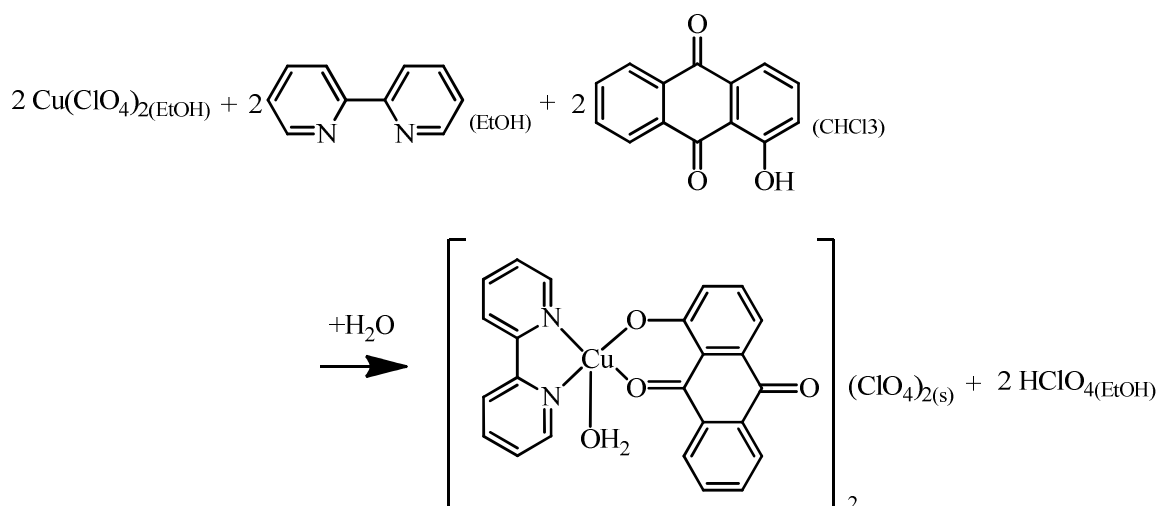


Figura 22: Representação para a síntese do complexo **7**, $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]_2(\text{ClO}_4)_2$, em EtOH e CHCl_3 .

h) $[\text{Cu}(\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2)(\text{C}_{14}\text{H}_7\text{O}_3)]_2(\text{ClO}_4)_2$ – Complexo 8

Os procedimentos utilizados na síntese do complexo **8**, $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})]_2(\text{ClO}_4)_2$, foram similares aos utilizados na preparação do complexo **6**, apenas substituindo a solução etanólica de **phen** pela solução etanólica de **dmp** (0,083 g, 0,4 mmol em 6 mL de EtOH).
Rendimento: 80%

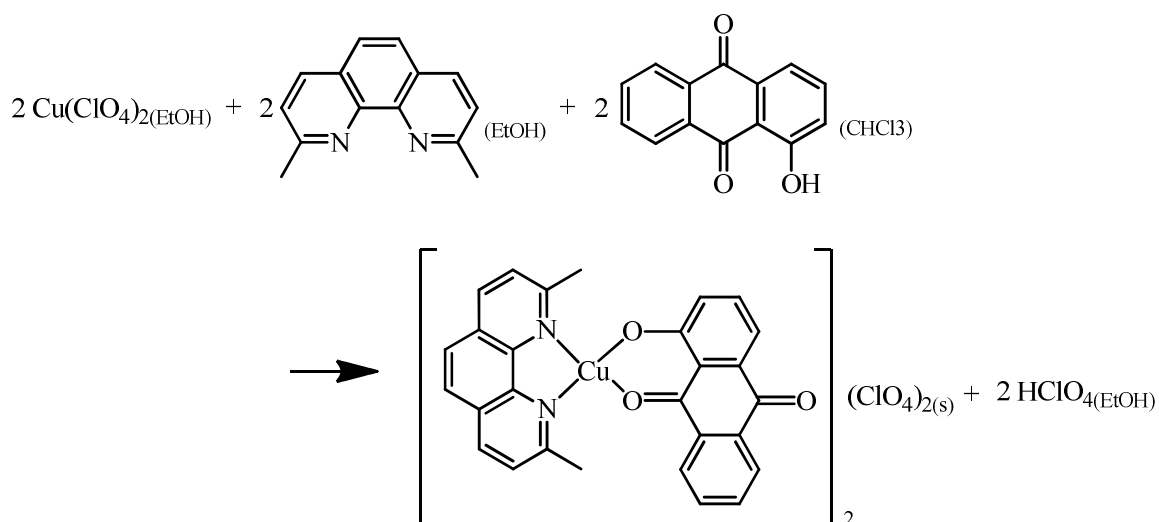


Figura 23: Representação para a síntese do complexo **8**, $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})]_2(\text{ClO}_4)_2$, em EtOH e CHCl_3 .

i) $[\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)(\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O})(\text{ClO}_4)_2]$ – Complexo 9 – e

$[\text{Cu}(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)(\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O})(\text{ClO}_4)_2]$ – Complexo 10

Os complexos **9**, $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{aap})(\text{ClO}_4)_2]$, e **10**, $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{aap})(\text{ClO}_4)_2]$, foram sintetizados e caracterizados em parceria com a Professora Priscila Pereira Silva Caldeira, do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais – CEFET–MG. Brevemente, **9** e **10** foram sintetizados a partir de uma solução etanólica contendo $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,185 g; 0,5 mmol) e 4-aminoantipirina, **aap**, (0,102 g; 0,5 mmol) que foi agitada por 20 minutos seguida pela adição de 3 mL de uma solução etanólica contendo **phen**, (0,010 g; 0,5 mmol), para o complexo **9**, ou **bpy**, (0,078 g, 0,5 mmol) para o complexo **10**. A síntese prosseguiu pela agitação da mistura reacional por mais 30 minutos. O precipitado verde foi filtrado, lavado com EtOH resfriado e seco na pistola de secagem com vapor de THF.

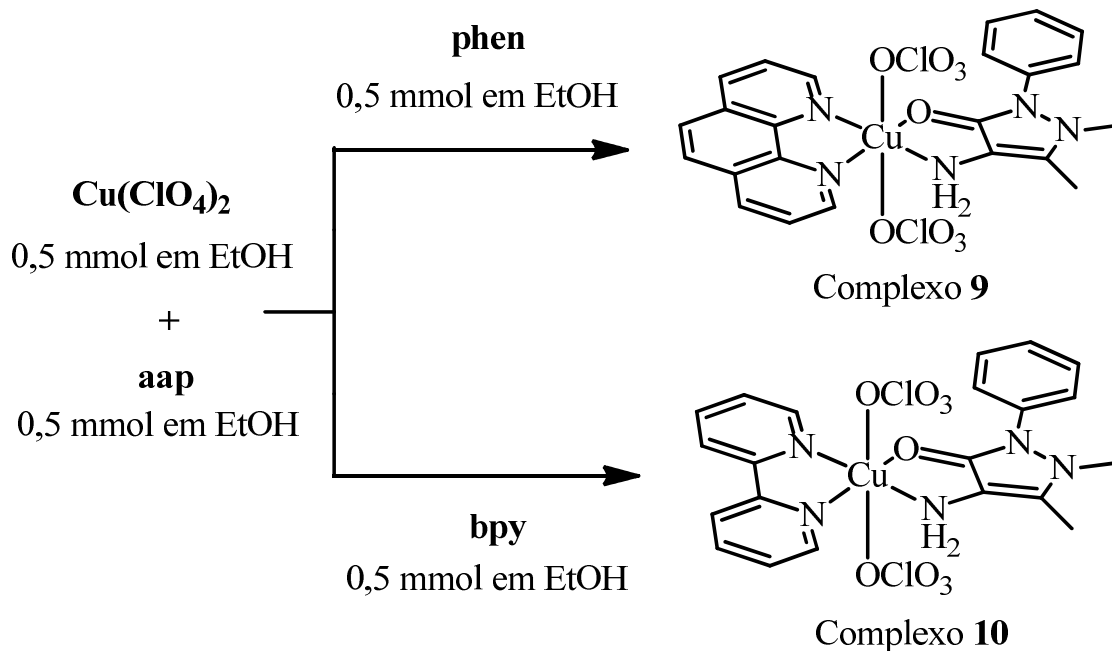


Figura 24: Representação para a síntese dos complexos 9, $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{aap})(\text{ClO}_4)_2]$, e 10, $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{aap})(\text{ClO}_4)_2]$, em EtOH.

j) $[\text{Ga}_2(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)_2(\text{C}_{14}\text{H}_6\text{O}_4)(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ – Complexo 11

O complexo 11 foi preparado pela adição lenta e sob agitação, de uma solução de $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (0,205 g, 0,8 mmol, dissolvidos em 5 mL de etanol) a uma solução de $\text{phen} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,158 g, 0,8 mmol, dissolvidos em 10 mL de etanol). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo por 3 horas, seguida da adição lenta e sob agitação de uma solução de **H2L1** (0,096 g, 0,4 mmol, dissolvidos em 10 mL de clorofórmio). A mistura resultante foi mantida sob agitação e refluxo por mais 4 horas. O precipitado vermelho carmim foi filtrado, lavado com EtOH e CHCl_3 e seco na pistola de secagem com vapor de THF. Rendimento: 49%.

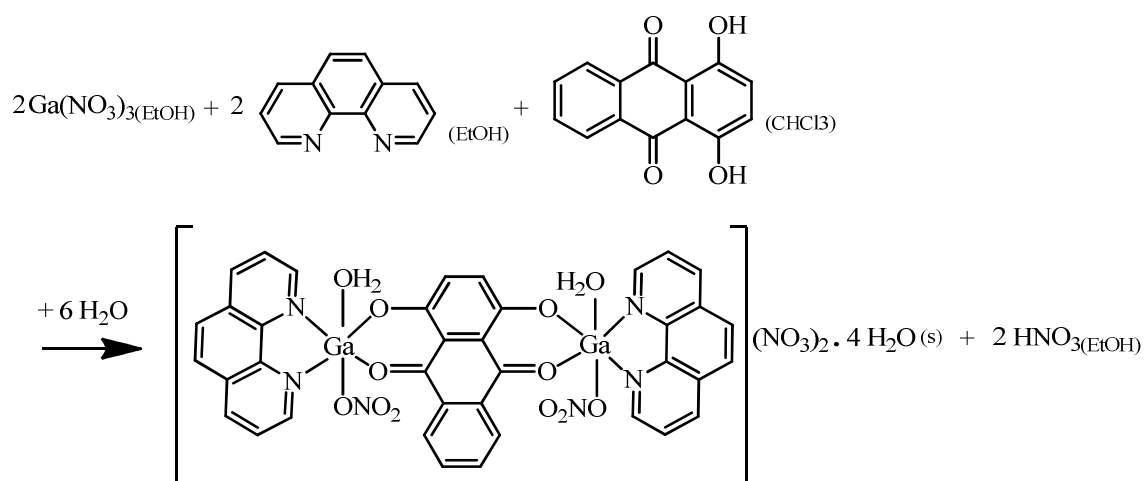


Figura 25: Representação para a síntese do complexo **11**, $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L2})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, em EtOH e CHCl_3 .

k) $\text{NbO}_2(\text{OH})\text{O}_2^{\bullet -}$ – Complexo 12

O grupo de pesquisa do Professor Luiz Carlos Alves de Oliveira, do Departamento de Química da UFMG sintetizou e caracterizou um complexo fotossensível de nióbio. Ele foi obtido pela reação de oxalato de nióbio e amônio com hidróxido de amônio até $\text{pH} = 7$. O material obtido, oxohidróxido de nióbio, $\text{NbO}_2(\text{OH})$, foi então tratado com H_2O_2 para gerar um sólido amarelo – $\text{NbO}_2(\text{OH})\text{O}_2^{\bullet -}$ (OLIVEIRA *et al.*, 2007; PEREIRA-MAIA *et al.*, 2018).

5.2 TESTES DE CITOTOXICIDADE NA LINHAGEM CELULAR K562

A sensibilidade das células de leucemia mieloide crônica, linhagem K562, aos compostos, foi avaliada pela concentração necessária para inibir o crescimento celular em 50%, parâmetro este designado como CI_{50} . Para isto, $1,0 \times 10^5$ células mL^{-1} foram incubadas durante 72 horas na ausência e na presença de várias concentrações dos ligantes e complexos testados. Após este período, as células foram contadas e o valor de CI_{50} foi determinado com o auxílio do programa computacional OriginPro8, sendo os dados analisados com ajuste sigmoidal (Boltzmann). A viabilidade das células foi verificada por exclusão com azul de tripan e o número de células foi determinado por análise na câmara

de Newbauer. Soluções estoque dos complexos foram preparadas em DMSO. Para os ensaios, estas soluções foram diluídas em água desionizada de modo que a concentração de solvente orgânico nos ensaios com células não ultrapassasse 0,5%. Testes controle foram realizados incubando-se as células com o solvente orgânico na maior concentração utilizada e foi verificado que ele não afeta o crescimento nem a viabilidade celular nas condições destes estudos. As faixas de concentração utilizadas para ligantes e complexos são descritas na **Tabela 2**.

Tabela 2: Faixas de concentração dos compostos utilizada nos testes de citotoxicidade.

Composto	Faixa de concentração / $\mu\text{mol L}^{-1}$	Composto	Faixa de concentração / $\mu\text{mol L}^{-1}$
H ₂ L1	0,50 – 3,00	Complexo 5	0,30 – 2,00
HL2	1,00 – 6,00	Complexo 6	0,50 – 3,00
dmp	0,10 – 1,00	Complexo 7	5,00 – 30,0
aap	20,0 – 200,0	Complexo 8	0,05 – 0,24
Complexo 1	0,50 – 2,00	Complexo 9	0,50 – 4,00
Complexo 2	0,50 – 3,00	Complexo 10	5,00 – 50,0
Complexo 3	3,00 – 15,0	Complexo 11	0,50 – 2,50
Complexo 4	0,05 – 0,50	Complexo 12	5,00 – 50,0

5.3 TESTES DE FOTOCITOTOXICIDADE NA LINHAGEM CELULAR K562

O complexo **12** e o azul de metileno (AM) também foram avaliados quanto ao efeito da radiação, em 365 nm, 610 $\mu\text{W cm}^{-2}$, em suas citotoxicidades. Para isso, 1×10^5 células mL^{-1} foram incubadas durante 4 horas na ausência e na presença de concentrações crescentes do composto testado. Após este período, as células foram lavadas três vezes com tampão isotônico gelado e, ressuspendidas no mesmo tampão para serem submetidas à irradiação por cinco minutos com luz UV-A (365 nm, 610 $\mu\text{W cm}^{-2}$) em uma cabine de

fluorescência Spectroline modelo CX-20. Então, o tampão isotônico foi substituído pelo meio de cultura RPMI 1640 contendo L-glutamina e suplementado com 10% de soro fetal bovino, e as células foram incubadas por 72 horas, a 37°C em atmosfera umidificada, contendo 5% de CO₂. A sensibilidade ao composto foi medida pela concentração necessária para inibir 50% do crescimento celular (CI₅₀).

Para efeito de comparação, ensaios de citotoxicidade foram realizados com protocolo idêntico, mas sem exposição das células à radiação. Após este período, as células foram contadas e a CI₅₀ foi determinada com o auxílio do programa computacional OriginPro8, sendo os dados analisados com ajuste sigmoideal (Boltzmann). A viabilidade das células foi verificada por exclusão com azul de Tripán e o número de células foi determinado por análise na câmara de Neubauer.

Testes controle foram realizados irradiando as células, em tampão isotônico, por 5 minutos com luz UV-A (365 nm, 610 μW cm⁻²), e foi verificado que nessa condição, a irradiação não afeta o crescimento nem a viabilidade celular nas condições destes estudos.

A fim de verificar o efeito de **12** na fotocitotoxicidade do AM foram realizados experimentos similares aos descritos acima. Nesse caso, 1 × 10⁵ células mL⁻¹ foram incubadas durante 4 horas, na presença de 6,5 μmol L⁻¹ de **12**, e na ausência e na presença de concentrações crescentes de AM. As demais condições reacionais e o teste controle foram idênticos. As faixas de concentração utilizadas em cada caso são descritas na **Tabela 3**.

Tabela 3: Faixas de concentração dos compostos utilizadas nos testes de fotocitotoxicidade.

Composto	Condição Experimental	Faixa de concentração / μmol L⁻¹
Complexo 12	4 h de incubação - Fotoirradiada	2,50 – 30,0
	4 h de incubação – Teste controle	10,0 – 50,0
AM	4 h de incubação - Fotoirradiada	1,00 – 15,0
	4 h de incubação – Teste controle	1,00 – 15,0
12 (6,5 μmol L⁻¹) + AM	4 h de incubação - Fotoirradiada	1,00 – 15,0
	4 h de incubação – Teste controle	

5.4 DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES DE LIGAÇÃO DNA-COMPLEXO

As interações dos complexos com DNA de timo de vitelo, *ct*-DNA, foram estudadas por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis.

Soluções estoques dos complexos foram preparadas em DMSO e, estas, foram ressuspensas em tampão TRIS-HCl ou DMSO:TRIS 1:2, a 50 mmol L⁻¹, pH = 7,2, contendo KCl a 50 mmol L⁻¹. A solução de *ct*-DNA, também preparada em tampão TRIS-HCl, teve sua concentração determinada, em DNA por nucleotídeo, a partir dos espectros registrados na região do UV-Vis e da Lei de Lambert-Beer, em $\lambda = 260$ nm, $\epsilon = 6600$ L mol⁻¹ cm⁻¹.

À solução de cada um dos complexos foram adicionadas concentrações crescentes de *ct*-DNA e os espectros registrados. A **Tabela 4** descreve as concentrações de cada um dos complexos e a maior razão molar [*ct*-DNA]:[complexo] atingida em cada caso. A faixa de concentração de DNA usada para cada composto será indicada na discussão dos resultados. A absorvância do DNA foi subtraída pela adição de quantidades iguais de *ct*-DNA na solução do complexo e na solução referência.

Tabela 4: Concentração das soluções usadas para cada um dos complexos, na interação com o DNA, e a maior razão molar [*ct*-DNA]:[complexo] atingida em cada caso

Complexo	Concentração do complexo / mol L ⁻¹	Razão máxima entre [<i>ct</i> -DNA]:[complexo]
2	$1,0 \times 10^{-4}$	2:1
3	$1,0 \times 10^{-4}$	2:1
6	$2,0 \times 10^{-4}$	2:1
7	$2,0 \times 10^{-4}$	2:1
8	$2,0 \times 10^{-4}$	2:1
9	$2,0 \times 10^{-5}$	4:1
10	$4,0 \times 10^{-5}$	1:2
11	$6,3 \times 10^{-5}$	10:1

5.5 MEDIAÇÃO DA TOPOISOMERASE I NA RELAXAÇÃO DO DNA

A fim de verificar o efeito intercalador dos complexos frente ao DNA, foram realizados ensaios de relaxação com a topoisomerase I (topo). 400 ng de pUC19 foram expostos a concentrações variáveis de cada um dos complexos ($0,01 - 400 \mu\text{mol L}^{-1}$) por 30 minutos a, aproximadamente, 20°C , em um volume final de $20 \mu\text{L}$ contendo tampão HEPES 80 mmol L^{-1} , $10 \times$ tampão CutSmart® (NEB, B7204) e $100 \times$ BSA (NEB, B9000). 1 unidade de topo foi adicionada à mistura reacional e o sistema incubado por 20 min a 37°C . A reação foi interrompida através da adição de dodecil sulfato de sódio e proteína cinase, nas concentrações finais de $0,25 \%$ e 250 mg mL^{-1} , respectivamente. Objetivando remover a proteína do DNA, as amostras foram incubadas por 30 minutos a 50°C . A mistura reacional foi carregada em gel de agarose, $1,2 \%$, na ausência de EtBr. Topoisômeros do DNA foram separados por eletroforese em tampão Tris/borato/EDTA, TBE, a temperatura ambiente, por 180 minutos a 40 V seguido de 150 minutos a 50 V . O gel de agarose foi então, submetido a um banho de Eb e fotografado usando o transiluminador UV.

5.6 MEDIDAS DE FLUORESCÊNCIA

O efeito intercalador dos complexos também foi estudado a partir de medidas fluorescentes.

Soluções estoque de Eb e *ct*-DNA foram preparadas pela dissolução dos compostos em tampão TRIS-HCl, 50 mmol L^{-1} , força iônica KCl 50 mmol L^{-1} , $\text{pH} = 7,2$. Soluções estoque dos complexos, na concentração $0,010 \text{ mol L}^{-1}$, foram preparadas em DMSO e ressuspendidas em DMSO/TRIS, de forma a obter soluções $0,50 \text{ mmol L}^{-1}$ ou $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$.

Em uma solução contendo $10 \mu\text{mol L}^{-1}$ de *ct*-DNA e $8 \mu\text{mol L}^{-1}$ de Eb, foram adicionadas concentrações crescentes do complexo testado e os espectros de emissão registrados na faixa de 555 nm a 750 nm , com $\lambda_{\text{excitação}} = 546 \text{ nm}$ e fendas de excitação e

emissão de 10 nm. As faixas de concentração de cada um dos complexos, bem como a razão molar máxima entre [complexo] e [ct-DNA] estão representados na **Tabela 5**.

Tabela 5: Concentração das soluções usadas para cada um dos complexos, na intercalação com o DNA usando Eb como sonda, e a maior razão molar [complexo]:[ct-DNA] atingida em cada caso

Complexo	Faixa de concentração do complexo / mol L ⁻¹	Razão máxima entre [complexo]:[ct-DNA]
2	0,00 – 5,15 × 10 ⁻⁶	0,52
3	0,00 – 5,93 × 10 ⁻⁶	0,60
4	0,00 – 2,88 × 10 ⁻⁵	2,96
6	0,00 – 8,83 × 10 ⁻⁵	9,68
7	0,00 – 1,14 × 10 ⁻⁴	12,8
8	0,00 – 1,38 × 10 ⁻⁴	16,0

5.7 CLIVAGEM OXIDATIVA DE DNA DE PLASMÍDEO

Os complexos foram analisados quanto às suas capacidades em promover a clivagem do DNA de plasmídeo, pUC19, frente a um agente redutor, L-ascorbato de sódio, por eletroforese em gel de agarose. Os ensaios foram realizados em volume total de 20 µL de tampão HEPES a 80 mmol L⁻¹, pH = 7,2, contendo 25 mmol L⁻¹ de NaCl; 25 mmol L⁻¹ de L-ascorbato de sódio; 400 ng de DNA de plasmídeo super-helicoidal (pUC19); e concentrações variadas do complexo testado. As soluções dos complexos foram inicialmente preparadas em DMSO e ressuspendidas em tampão HEPES, pH = 7,2. As amostras foram incubadas a 37°C por 30 minutos. O corante de DNA (ThermoScientific, R0611) contendo 10 mmol L⁻¹ de tampão TRIS-HCl; 0,03% azul de bromofenol; 0,03% xileno cianol FF; 60% glicerol; e 60 mmol L⁻¹ EDTA foi adicionado a cada amostra e carregadas num gel de agarose (1,2%) contendo 3 µL de brometo de etídio (Eb). A eletroforese foi realizada a 70 V por 1 hora em tampão TRIS acetato-EDTA

(1×TAE). O gel de agarose foi fotografado com o auxílio de UV-transiluminador, UVP laboratory products Epi Chemis II Darkroom.

A presença de sequestradores específicos de ERO's também foi empregada para determinar seus efeitos na habilidade de cada complexo em clivar o DNA. Os ensaios foram realizados de forma semelhante à descrita para a clivagem do pUC19, acrescido o sequestrador específico. Nesse trabalho foram utilizados KI (10 mmol L⁻¹), NaN₃ (10 mmol L⁻¹), Tiron (10 mmol L⁻¹) e DMSO (10%).

6 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE COMPLEXOS TERNÁRIOS DE COBRE(II) COM OS LIGANTES DA CLASSE DAS ANTRAQUINONAS E *N,N*-HETEROCÍCLICOS DOADORES

Os complexos **1** e **5**, previamente descritos (WALKER, 1971; MERRELL, 1979), foram caracterizados por análise elementar, espectroscopia vibracional e medidas condutimétricas. Algumas mudanças nos procedimentos experimentais de suas sínteses foram realizadas, o que levou ao aumento do rendimento reacional. As sínteses tiveram como objetivo o estudo biológico e a comparação de suas atividades com complexos ternários de cobre(II) contendo antraquinonas e ligantes heterocíclicos *N,N*-doadores.

O complexo $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})](\text{PF}_6)_2$, similar a **3**, $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L2})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, também já foi previamente descrito (MERRELL, 1979). Mudanças na rota sintética, bem como no sal de cobre utilizado como material de partida, implicaram em aumento no rendimento reacional.

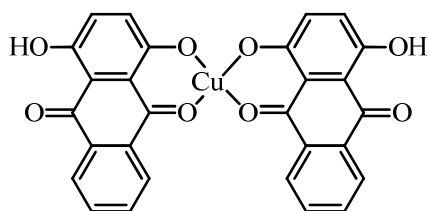
Os complexos inéditos **2**, **3**, **4**, **6**, **7** e **8** foram caracterizados por absorção atômica, análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio, medidas condutimétricas, espectroscopia vibracional, espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis, espectroscopia paramagnética eletrônica e espectrometria de massas. Um complexo similar ao **2**, complexo **2.1**, e **6** tiveram suas estruturas determinadas por difração de raios X de monocristais.

As estruturas propostas para os complexos **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7** e **8** estão representadas na **Figura 26**.

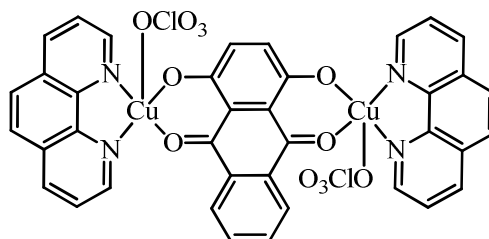
6.1 ANÁLISE ELEMENTAR E MEDIDAS DE CONDUTIMETRIA

A **Tabela 6** apresenta os teores de carbono, hidrogênio, nitrogênio e cobre, bem como os valores de condutividades das soluções $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, em DMF, para os complexos. Os teores de C, H, N e Cu obtidos experimentalmente para **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7** e **8** estão de acordo, respectivamente, com as fórmulas mínimas $\text{CuC}_{28}\text{H}_{14}\text{O}_8$, $\text{Cu}_2\text{C}_{38}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{Cl}_2$, $\text{Cu}_2\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{Cl}_2$, $\text{Cu}_2\text{C}_{42}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{Cl}_2$, $\text{CuC}_{28}\text{H}_{18}\text{O}_8$,

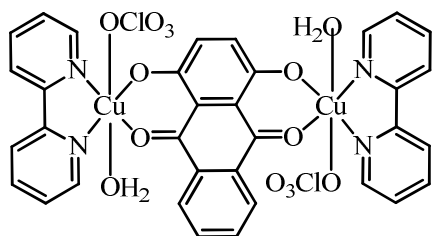
$\text{CuC}_{26}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_7\text{Cl}$, $\text{CuC}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$ e $\text{CuC}_{28}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_7\text{Cl}$ e apresentam desvios inferiores a 1%. Os valores obtidos para as condutividades das soluções indicam que **1** e **5** são não eletrolíticos, **2, 3** e **4** são eletrólitos 2:1, enquanto **6, 7** e **8** são eletrólitos 1:1 (GEARY, 1971). Estes resultados indicam que ClO_4^- atua como contra-íon nas soluções dos complexos **2, 3, 4, 6, 7** e **8**.



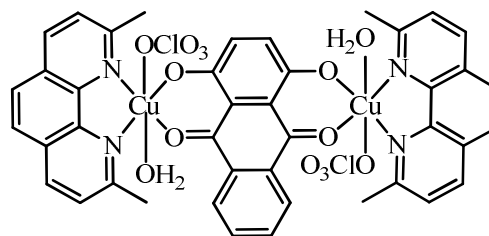
Complexo 1 - $[\text{Cu}(\text{HL1})_2]$



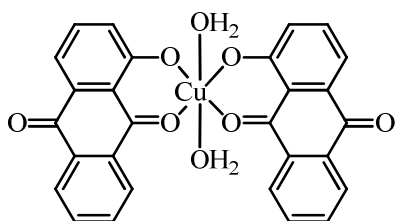
Complexo 2 - $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2]$



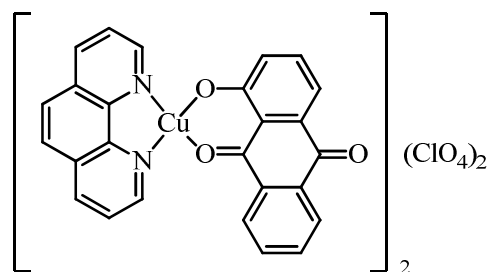
Complexo 3 - $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$



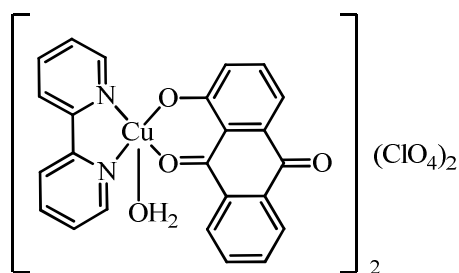
Complexo 4 - $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$



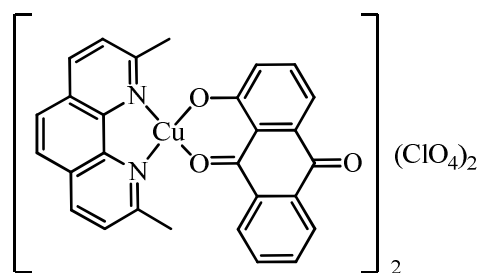
Complexo 5 - $[\text{Cu}(\text{L2})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$



Complexo 6 - $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]_2(\text{ClO}_4)_2$



Complexo 7 - $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]_2(\text{ClO}_4)_2$



Complexo 8 - $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})]_2(\text{ClO}_4)_2$

Figura 26: Estruturas propostas para os complexos **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8**.

Tabela 6: Dados obtidos para as análises elementares e condutimétricas dos complexos de cobre(II) contendo antraquinonas e ligantes *N,N*-heterocíclicos e antraquinonas.

	% C Exp (Calc.)	% H Exp (Calc.)	% N Exp (Calc.)	% Cu Exp (Calc.)	Λ / $\mu\text{S cm}^{-1}$
1- [Cu(HL1) ₂] MM = 541,92 g mol ⁻¹	62,06 (62,05)	2,40 (2,60)	- (-)	11,70 (11,72)	2,00
2- [Cu ₂ (phen) ₂ (L1)(ClO ₄) ₂] MM = 924,60 g mol ⁻¹	49,31 (49,36)	2,54 (2,40)	5,99 (6,06)	13,70 (13,75)	155,09
3- [Cu ₂ (bpy) ₂ (L1)(ClO ₄) ₂ (H ₂ O) ₂] MM = 912,59 g mol ⁻¹	45,17 (44,75)	2,71 (2,87)	6,06 (6,14)	14,09 (13,93)	166,29
4- [Cu ₂ (dmp) ₂ (L1)(ClO ₄) ₂ (H ₂ O) ₂] MM = 1016,73 g mol ⁻¹	49,62 (49,61)	3,08 (3,37)	5,49 (5,51)	12,47 (12,50)	132,53
5- [Cu(L2) ₂ (H ₂ O) ₂] MM = 545,96 g mol ⁻¹	61,55 (61,59)	3,06 (3,32)	- (-)	11,10 (11,64)	0,07
6- [Cu(phen)(L2)](ClO ₄) MM = 566,40 g mol ⁻¹	55,26 (55,13)	2,50 (2,67)	5,00 (4,95)	11,30 (11,22)	56,73
7- [Cu(bpy)(L2)(H ₂ O)](ClO ₄) MM = 560,40 g mol ⁻¹	51,48 (51,43)	2,40 (3,03)	4,56 (5,00)	11,28 (11,34)	60,14
8- [Cu(dmp)(L2)](ClO ₄) MM = 594,46 g mol ⁻¹	56,30 (56,56)	2,97 (3,22)	4,65 (4,71)	10,10 (10,69)	57,63

6.2 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

As antraquinonas (H₂L1 e HL2) e os ligantes heterocíclicos *N,N*-doadores (bpy, dmp e phen) utilizados nesse trabalho, apresentam várias possibilidades de coordenação

ao íon metálico. Objetivando identificar os sítios de coordenação, os complexos **1–8**, bem como seus ligantes, foram estudados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho.

As **Figuras 27 e 28** apresentam os espectros de absorção na região de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} para os complexos **1 e 2**. Os espectros vibracionais no IV de **H₂L1** e **phen** são mostrados nas **Figuras 29 e 30**. Os espectros dos demais complexos e ligantes são mostrados no **Anexo 1, Figuras A1–A9**. Na **Tabela 7** estão apresentadas as atribuições de algumas frequências, em cm^{-1} , referentes às bandas características e importantes envolvendo os ligantes livres e os complexos metálicos. As atribuições foram feitas com base em trabalhos publicados previamente (WALKER, 1971; DUTTA; HUTT, 1987; NEVES, 2008; XUAN; WANG; WANG, 2011; SADEEK; EL-HAMID, 2016).

Nos espectros de **H₂L1** (**Figura 29**) e **HL2** (**Figura A7**) não aparece a banda intensa característica do estiramento O–H, próximo de 3400 cm^{-1} . Xuan e colaboradores (XUAN; WANG; WANG, 2011) demonstraram que a ausência desta banda deve-se a presença de ligações de hidrogênio intramoleculares entre o grupo OH e o oxigênio carbonílico. Para **H₂L1** o estiramento da carbonila ocorre em 1631 cm^{-1} ; enquanto o estiramento C–O aparece em 1257 cm^{-1} . Para **HL2** o estiramento da carbonila C10 aparece em 1671 cm^{-1} , enquanto a carbonila do C9, em 1638 cm^{-1} . A menor frequência de estiramento C=O em C9 pode ser justificada pelo estabelecimento de interações do tipo ligações de hidrogênio com o grupo hidroxila fenólico, o que contribui para a diminuição da intensidade da ligação C=O, levando ao deslocamento da banda para menor frequência.

No espectro de **phen** (**Figura 30**), a banda em 1422 cm^{-1} , apesar de conter estiramentos CC dos anéis aromáticos, apresenta contribuição mais significativa do estiramento C=N. Este estiramento ocorre em 1452 cm^{-1} e 1415 cm^{-1} para o **bpy** (**Figura A8**) e em 1591 cm^{-1} e 1494 cm^{-1} para **dmp** (**Figura A9**)

Estes ligantes exibem bandas em torno de 3100 cm^{-1} que são decorrentes do estiramento CH. Nos espectros de **phen** e **dmp** pode-se observar ainda bandas largas e intensas, características do estiramento H–OH, centradas em torno de 3400 cm^{-1} . Isso ocorre, pois, os reagentes de partida foram $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ e $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$. A partir da análise dos espectros dos complexos é possível concluir que o íon metálico se coordena aos oxigênios da antraquinona (**H₂L1** ou **HL2**), e aos nitrogênios do ligante *N,N*-doador

(bpy, dmp ou phen). Para o complexo **1** (Figura 27), pode-se observar a presença de duas bandas características do estiramento C=O em 1631 cm^{-1} e 1542 cm^{-1} . A banda em 1631 cm^{-1} foi atribuída à vibração de estiramento da carbonila livre e a vibração em 1542 cm^{-1} , à carbonila coordenada. A menor frequência da carbonila coordenada deve-se a ligação estabelecida com o íon metálico, que leva ao enfraquecimento da ligação C=O, deslocando o estiramento para menor frequência. Não foi verificada variação entre as frequências de vibração da carbonila livre no espectro de **1** em relação a esse mesmo grupo no ligante livre, entretanto, houve um deslocamento de 43 cm^{-1} , para menor frequência, da carbonila coordenada. Situação semelhante ocorre no espectro de **5** (Figura A3), na qual a banda em 1670 cm^{-1} foi atribuída à carbonila livre, enquanto a banda em 1612 cm^{-1} , à coordenada. Para esta, o deslocamento em relação ao ligante livre foi de 26 cm^{-1} .

Os espectros dos complexos **2** (Figura 28), **3** (Figura A1) e **4** (Figura A2) são similares, excetuando pelas banda intensa centrada em torno de 3400 cm^{-1} , presente em **3** e **4**, que não são importantes para o complexo **2**. Considerando que bandas largas com absorção centrada em $3500\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$ são atribuídas ao estiramento H–OH de interações do tipo ligações de hidrogênio (PERI, 1966), foi proposto que os complexos **3** e **4** apresentam moléculas de água na esfera de coordenação do íon metálico. Uma banda fina e intensa, característica do estiramento C=O, é observada em 1548 cm^{-1} ; 1543 cm^{-1} ; 1553 cm^{-1} nos espectros de **2**, **3** e **4**, respectivamente, às quais foram atribuídas a presença do ligante H₂L1. Nos três casos, a banda encontra-se deslocada para menor frequência em relação ao ligante livre corroborando com a estrutura proposta para os complexos. Situação análoga foi observada para os ligantes *N,N*-doadores, em que a banda característica do estiramento C=N também foi deslocada para menor frequência. Já as bandas em torno de 3100 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento C–H presentes nos anéis aromáticos, seja da quinona, seja do ligante *N,N*-heterocíclico.

O íon ClO₄⁻ livre apresenta simetria T_d e uma banda fina e intensa centrada em torno de 1100 cm^{-1} . Nos complexos **2**, **3** e **4**, a banda intensa próxima de 1100 cm^{-1} , atribuída a presença de ClO₄⁻, não é simétrica. Logo, foi proposto, que ClO₄⁻ encontra-se presente na esfera de coordenação do íon metálico, levando à diminuição da simetria de ClO₄⁻ e, como consequência, ao desdobramento da banda. Esta coordenação parece

ser fraca, uma vez que a análise condutimétrica evidenciou que a estequiometria de **2**, **3** e **4** é 2:1, ou seja, em solução, perclorato se comporta como contra-íon.

O espectro do complexo **6** (**Figura A4**) mostra bandas finas e intensas em 1605 cm^{-1} e 1583 cm^{-1} , ambas atribuídas ao estiramento do grupo carbonila e deslocadas para menor frequência em relação ao ligante livre. Isso sugere que as duas carbonilas estão presentes na esfera de coordenação do íon metálico. Situação análoga é observada para os complexos **7** (**Figura A5**) e **8** (**Figura A6**), onde as bandas em 1608 cm^{-1} e 1586 cm^{-1} foram atribuídas à carbonila em **7**, e em 1605 cm^{-1} e 1586 cm^{-1} à carbonila em **8**. Pode-se observar que o deslocamento, em relação ao ligante livre, foi maior para C9, sugerindo que a interação oxigênio-íon metálico é mais intensa para a carbonila de C9 em relação a de C10 nos três complexos. Em **6** e **8**, a banda associada ao estiramento de ClO_4^- se apresenta fina e simétrica, sugerindo, que nestes complexos, o íon atua como contra-íon mesmo em fase sólida. No espectro de **7**, pode-se observar ainda a banda larga em 3450 cm^{-1} , atribuída ao estiramento H-OH da molécula de água presente na esfera de coordenação do íon metálico. Estas bandas não foram muito significativas nos espectros de **6** e **8**, de forma que não foi proposto a existência de molécula de água na esfera de coordenação destes complexos.

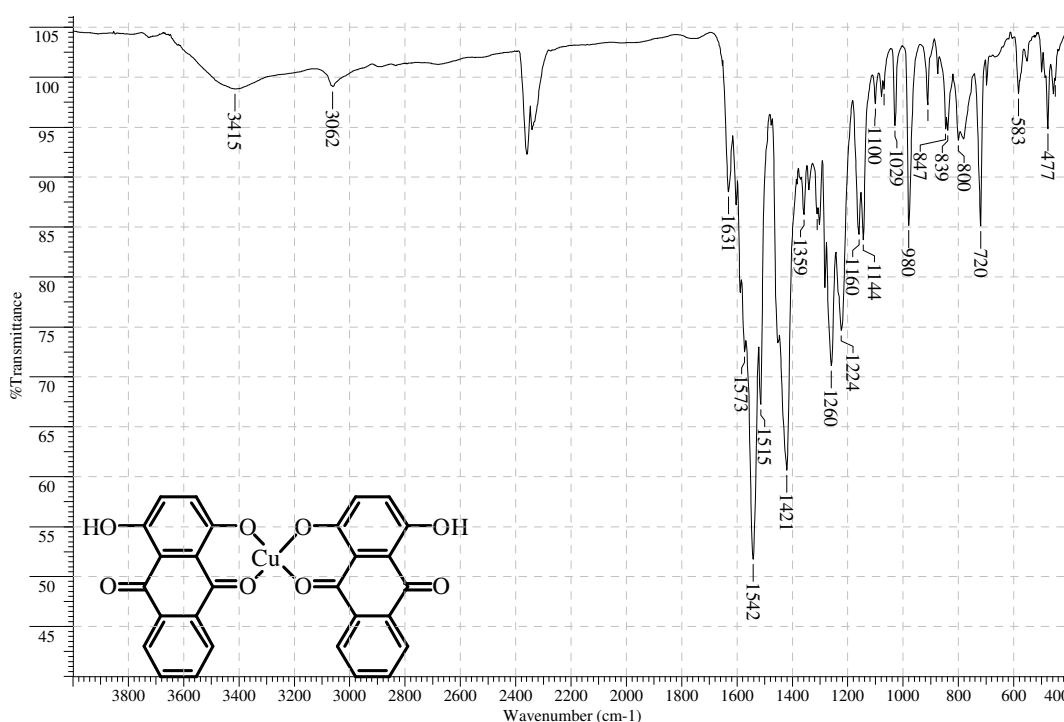


Figura 27: Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) do complexo **1**, $[\text{Cu}(\text{HL1})_2]$, em pastilha de KBr.

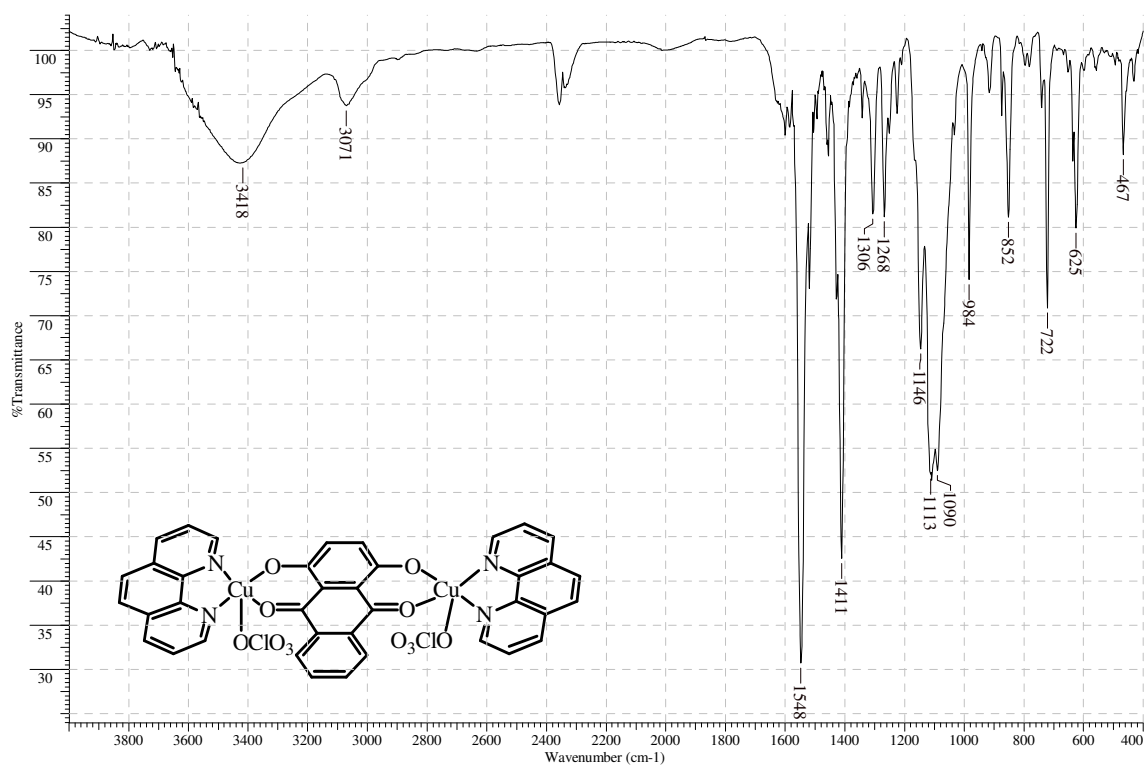


Figura 28: Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) do complexo **2**, $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2]$, em pastilha de KBr.

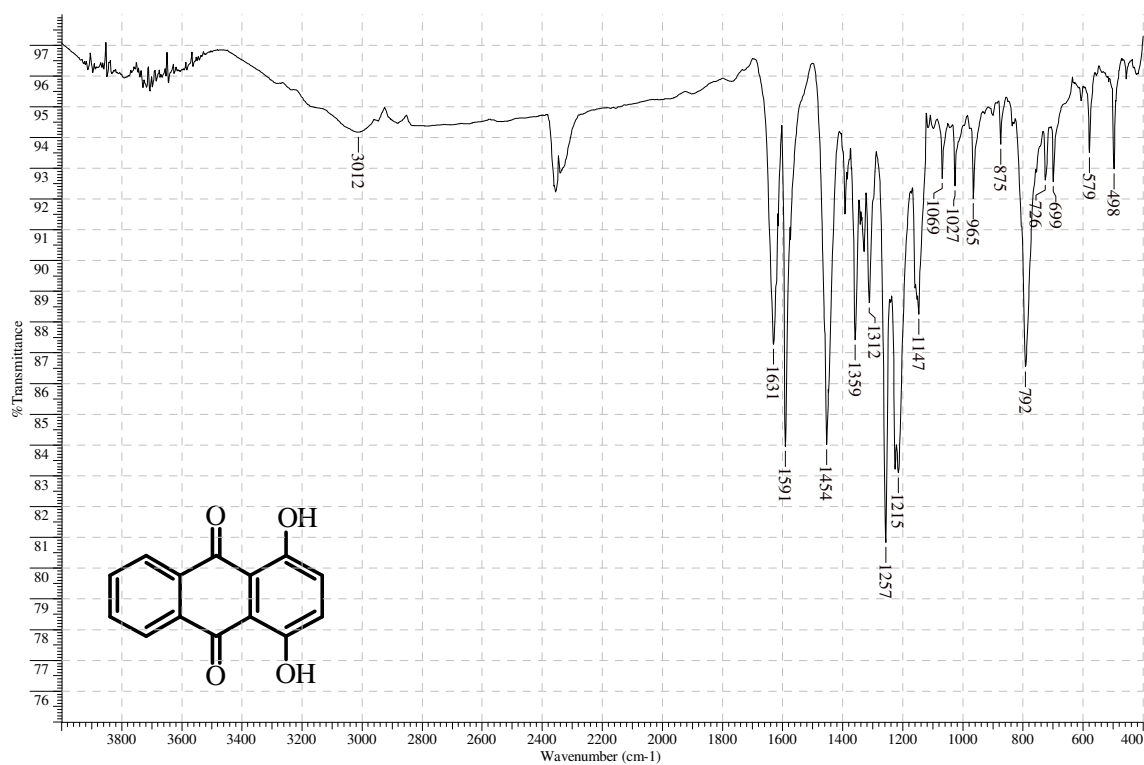


Figura 29: Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) de $\text{H}_2\text{L1}$, em pastilha de KBr.

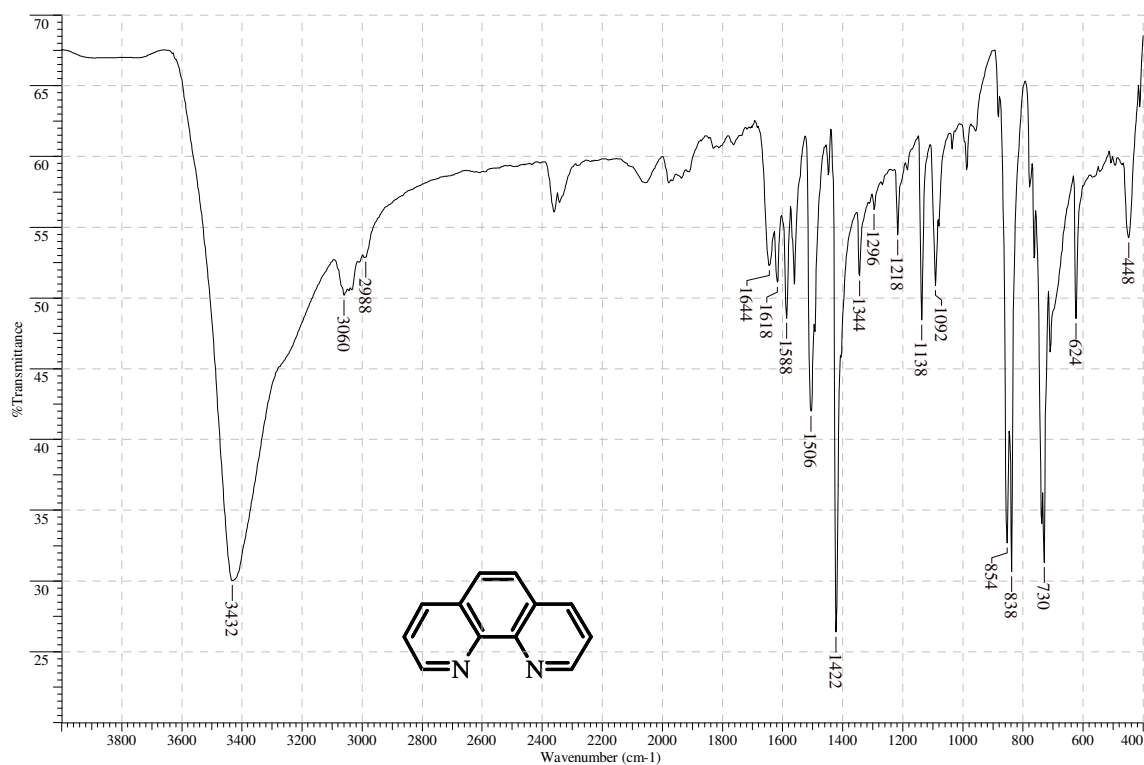


Figura 30: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm⁻¹) de phen.H₂O, em pastilha de KBr.

Tabela 7: Atribuição de frequências (cm^{-1}) na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) dos ligantes H₂L1, HL2, bpy, dmp, phen e dos complexos **1** ([Cu(HL1)₂]), **2** ([Cu₂(phen)₂(L1)(ClO₄)₂]), **3** ([Cu₂(bpy)₂(L1)(ClO₄)₂(H₂O)₂]), **4** ([Cu₂(dmp)₂(L1)(ClO₄)₂(H₂O)₂]), **5** ([Cu(L2)₂(H₂O)₂]), **6** ([Cu(phen)(L2)](ClO₄)), **7** ([Cu(bpy)(L2)(H₂O)](ClO₄) e **8** ([Cu(dmp)(L2)](ClO₄)).

Composto	Frequências dos estiramentos em cm^{-1}					
	ν (OH)	ν (CH)	ν (C=O)	ν (C–O)	ν (C=N)	ν (ClO ₄)
H ₂ L1	-	3012	1631	1257	-	-
HL2	-	3042 3012	1671 1638	1292	-	-
bpy	-	3052	-	-	1452 1415	-
dmp	3446 (H ₂ O)	3035 2916	-	-	1494 1423	-
phen	3432 (H ₂ O)	3060 2988	-	-	1422	-
1	-	3062	1631 1542	1260	-	-
2	-	3071	1548	1268	1411	1113 1090
3	3442 (H ₂ O)	3112 3073	1602 1543	1267	1448 1414	1150 1098
4	3440 (H ₂ O)	3068	1553	1264	1410	1151 1097
5	3432 (H ₂ O)	3076 2928	1670 1612	1260	-	-
6	3417	3066	1605 1583	1274	1428 1394	1090
7	3450 (H ₂ O)	3081	1608 1586	1272	1449 1397	1096
8	3448	3073	1605 1586	1271	1412 1396	1088

6.3 ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL

Para evidenciar a presença dos complexos **2**, **3**, **4**, **6**, **7** e **8** em solução, foram realizados estudos de espectroscopia na região do ultravioleta e visível (UV-Vis). Os espectros de absorção registrados para os complexos e seus ligantes, nas concentrações $1,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ e $1,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ estão representados nas **Figuras 31–36**.

Na **Tabela 8** estão apresentadas as bandas de maior intensidade dos complexos **2**, **3**, **4**, **6**, **7** e **8** e de seus ligantes, **H₂L1**, **HL2**, **bpy**, **dmp** e **phen**, bem como os coeficientes de absorvidade molar.

Os ligantes nitrogenados (**bpy**, **dmp** e **phen**) exibem bandas muito intensas em torno de 270 nm, atribuídas a transições $\pi \rightarrow \pi^*$ (BRATERMAN; SONG; PEACOCK, 1992; SILVA *et al.*, 2011). Estas possuem altos coeficientes de absorvidade molar por serem completamente permitidas pelas regras de seleção (Laporte e *spin*). As antraquinonas (**H₂L1** e **HL2**) apresentam quatro bandas de absorção na região de 250–500 nm devido a absorções de tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ (MACHATOVÁ *et al.*, 2016). As bandas são muito sensíveis seja à desprotonação do grupo fenólico, seja à coordenação a íons metálicos (PEREIRA *et al.*, 1993).

Nos complexos, a banda da antraquinona livre sofreu um deslocamento batocrômico, aparecendo em torno de 533 nm (**2**), 532 nm (**3**), 525 nm (**4**), 495 nm (**6**), 492 nm (**7**) e 492 nm (**8**), e corrobora com a proposta de desprotonação do ligante. Para os seis complexos estudados, a banda larga próxima de 270 nm é consequência da sobreposição dos ligantes *N,N*-doadores e das antraquinonas presentes na esfera de coordenação do cobre(II). Para os complexos **2**, **3** e **4**, um ombro em torno de 565 nm foi atribuído a transferência de carga do ligante para o íon metálico.

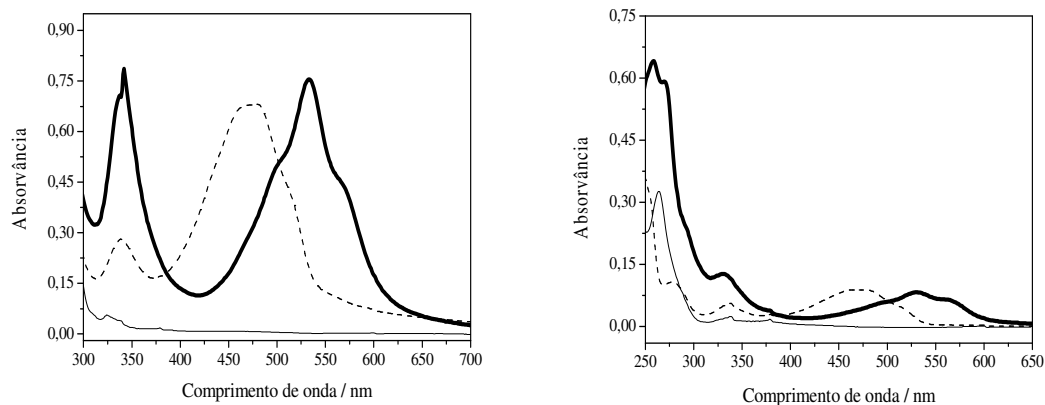


Figura 31: Espectros eletrônicos de soluções, em H₂O:DMSO, do complexo **2** (—) e seus ligantes, H₂L1 (---) e phen (—), nas concentrações (esquerda) $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (direita) $1,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

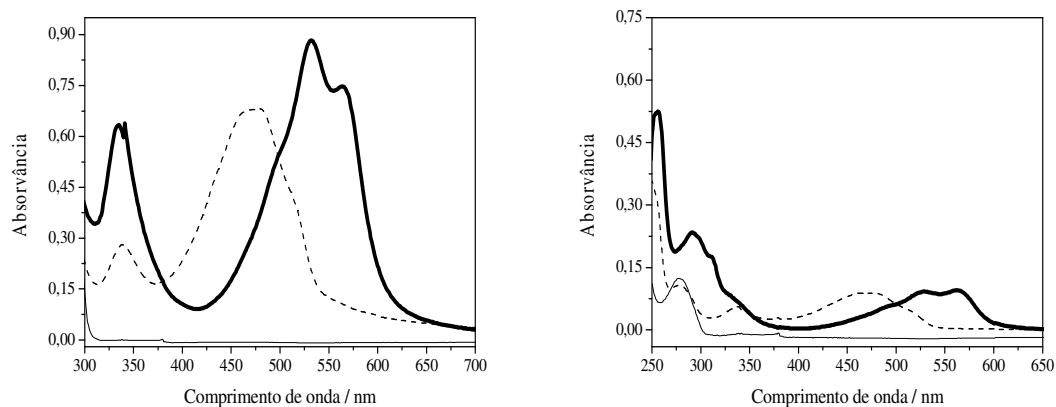


Figura 32: Espectros eletrônicos de soluções, em H₂O:DMSO, do complexo **3** (—) e seus ligantes, H₂L1 (---) e bpy (—), nas concentrações (esquerda) $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (direita) $1,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

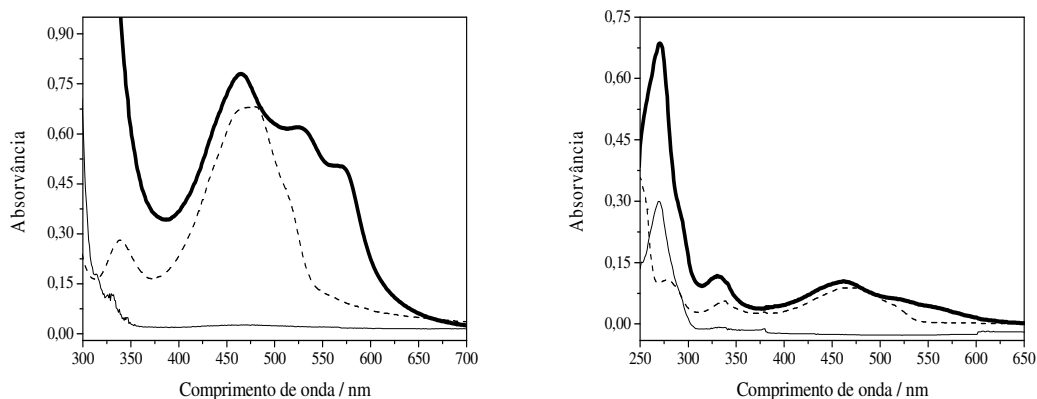


Figura 33: Espectros eletrônicos de soluções, em H₂O:DMSO, do complexo **4** (—) e seus ligantes, H₂L1 (---) e dmp (— · —), nas concentrações (esquerda) $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (direita) $1,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

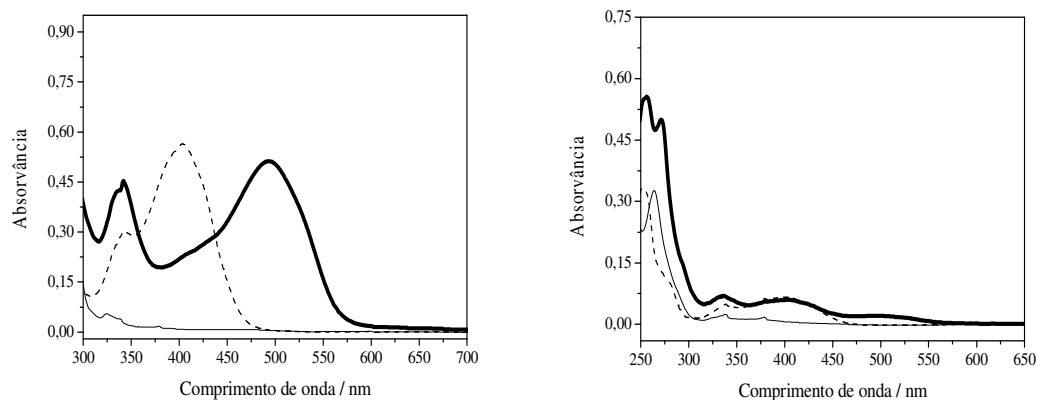


Figura 34: Espectros eletrônicos de soluções, em H₂O:DMSO, do complexo **6** (—) e seus ligantes, HL2 (---) e phen (— · —), nas concentrações (esquerda) $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (direita) $1,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

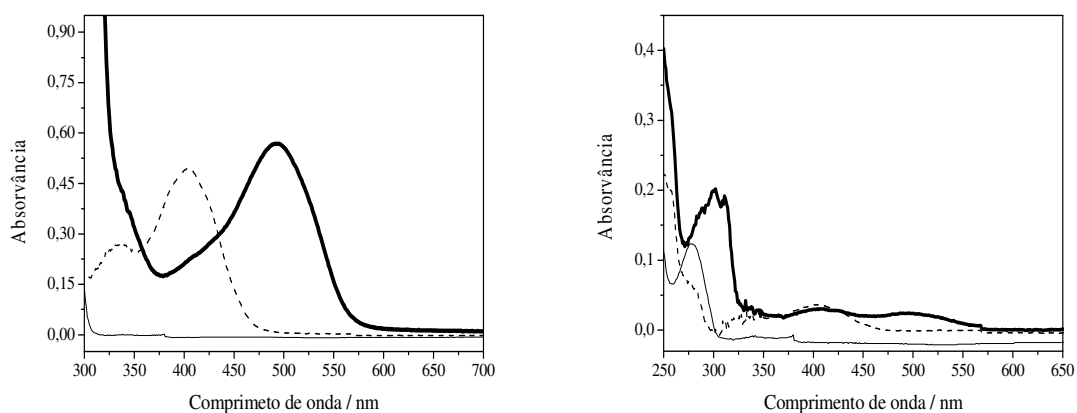


Figura 35: Espectros eletrônicos de soluções, em H₂O:DMSO, do complexo **7** (—) e seus ligantes, HL2 (---) e bpy (· · ·), nas concentrações (esquerda) $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (direita) $1,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

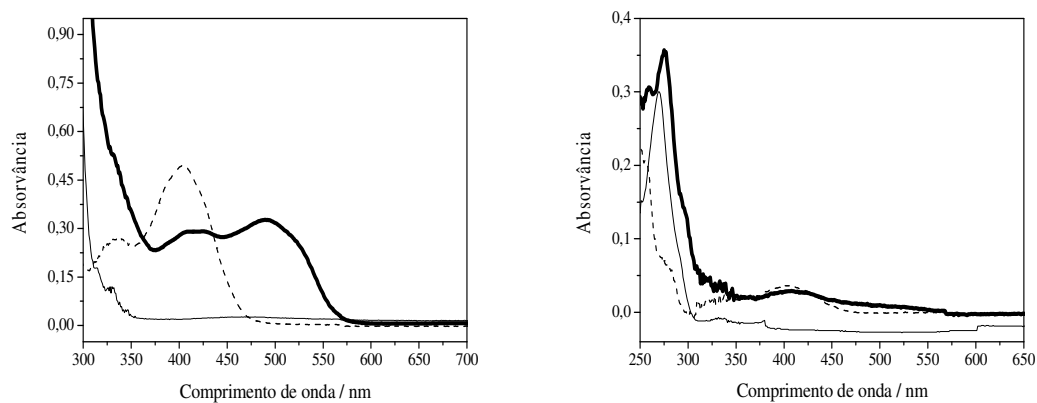


Figura 36: Espectros eletrônicos de soluções, em H₂O:DMSO, do complexo **8** (—) e seus ligantes, HL2 (---) e dmp (· · ·), nas concentrações (esquerda) $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (direita) $1,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

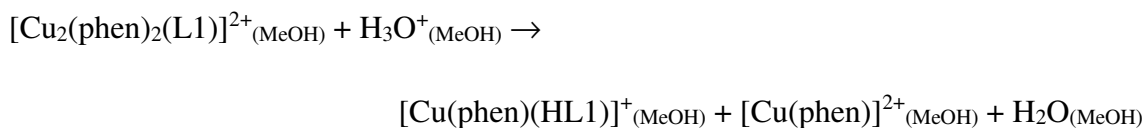
Tabela 8: Bandas de maior intensidade, na região do UV–Vis (250–700 nm) dos ligantes H₂L1, HL2, bpy, dmp, phen e dos complexos 2, 3, 4, 6, 7 e 8.

Composto	λ_{\max} / nm	ϵ / L mol ⁻¹ cm ⁻¹	Composto	λ_{\max} / nm	ϵ / L mol ⁻¹ cm ⁻¹
H ₂ L1	478	$6,81 \times 10^3$	4	566	$5,04 \times 10^3$
	341	$2,79 \times 10^3$		525	$6,20 \times 10^3$
	250	$3,52 \times 10^4$		465	$7,80 \times 10^3$
HL2	404	$5,64 \times 10^3$	6	332	$1,18 \times 10^4$
	252	$3,33 \times 10^4$		270	$6,86 \times 10^4$
bpy	278	$1,23 \times 10^4$	6	495	$5,51 \times 10^3$
dmp	270	$3,00 \times 10^4$		338	$4,25 \times 10^3$
phen	264	$3,27 \times 10^4$		272	$5,00 \times 10^4$
2	566	$4,52 \times 10^3$	7	256	$5,56 \times 10^4$
	533	$7,55 \times 10^3$		492	$5,69 \times 10^3$
	333	$6,60 \times 10^3$		311	$1,92 \times 10^4$
	259	$6,41 \times 10^4$		302	$2,02 \times 10^4$
3	564	$7,47 \times 10^3$	8	492	$3,27 \times 10^3$
	532	$8,83 \times 10^3$		424	$2,92 \times 10^3$
	334	$6,34 \times 10^3$		275	$3,57 \times 10^4$
	291	$2,34 \times 10^4$		259	$3,06 \times 10^4$
	256	$5,25 \times 10^4$			

6.4 ESPECTROMETRIA DE MASSAS

As **Figuras 37–42** apresentam os espectros de massas, no modo positivo, de soluções dos complexos **2**, **3**, **4**, **6**, **7** e **8**. Fragmentos dos espectros, bem como a distribuição isotópica simulada para os principais picos são mostrados no **Anexo 2**, **Figuras A10–A23**.

A massa para a unidade estrutural mais abundante proposta para o complexo **2** é 923,92 u. Considerando a fraca coordenação dos íons ClO_4^- , e os dados condutimétricos apresentados na seção **6.1**, pode-se inferir que, em solução, tem-se o cátion bivalente $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L1})]^{2+}$, cuja massa é 726,02 u. Portanto, espera-se um pico em $m/z = 363,01$. A análise do espectro de **2** (**Figura 37**) revela um pico de maior intensidade em $m/z = 363,06$, que é compatível com a estrutura proposta. Situação análoga pode ser observada para os complexos **3** (**Figura 38**) e **4** (**Figura 39**), cujos espectros ESI-MS, no modo positivo, revelam a existência de picos principais em $m/z = 338,16$ e $390,17$, respectivamente. Esses resultados confirmam as fórmulas para os cátions bivalentes $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})]^{2+}$ e $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})]^{2+}$, e estão em concordância com a distribuição isotópica característica de $^{63}\text{Cu}/^{65}\text{Cu}$ e com as massas calculadas com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis (338,01 u e 390,04 u). Entretanto, outros picos, também importantes, podem ser observados. Para o complexo **2**, o pico em $m/z = 482,10$ foi atribuído a $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{HL1})]^+$, massa calculada 482,03, sugerindo que nas condições experimentais uma pequena fração do complexo se dissocia, conforme representado por:



O mesmo foi proposto para o complexo **3**, no qual o pico em $m/z = 458,04$ foi atribuído a $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{HL1})]^+$, massa teórica 458,03 u. Já o pico em $m/z = 479,13$ para o complexo **4**, foi atribuído a $[\text{Cu}(\text{dpm})_2]^+$, massa teórica 479,13 u.

Também é interessante notar que os espectros de **3** e **4** apresentam picos em $m/z = 776,71$ e $881,47$, respectivamente. Eles foram atribuídos a $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)]^+$ e

$[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)]^+$, corroborando com a proposta de íons ClO_4^- na esfera de coordenação desses complexos.

Para o complexo **6**, a massa para a unidade estrutural mais abundante é 564,99 u. Considerando que na solução do complexo ClO_4^- atua como contra-íon, o cátion monovalente $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]^+$ possui massa igual a 466,04 u. Assim, espera-se um pico em $m/z = 465,98$ no modo positivo. De fato, a análise de do espectro de **6** (Figura 40) revela a existência do pico em $m/z = 465,98$, compatível com a estrutura proposta e com abundância isotópica característica de $^{63}\text{Cu}/^{65}\text{Cu}$. Situação análoga pode ser observada para os complexos **7** (Figura 41) e **8** (Figura 42), cujos espectros ESI-MS, no modo positivo, revelam a existência de picos principais em $m/z = 442,15$ e $494,13$, respectivamente. Esses resultados confirmam as fórmulas para os cátions monovalentes $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})]^+$ e $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})]^+$, e estão em concordância com a distribuição isotópica característica de $^{63}\text{Cu}/^{65}\text{Cu}$ e com as massas calculadas com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis (442,04 u e 494,07 u). Para o complexo **7**, outro pico importante em $m/z = 479,20$ foi atribuído a $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{HL2})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$, massa teórica 479,07 u. Já para o complexo **8**, assim como observado para **4**, o pico em $m/z = 479,22$ foi atribuído à $[\text{Cu}(\text{dmp})_2]^+$, massa teórica 479,13 u.

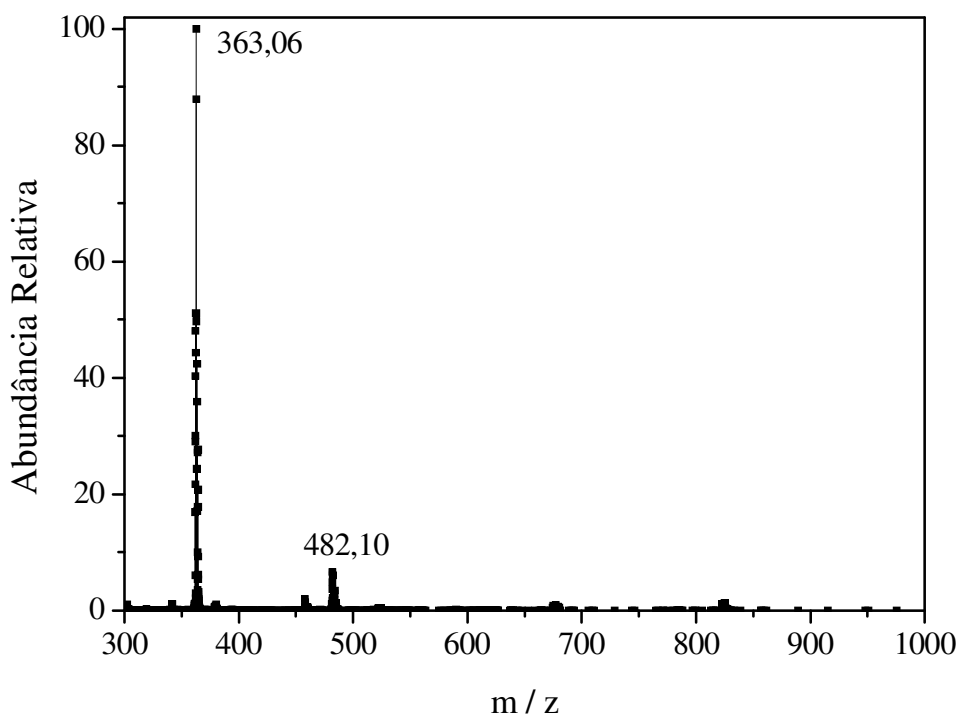


Figura 37: Espectro ESI(+)-MS do complexo **2**, $[\text{Cu}(\text{phen})_2(\text{L1})]^{2+}$, em ACN:MeOH

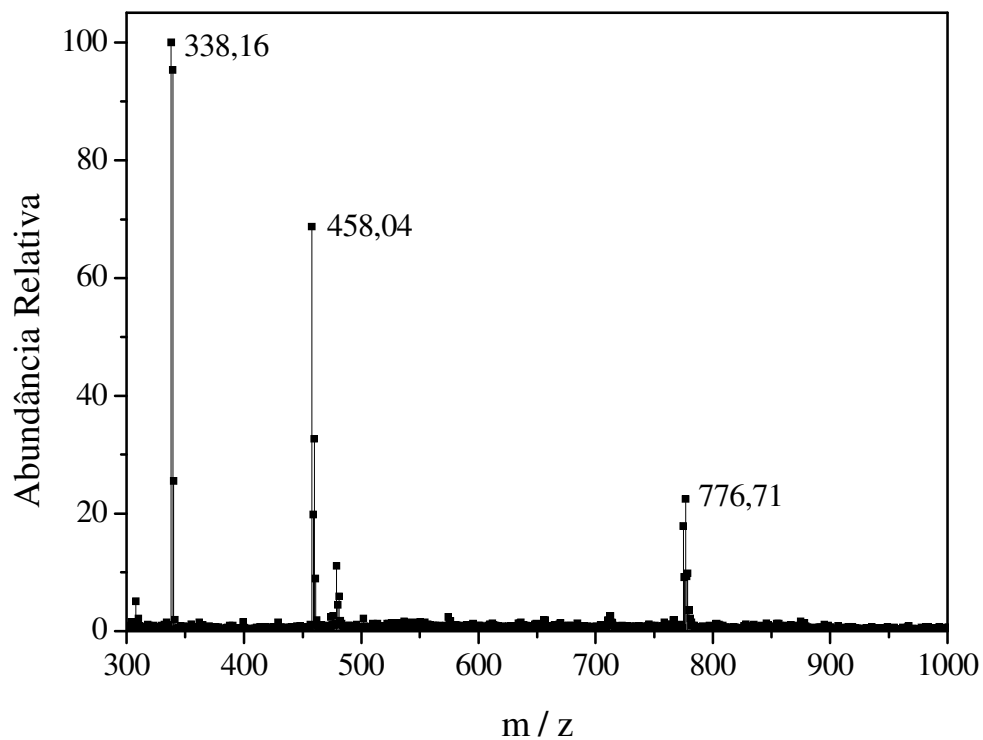


Figura 38: Espectro ESI(+)-MS do complexo **3**, $[\text{Cu}(\text{bpy})_2(\text{L1})]^{2+}$, em MeOH.

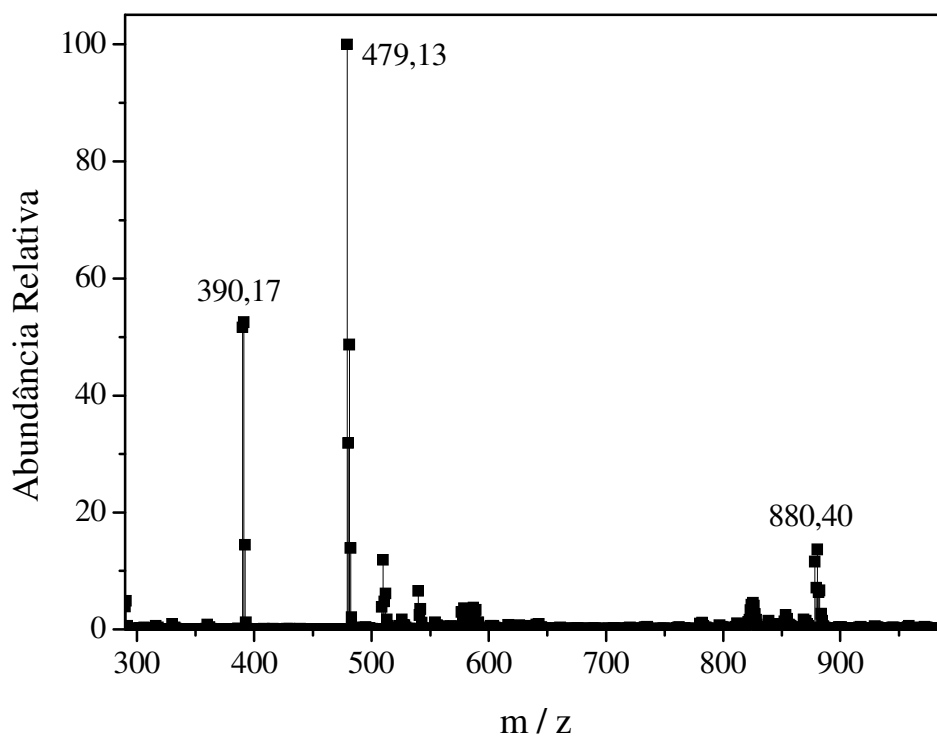


Figura 39: Espectro ESI(+)-MS do complexo **4**, $[\text{Cu}(\text{dmp})_2(\text{L1})]^{2+}$, em MeOH.

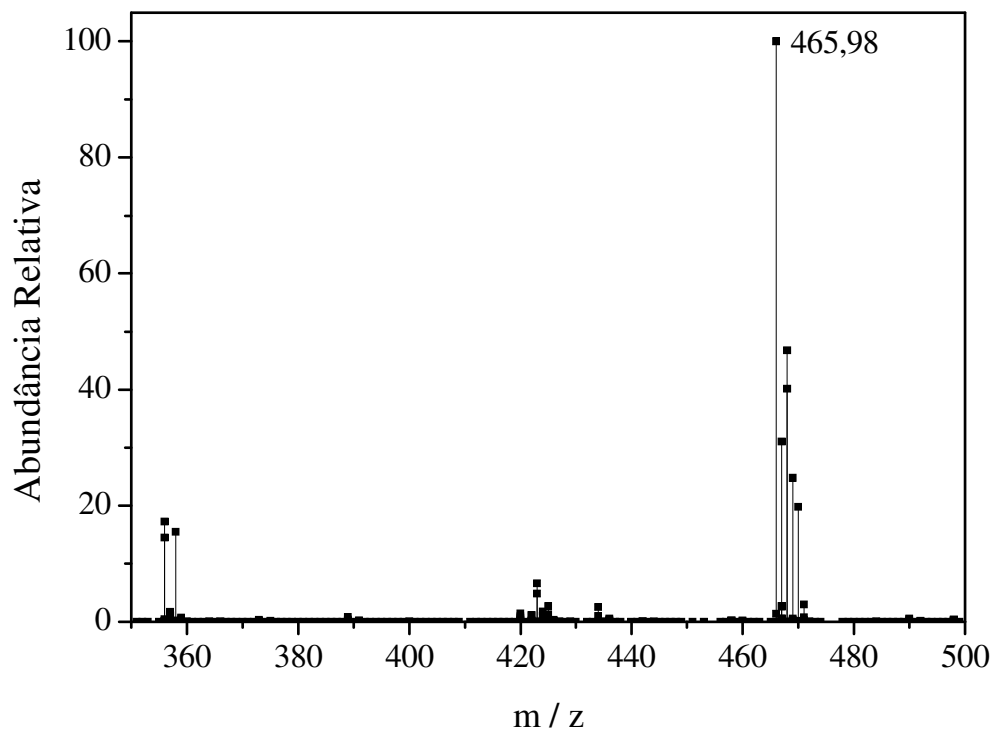


Figura 40: Espectro ESI(+)-MS do complexo **6**, $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L}2)]^+$, em ACN:MeOH

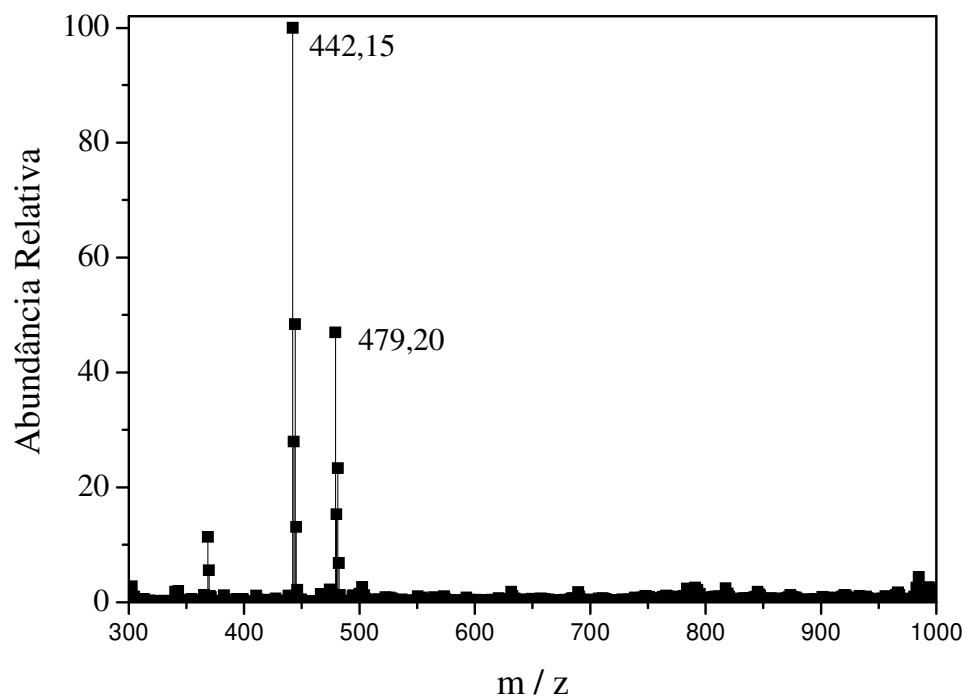


Figura 41: Espectro ESI(+)-MS do complexo **7**, $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L}2)]^+$, em MeOH

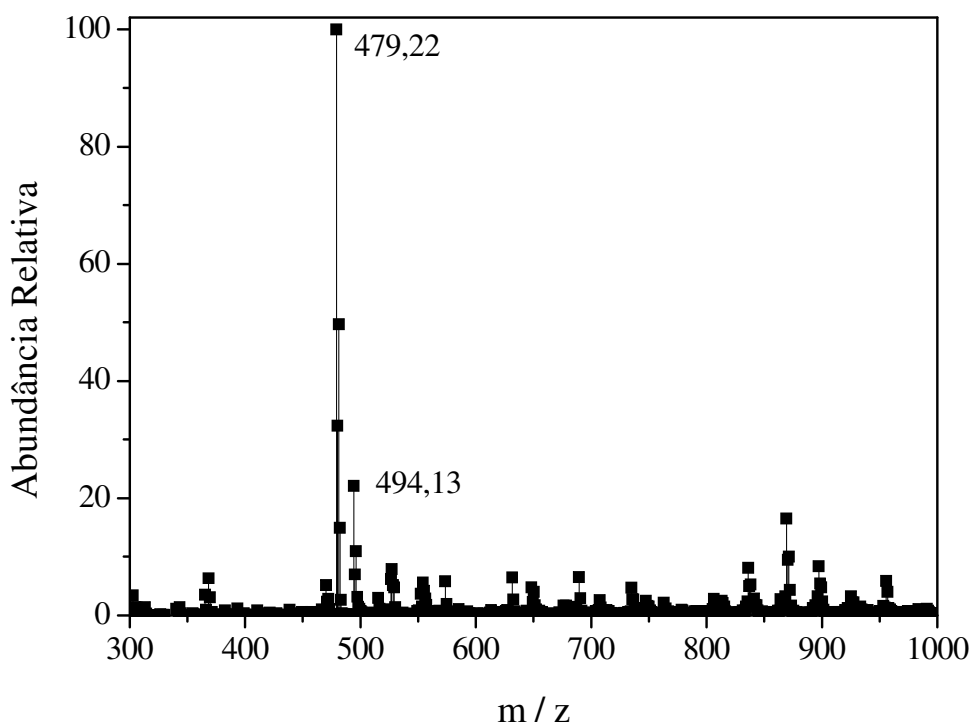


Figura 42: Espectro ESI(+)-MS do complexo **8**, $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})]^+$, em MeOH

6.5 RESSONÂNCIA PARAMAGNÉTICA ELETRÔNICA

O acoplamento magnético entre os elétrons desemparelhados dos átomos de cobre, centro metálico dos complexos, foi estudado por ressonância paramagnética eletrônica, RPE. Isso porque o íon cobre(II) apresenta configuração eletrônica $[\text{Ar}]d^9$, o que implica a existência de um elétron desemparelhado, fazendo desse íon uma espécie paramagnética. O elétron desemparelhado, pode se alinhar de forma paralela ou antiparalela ao campo magnético aplicado, β . A diferença de energia, ΔE , entre os estados quantizados do elétron, $m_s = -1/2$ ou $m_s = +1/2$, é dada por

$$\Delta E = g\mu\beta,$$

onde g é a constante giromagnética e μ é o momento magnético (KNOWLES; MARSH; RATTLE, 1976; BERLINER; REUBEN, 1993). O valor de g , que, para um elétron livre

é 2,0023, pode variar em função das interações estabelecidas com as vizinhanças e possibilita inferir informações sobre a simetria do ambiente ligante e da disponibilidade quanto aos níveis de energia do complexo. A interação entre o spin eletrônico do elétron desemparelhado e spin nuclear de átomos vizinhos que apresentem momento magnético, leva ao desdobramento das linhas presentes no espectro de RPE. O desdobramento dominante vem do próprio íon metálico, denominado estrutura hiperfina, A.

Os espectros de RPE dos complexos foram registrados tanto em fase sólida quanto em solução congelada de DMSO, à 77 K, e estão representados nas **Figuras 43–48**. Os espectros registrados a 298 K são apresentados no **Anexo 3, Figuras A24–A29**. A **Tabela 9** apresenta os parâmetros espectroscópicos de RPE para os complexos **2, 3, 4, 6, 7 e 8**.

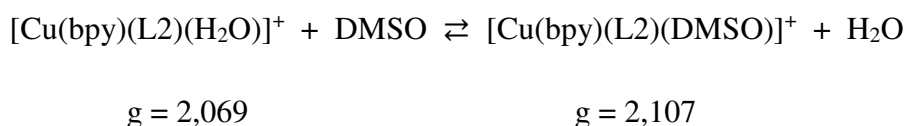
O complexo **2**, em fase sólida, apresenta dados de RPE característicos de geometria axial alongada tanto a 77 K como a 298 K, com parâmetros $g_{\perp} = 2,064$; $g_{\parallel} = 2,190$; e $g_{\text{iso}} = 2,107$ (calculado), à 77 K, e $g_{\perp} = 2,066$; $g_{\parallel} = 2,189$; e $g_{\text{iso}} = 2,106$ (calculado), à 298 K. Com a redução da temperatura, há o aparecimento de um sinal de acoplamento $M_S = 2$ ($g_{M_S=2} = 4,210$), ou seja, momento de spin igual a 1, indicando interação entre dois centros de cobre. Isso pode ser explicado considerando as interações π -stacking entre os anéis aromáticos. Os espectros em solução de DMSO apresentam sinais isotrópicos, em ambas as temperaturas. Pode-se observar, também, acoplamento entre os dois centros metálicos, evidenciado pelo surgimento do sinal $M_S = 2$ (~1600G). A presença de apenas um sinal em solução a baixa temperatura, possibilita inferir que os dois centros metálicos apresentam mesma vizinhança e geometria. Já a diferença do valor de g_{iso} para os complexos em fase sólida ($g_{\text{iso}} = 2,107$, à 77 K) e em solução ($g_{\text{iso}} = 2,082$, à 77 K), permite concluir que o DMSO tenha se coordenado ao centro metálico, fazendo com que este assumira geometria octaédrica. De fato, a simetria isotrópica foi observada a 77 K. Esses dados corroboram com a estrutura proposta, onde em fase sólida o complexo **2** encontra-se pentacoordenado com formação de dois quelatos (sendo um, via $O-O$ com o ligante $L1^{2-}$ e o outro, via $N-N$ com a phen) e um íon ClO_4^- para cada centro metálico. Em solução, ocorre substituição do ClO_4^- por moléculas de DMSO. De fato, os dados condutimétricos mostraram que o complexo **2** é um eletrólito 1:2 e o espectro de massas ESI-MS(+) não mostrou a presença de ClO_4^- na esfera de coordenação do íon metálico em solução. Complexos binucleares de cobre(II) pentacoordenados, com ligantes em

ponte, também têm sido descritos em outros trabalhos (THOMADAKI *et al.*, 2008; SENTHIL RAJA; BHUVANESH; NATARAJAN, 2011).

O complexo **3** e **4** apresentam sinais isotrópicos em ambas as temperaturas, tanto na fase sólida quanto em solução, indicando tratar-se de complexos octaédricos. O acoplamento magnético entre os dois centros metálicos pode ser evidenciado pela presença do sinal em $M_S = 2$. De fato, a análise dos espectros de IV bem como os dados da análise elementar, possibilitaram inferir a existência H_2O e ClO_4^- na esfera de coordenação do íon metálico, sendo que este último também está presente em solução, conforme indicado por ESI-MS(+). Para soluções em DMSO de **4**, pode-se observar o sinal isotrópico, à temperatura ambiente e a simetria axial no centro metálico a baixa temperatura. O acoplamento magnético é muito fraco em solução, à temperatura ambiente, indicando possível dissociação do complexo **4**. De acordo com a razão $g_{//} / A_{//} = 155$ cm, pode-se inferir que, em solução de DMSO, a geometria em torno do centro metálico no complexo é tetragonal. De fato, a análise do espectro ESI-MS(+) mostra um pico intenso referente à dissociação deste complexo nessa condição.

O complexo **6** apresenta um sinal característico de geometria rômbrica, onde os eixos x, y e z apresentam simetrias diferentes com parâmetros $g_x = 2,075$; $g_y = 1,909$; $g_z = 2,220$; $g_{iso} = 2,068$ (calculado); e $g_{M_S2} = 4,137$, à 77 K, e $g_x = 2,077$; $g_y = 1,903$; $g_z = 2,247$; $g_{iso} = 2,076$ (calculado); e $g_{M_S2} = 4,162$ à 298 K. Para as medidas em fase sólida, em ambas as temperaturas, os espectros apresentam um sinal característico de $M_S = 2$ (~1600G), sendo esse sinal mais intenso a menor temperatura. Isso indica que o acoplamento é ferromagnético. Em solução os espectros apresentam um sinal isotrópico à temperatura ambiente, e rômbrica a baixa temperatura. Devido ao movimento livre da solução, na temperatura ambiente, espera-se um sinal isotrópico e o parâmetro determinado é $g_{iso} = 2,073$. Os valores de g_{iso} para os 4 casos, medidas em fase sólida e em solução à 77 K e 298 K, são bem próximos o que indica que não há mudança significativa de geometria e da primeira esfera de coordenação. Esses dados corroboram com as medidas de difração de raios X de monocristais (**Seção 6.6**), onde foi verificado que, em fase sólida, o complexo forma um dímero pelo estabelecimento de interações entre os grupos carbonila (C10) de uma unidade estrutural com o centro metálico de outra unidade.

Para o complexo **7**, tanto a baixas temperaturas quanto em condições ambiente, há apenas um sinal isotrópico, característico de complexos octaédricos, com parâmetros $g_{\text{iso}} = 2,060$, a 77 K, e $g_{\text{iso}} = 2,063$, a 298 K. Os ligantes bidentados ocupam as posições equatoriais, enquanto H₂O e oxigênio de outra molécula de L₂⁻ ocupam as axiais. Em solução, à temperatura ambiente, pode-se observar dois sinais isotrópicos, indicando a presença de duas espécies químicas com centros de cobre diferentes. Isso provavelmente se refere ao DMSO coordenando ao centro metálico e, conseqüentemente, mudança na esfera de coordenação, ou seja,



Em solução de DMSO congelada, 77 K, pode-se observar acoplamento magnético entre dois centros de cobre, com sinal de 7 linhas, indicando forte interação intermolecular entre as unidades estruturais, compatíveis com interações do tipo π -stacking. Os sinais parecem corresponder a uma espécie com simetria axial e outra com simetria rômbrica, cujos parâmetros determinados foram

espécie 1 (axial) $g_{\parallel} = 2,111$; $A_{\parallel} = 75$ G e $g_{\perp} = 2,069$

espécie 2 (rômbrica) $g_{x1} = 2,329$; $A_{x1} = 103$ G; $g_{x2} = 2,069$ e $g_{x3} = 1,926$.

Logo, pode-se inferir que a espécie 2 muda sua geometria do estado sólido para a solução de DMSO saindo de um sistema isotrópico para um complexo rômbrico ($x \neq y \neq z$), enquanto a espécie 1 é também isotrópica no estado sólido e passa a ter geometria axial em solução de DMSO congelada.

Já o complexo **8**, apresenta indicativo de simetria axial alongada na fase sólida que pode ser proveniente seja de geometria tetragonal ou piramidal, seja de tetraedro distorcido. Os valores dos parâmetros para o complexo em fase sólida são $g_{\parallel} = 2,242$ e $g_{\perp} = 2,071$, a 77 K; e $g_{\parallel} = 2,239$ e $g_{\perp} = 2,076$, a 298 K. Em solução de DMSO pode-se observar apenas um valor isotrópico a temperatura ambiente e, portanto, apenas uma espécie com centro de cobre. Isso sugere que DMSO não entrou na esfera de coordenação ou isso ocorreu de forma muito rápida. Já no espectro da solução à 77 K, foi observado um sinal axial com valores de parâmetros $g_{\parallel} = 2,301$; $A_{\parallel} = 155$ G e $g_{\perp} = 2,083$. O valor

de $g_{\parallel}/A_{\parallel}$ indica geometria tetragonal ou quadrada planar do complexo e não foi observado acoplamento entre dois centros metálicos de cobre.

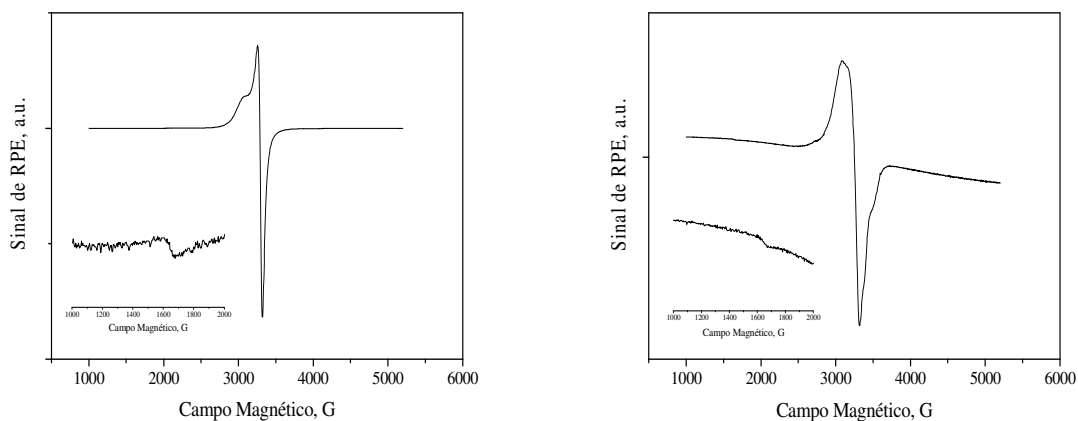


Figura 43: Espectros de RPE para o complexo **2**, $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2]$, registrados a 77 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO congelada. Requadros: Espectros de RPE no intervalo de 1000 a 2000 G.

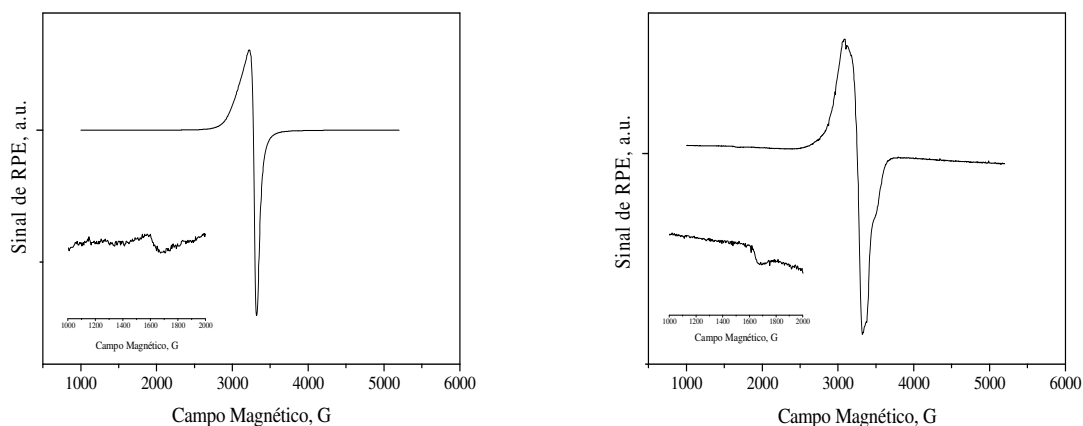


Figura 44: Espectros de RPE para o complexo **3**, $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, registrados a 77 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO congelada. Requadros: Espectros de RPE no intervalo de 1000 a 2000 G.

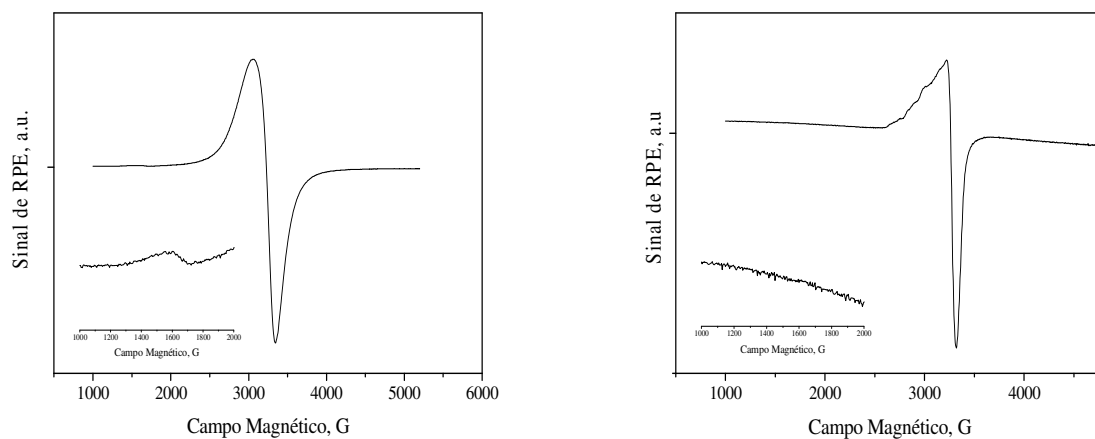


Figura 45: Espectros de RPE para o complexo **4**, $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, registrados a 77 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO congelada. Requadros: Espectros de RPE no intervalo de 1000 a 2000 G.

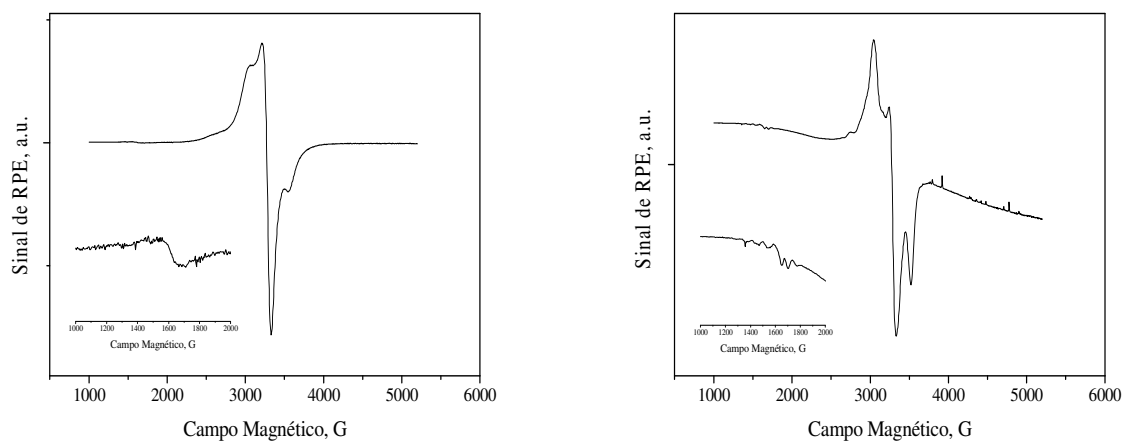


Figura 46: Espectros de RPE para o complexo **6**, $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]_2(\text{ClO}_4)_2$, registrados a 77 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO congelada. Requadros: Espectros de RPE no intervalo de 1000 a 2000 G.

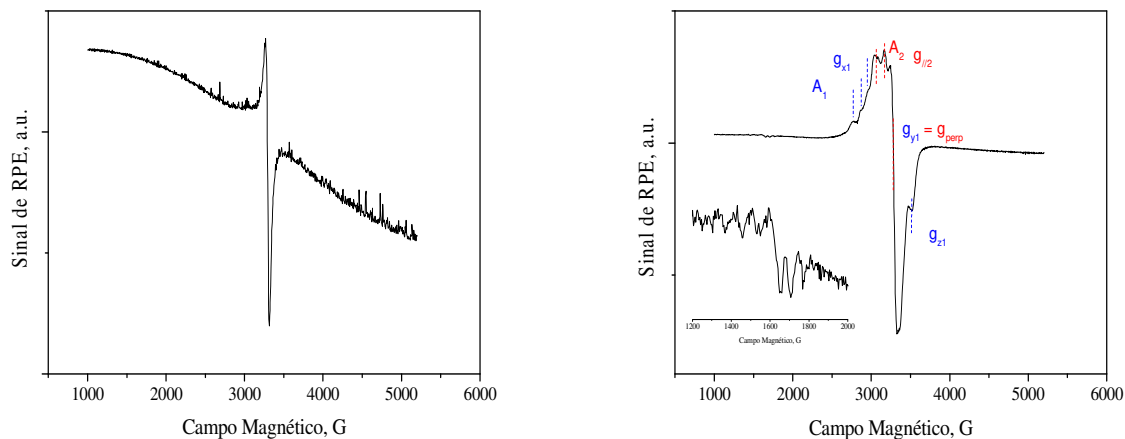


Figura 47: Espectros de RPE para o complexo **7**, $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)$, registrados a 77 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO congelada. Requadro: Espectro de RPE no intervalo de 1200 a 2000 G.

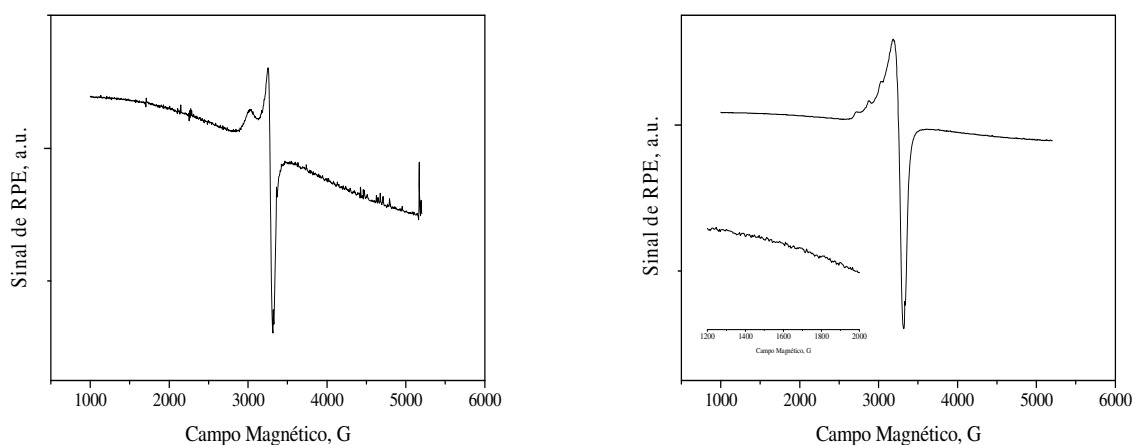


Figura 48: Espectros de RPE para o complexo **8**, $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})](\text{ClO}_4)$, registrados a 77 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO congelada. Requadro: Espectro de RPE no intervalo de 1200 a 2000 G.

Tabela 9: Parâmetros de RPE para os complexos **2, 3, 4, 6, 7 e 8**, em fase sólida e em solução de DMSO.

Complexo	Fase	77 K							298 K			
		g_{iso}	g_{\perp}	$g_{//}$	$A_{//}$	$A_{//}/g_{//}^*$	g_{ms2}	A_{ms2}	g_{iso}	g_{\perp}	$g_{//}$	g_{ms2}
2 – [Cu ₂ (phen) ₂ (L ₁)(ClO ₄) ₂]	sólido	2,107	2,064	2,190	-	-	4,210	-	2,106	2,066	2,189	-
2 – [Cu ₂ (phen) ₂ (L ₁)(ClO ₄) ₂]	solução em DMSO	2,082	-	-	-	-	4,173	-	2,099	-	-	-
3 – [Cu ₂ (bpy) ₂ (L ₁)(ClO ₄) ₂ (H ₂ O) ₂]	sólido	2,072	-	-	-	-	4,147	-	2,074	-	-	-
3 – [Cu ₂ (bpy) ₂ (L ₁)(ClO ₄) ₂ (H ₂ O) ₂]	solução em DMSO	2,082	-	-	-	-	4,172	-	2,096	-	-	-
4 – [Cu ₂ (dmp) ₂ (L ₁)(ClO ₄) ₂ (H ₂ O) ₂]	sólido	2,100	-	-	-	-	4,156	-	2,103	-	-	-
4 – [Cu ₂ (dmp) ₂ (L ₁)(ClO ₄) ₂ (H ₂ O) ₂]	solução em DMSO	2,154	2,082	2,299	138 G	155,2	-	-	2,125	-	-	-
6 – [Cu(phen)(L ₂) ₂ (ClO ₄) ₂]	sólido	2,068	2,075	2,220 1,909	-	-	4,137	-	2,076	2,077	2,247 1,903	4,162
6 – [Cu(phen)(L ₂) ₂ (ClO ₄) ₂]	solução em DMSO	2,074	2,068	2,227 1,926	-	-	4,140	86,3	2,073	-	-	-
7 – [Cu(bpy)(L ₂)(H ₂ O)](ClO ₄)	sólido	2,060	-	-	-	-	-	-	2,063	-	-	-
7 – [Cu(bpy)(L ₂)(H ₂ O)](ClO ₄)	solução em DMSO	2,083	2,069	2,111	75 G	-	-	-	2,069	-	-	-
		2,104	$g_1 = 2,316$ $g_2 = 2,069$ $g_3 = 1,926$	A1=103	-	4,172	87,0	2,107	-	-	-	
8 – [Cu(dmp)(L ₂)](ClO ₄)	sólido	-	2,071	2,242	-	-	-	-	-	2,076	2,239	-
8 – [Cu(dmp)(L ₂)](ClO ₄)	solução em DMSO	2,156	2,083	2,301	155 G	138	-	-	2,124	-	-	-

* $A_{//}$ (em cm⁻¹) = 0,4668 × 10⁻⁴ · $g_{//}$ · $A_{//}$ (em G)

6.6 DIFRAÇÃO DE RAIOS X DE MONOCRISTAIS

A evaporação do sistema formado pela mistura de uma solução do complexo **2** em DMSO, com uma solução aquosa de KPF_6 e álcool isopropílico, possibilitou a formação de monocristais de um complexo similar ao **2**, identificado por **2.1**. Monocristais do complexo **6** foram obtidos pela difusão lenta da solução, em DMSO, de **6** em acetona, sem necessidade da mudança na estrutura do contra-íon.

As medidas de difração de raios X indicaram, em ambos os casos, tratar-se de estruturas triclinicas, pertencentes ao grupo espacial $P-1$, sendo ainda observado, uma unidade assimétrica para **6**. Nas **Figuras 49 e 50** são mostradas as estruturas determinadas para **2.1** e **6**.

Os dados cristalográficos coletados e o refinamento desses dados para **2.1** e **6** são mostrados na **Tabela 10**. As **Tabelas 11 e 12** apresentam os ângulos e comprimentos de ligação na esfera de coordenação do cobre para ambos os complexos. As tabelas completas, com todos os comprimentos e ângulos de ligação para as estruturas de **2.1** e **6**, são apresentadas no **Anexo 4, Tabelas A1–A4**.

Nas duas estruturas apresentadas pode-se observar que o cobre(II) encontra-se pentacoordenado, com geometria piramidal quadrática levemente distorcida, onde os ligantes bidentados encontram-se no plano basal. Como previsto, as antraquinonas, L1^{2-} para **2.1** e L2^- para **6**, encontram-se desprotonadas. No plano basal, os comprimentos de ligação Cu–N e Cu–O são próximos de 1,9 Å e os ângulos entre os átomos vizinhos (N–Cu–N, O–Cu–O ou N–Cu–O) próximos de 90° em ambos os complexos.

Íons metálicos de complexos contendo metais de transição pentacoordenados, podem ser descritos com geometria bipiramidal de base trigonal ou piramidal de base quadrada. Baseando-se no índice de trigonalidade, $\tau = (\alpha - \beta) / 60$, onde α e β são os dois maiores ângulos de ligação em torno íon metálico, pode-se atribuir a geometria piramidal de base quadrada perfeita se $\tau = 0$ e bipiramidal de base trigonal perfeita se $\tau = 1$ (ADDISON *et al.*, 1984). Para o complexo **2.1** tem-se $\tau = 0,103$ para Cu1 e $\tau = 0,079$ para Cu2, enquanto para **6** tem-se $\tau = 0,106$ para Cu1, ou seja, ambos os complexos apresentam

centros metálicos melhores descritos pelas geometrias piramidal de base quadrada distorcida. Diversos outros complexos, com essa geometria têm sido descritos (HERNÁNDEZ-GIL *et al.*, 2014; STEINER *et al.*, 2014; ANJOMSHOA *et al.*, 2015; FU *et al.*, 2015; MA *et al.*, 2015; DO COUTO ALMEIDA *et al.*, 2016).

O complexo **2.1** é dinuclear com o ligante **L1**²⁻ em ponte. Cada íon cobre apresenta uma ligação axial alongada (aproximadamente 2,3 Å) com o oxigênio de uma molécula de DMSO. Embora a presença do solvente tenha contribuído para a formação e estabilização dos monocristais desse complexo, deve-se destacar que a mudança no contra-íon (ClO₄⁻ em **2** e PF₆⁻ em **2.1**) foi primordial, uma vez que não foram obtidos monocristais de **2**. Ainda assim, é relevante considerar que soluções destes complexos são equivalentes.

Para **6**, as medidas de difração de raios X mostraram tratar-se de um dímero em fase sólida que se forma a partir de uma ligação axial alongada (2,456(4) Å) com o oxigênio O3 da segunda antraquinona completando a pentacoordenação do íon cobre(II). Pode-se considerar o cátion [Cu(phen)(L2)]₂²⁺ como centrossimétrico (**Figura 50, direita**). O cátion encontra-se ligeiramente escalonando e os ângulos entre os planos CuN₂O₂ e os dois ligantes bidentados são 10,0(3)° e 18,6(2)° para **phen** e **L2**, respectivamente. Os dímeros estão envolvidos em interações π-stacking resultando em folhas bidimensionais de cátions paralelas ao plano ab (**Figura 51**).

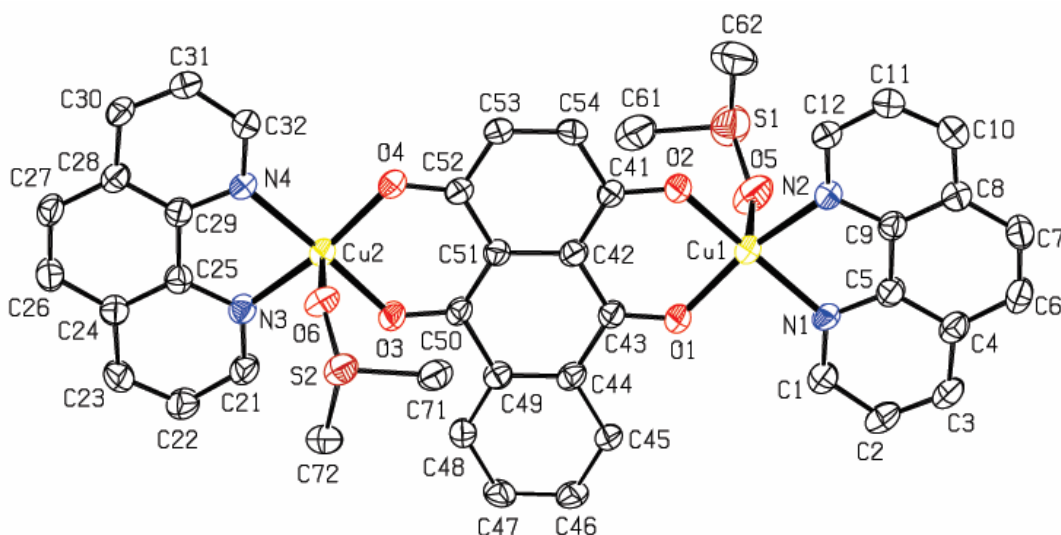


Figura 49: Representação da unidade estrutural determinada para o cátion do complexo **2.1**, [Cu₂(phen)₂(L1)(DMSO)₂]²⁺. PF₆⁻, contra-íon do complexo, foi omitido.

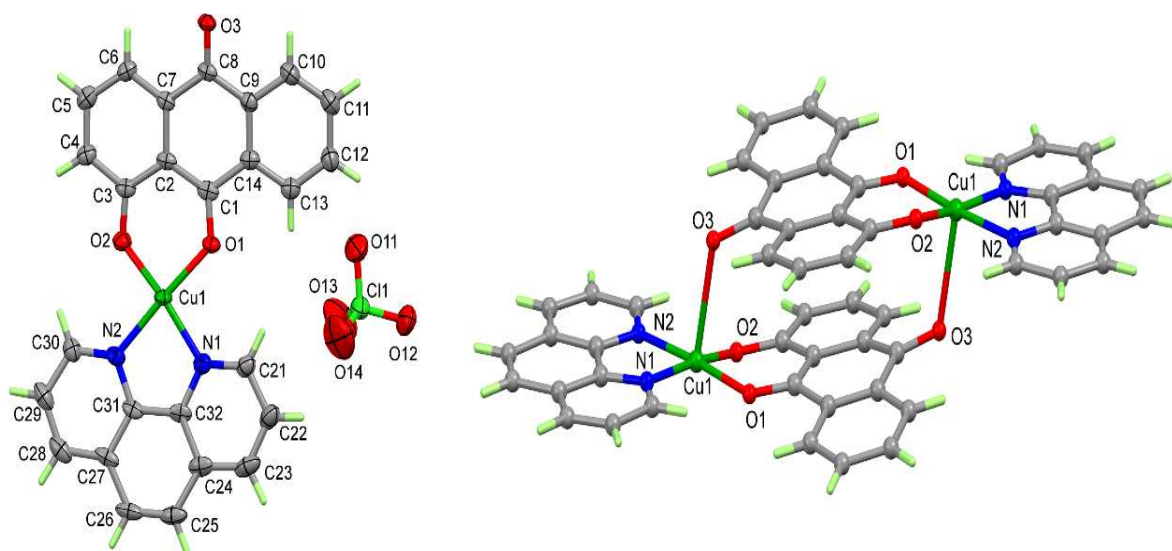


Figura 50: Representação (esquerda) da unidade monomérica do complexo **6**, $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]\text{ClO}_4$, e (direita) de sua forma dimérica, $([\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]_2)^{2+}$.

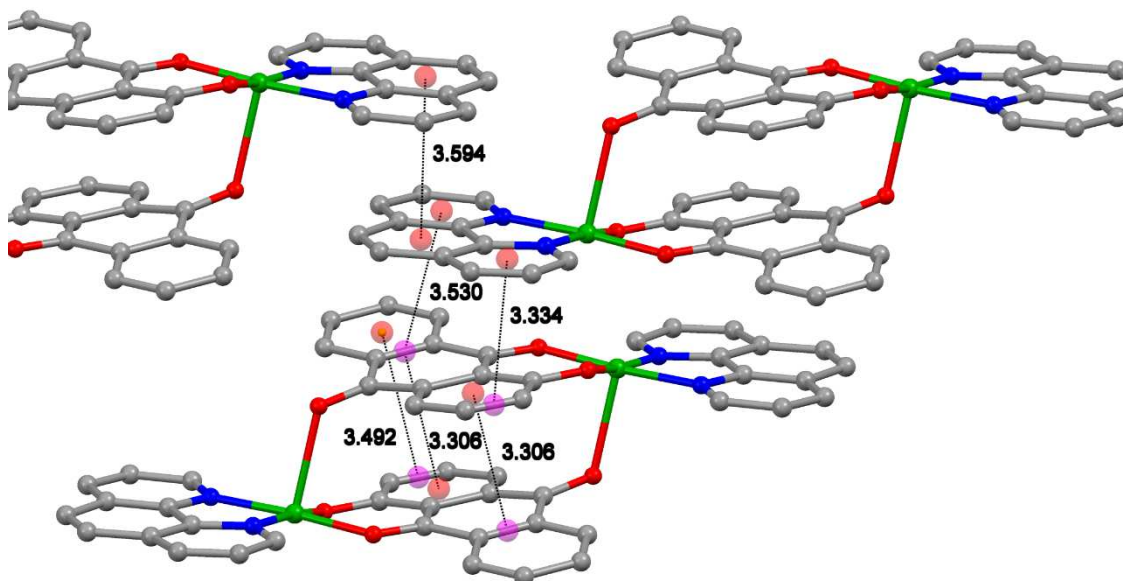


Figura 51: Interações π -stacking entre os dímeros $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]_2^{2+}$ (**6**), com distâncias representadas em Å. Os pontos vermelhos representam centróides de anel, enquanto os pontos roxos representam centros de ligações.

Tabela 10: Dados Cristalográficos e Refinamento para determinação das estruturas dos complexos **2.1** e **6**

	Complexo 2.1 – [Cu ₂ (phen) ₂ (L1)(DMSO) ₂](PF ₆) ₂	Complexo 6 – [Cu(phen)(L2)](ClO ₄)
Fórmula Empírica	C ₄₂ H ₃₄ Cu ₂ F ₁₂ N ₄ O ₆ P ₂ S ₂	C ₂₆ H ₁₅ N ₂ O ₇ ClCu
Massa molar / g mol ⁻¹	1171,87	566,39
Temperatura / K	200(2)	100,00(10)
Sistema Cristalino	triclínico	triclínico
Grupo espacial	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
a / Å α / °	8,2269(5) 81,216(4)	8,9712(2) 111,230(2)
b / Å β / °	12,0066(6) 80,918(4)	11,1760(3) 107,225(2)
c / Å γ / °	23,4212(12) 76,434(4)	12,3659(3) 94,580(2)
Volume / Å ³	2204,6(2)	1079,21(5)
Z	2	2
ρ _{calc} / g cm ⁻³	1,765	1,743
μ / mm ⁻¹	3,713	3,064
F (000)	1180	574,0
Tamanho do cristal / mm ³	0,120 × 0,060 × 0,010	0,210 × 0,076 × 0,055
Radiação	MoKα (λ = 0,71073)	CuKα (λ = 1,54184)
Faixa de 2θ usado na coleta de dados / °	1,924 a 62,590	8,682 a 140,106
Faixa de índices	-8 ≤ h ≤ 9, -13 ≤ k ≤ 13, -26 ≤ l ≤ 26	-10 ≤ h ≤ 10, -13 ≤ k ≤ 13, -15 ≤ l ≤ 15
Reflexões coletadas	21083	22352
Reflexões independentes	7034 [R _{int} = 0,0436]	4085 [R _{int} = 0,0330; R _{sigma} = 0,0202]
Completude / Θ = 62,590	99,7 %	-
Dados / restrições / parâmetros	7034 / 246 / 697	4085 / 444 / 493
Qualidade do ajuste sobre F ²	1,107	1,178
Índices Residuais para I >= 2σ (I)	R ₁ = 0,0761; wR ₂ = 0,2058	R ₁ = 0,0615; wR ₂ = 0,1268
Índices Residuais para todos os dados	R ₁ = 0,0890, wR ₂ = 0,2155	R ₁ = 0,0644, wR ₂ = 0,1281
Maior diferença (pico/vale) / Å ⁻³	-0,745 / 1,498	0,60 / -0,64

Tabela 11: Comprimentos de ligação, em Å, para os átomos na esfera de coordenação do íon cobre(II) na estrutura dos complexos **2.1** e **6**. Os desvios são mostrados entre parênteses e o sufixo ' equivale ao menor componente de desordem.

Identificação em 2.1	Comprimento / Å	Identificação em 6	Comprimento / Å
Cu1–O2	1,905 (4)	Cu1–O2	1,886 (3)
Cu1–O1	1,910 (4)	Cu1–O1	1,919 (3)
Cu1–N2	2,008 (5)	Cu1–N2	1,997 (5)
Cu1–N1	2,015 (4)	Cu1–N1	1,982 (6)
Cu1–O5	2,272 (5)	Cu1–O3	2,456 (4)
Cu2–O4	1,900 (4)	Cu1'–O2'	1,862 (10)
Cu2–O3	1,911 (4)	Cu1'–O1'	1,931 (10)
Cu2–N4	2,006 (4)	Cu1'–N2'	1,952 (13)
Cu2–N3	2,016 (5)	Cu1'–N1'	1,996 (13)
Cu2–O6	2,288 (4)	Cu1'–O3'	2,502 (17)

Operações de simetria foram utilizadas para gerar átomos equivalentes

Tabela 12: Ângulos de ligação, em °, para os átomos na esfera de coordenação do íon cobre(II) na estrutura dos complexos **2.1** e **6**. Os desvios são mostrados entre parênteses e o sufixo ' equivale ao menor componente de desordem.

Identificação em 2.1	Ângulo / °	Identificação em 6	Ângulo / °
O2–Cu1–O1	91,34 (17)	O2–Cu1–O1	91,55 (14)
O2–Cu1–N2	93,33 (18)	O2–Cu1–N2	90,75 (17)
O1–Cu1–N2	165,8 (2)	O1–Cu1–N2	176,00 (17)
O2–Cu1–N1	172,0 (2)	O2–Cu1–N1	169,64 (19)
O1–Cu1–N1	91,33 (18)	O1–Cu1–N1	94,30 (17)
N2–Cu1–N1	82,36 (19)	N2–Cu1–N1	82,95 (18)
O2–Cu1–O5	95,63 (19)	O2–Cu1–O3	93,30 (15)
O1–Cu1–O5	97,4 (2)	O1–Cu1–O3	88,80 (13)
N2–Cu1–O5	95,5 (2)	N2–Cu1–O3	94,34 (16)
N1–Cu1–O5	91,52 (19)	N1–Cu1–O3	95,35 (18)
O4–Cu2–O3	91,66 (16)	O2'–Cu1'–O1'	92,6 (5)
O4–Cu2–N4	92,61 (18)	O2'–Cu1'–N2'	92,8 (6)

O3–Cu2–N4	171,91 (19)	O1'–Cu1'–N2'	171,6 (8)
O4–Cu2–N3	167,2 (2)	O2'–Cu1'–N1'	175,6 (6)
O3–Cu2–N3	92,45 (18)	O1'–Cu1'–N1'	91,1 (6)
N4–Cu2–N3	81,96 (19)	N2'–Cu1'–N1'	83,3 (6)
O4–Cu2–O6	93,34 (18)	O2'–Cu1'–O3'	93,3 (5)
O3–Cu2–O6	94,65 (16)	O1'–Cu1'–O3'	87,7 (5)
N4–Cu2–O6	91,95 (18)	N2'–Cu1'–O3'	98,5 (8)
N3–Cu2–O6	98,41 (18)	N1'–Cu1'–O3'	89,2 (7)

Operações de simetria foram utilizadas para gerar átomos equivalentes

7 COMPLEXOS DE COBRE(II) COM AMINOANTIPYRIDINA E LIGANTES *N,N*-DOADORES

Neste trabalho foram feitos estudos de atividade antitumoral de dez complexos de cobre(II). A síntese e a caracterização dos complexos **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7** e **8** foram descritas e discutidas anteriormente. Os complexos **9** e **10** foram sintetizados e caracterizados por análise elementar, medidas condutimétricas, espectrometria de massas, espectroscopia nas regiões do infravermelho e do ultravioleta–visível e por ressonância paramagnética eletrônica, em parceria com a Professora Priscila Pereira Silva Caldeira, do CEFET-MG.

A **Tabela 13** apresenta os teores experimentais e calculados de carbono, hidrogênio, nitrogênio e cobre, bem como os valores de condutividades de soluções metanólicas dos complexos. Os teores de C, H, N e Cu obtidos experimentalmente para **9** e **10** estão de acordo, respectivamente, com as fórmulas mínimas $\text{CuC}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{Cl}_2\text{O}_9$ e $\text{CuC}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{Cl}_2\text{O}_9$. Os valores obtidos para as condutividades das soluções indicam que ambos os complexos são eletrólitos 2:1, sugerindo que ClO_4^- se comporta como contra-íon em solução (GEARY, 1971).

Tabela 13: Dados obtidos para as análises elementares e condutimétricas dos complexos **9** e **10**.

	% C Exp (Calc.)	% H Exp (Calc.)	% N Exp (Calc.)	% Cu Exp (Calc.)	Λ / $\mu\text{S}/\text{cm}$
9- $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{phen})(\text{ClO}_4)_2]$ MM = 645,89 g mol ⁻¹	43,52 (42,77)	2,87 (3,28)	10,86 (10,84)	9,75 (9,84)	207,6*
10- $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{bpy})(\text{ClO}_4)_2]$ MM = 621,87 g mol ⁻¹	40,55 (40,56)	3,33 (3,40)	11,21 (11,26)	10,50 (10,22)	163,0*

* Determinadas em MeOH

A análise dos espectros de infravermelho possibilitou obter informações referentes ao sítio de coordenação do ligante **aap** ao íon metálico. O ligante **aap** livre (**Figura 52**) apresenta bandas em 3432 cm⁻¹ e 3326 cm⁻¹ referentes aos estiramentos

assimétrico e simétrico do grupo -NH_2 e uma intensa banda em 1642 cm^{-1} atribuída ao estiramento da carbonila. Nos complexos essas bandas deslocaram para menores frequências em relação ao ligante livre (3259 cm^{-1} , 3151 cm^{-1} e 1618 cm^{-1} para **9** (**Figura 53**); e 3269 cm^{-1} , 3241 cm^{-1} e 1623 cm^{-1} para **10** (**Anexo 5 – Figura A30**), evidenciando a coordenação por esses sítios. Duas intensas bandas na região $1111\text{--}1060\text{ cm}^{-1}$, em ambos os complexos, podem ser atribuídas a presença de íons ClO_4^- na esfera de coordenação do íon metálico. Os espectros ESI-MS(+) dos complexos, **Anexo 5 – Figuras A31 e A32**, confirmaram esta proposição, com um sinal em $m/z = 545$ para **9** e $m/z = 521$ para **10**, atribuídos, respectivamente, a $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{phen})(\text{ClO}_4)]^+$ e $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{bpy})(\text{ClO}_4)]^+$ e compatíveis com as abundâncias isotópicas de $^{63}\text{Cu} / ^{65}\text{Cu}$ e $^{35}\text{Cl} / ^{37}\text{Cl}$.

A presença dos complexos em solução também foi estudada por espectroscopia na região do UV-Vis, onde foi possível constatar deslocamento batocrômico nas bandas dos complexos em relação aos ligantes livres, e o aparecimento de bandas em 690 nm , para **9** (**Figura 54**), e 660 nm , para **10** (**Anexo 5 – Figura A33**), atribuídas a transições d-d.

Os espectros de ressonância paramagnética eletrônica (**Figura 55**) de ambos os complexos exibiram parâmetros espectroscópicos muito semelhantes e indicam tratar de espécies octaédricas com distorções tetragonais, corroborando com a estrutura proposta, alongada no eixo z (eixo de coordenação do íon metálico com ClO_4^-).

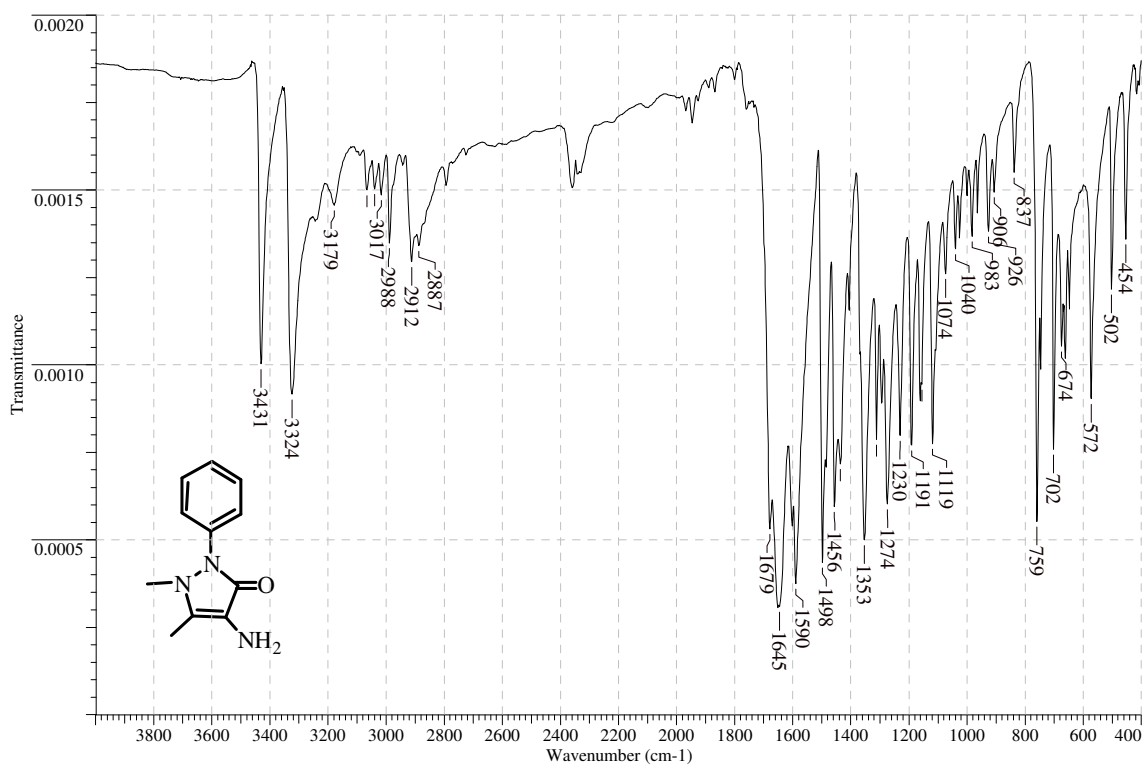


Figura 52: Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) de **aap**, em pastilha de KBr.

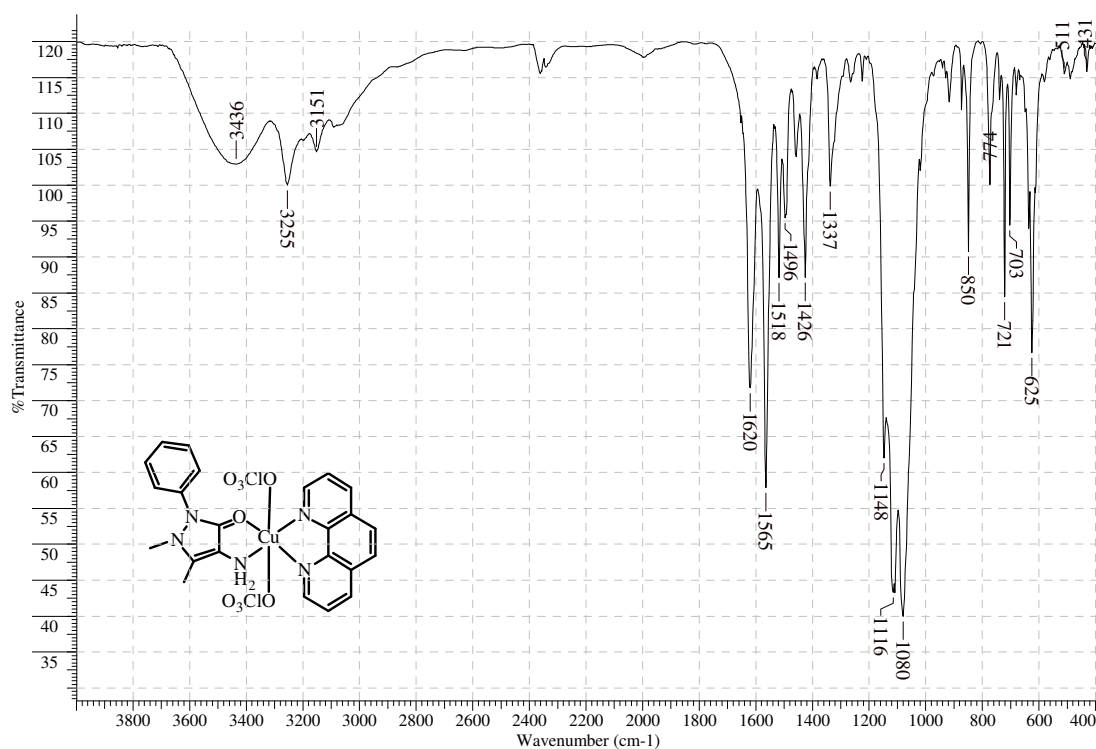


Figura 53: Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) do complexo **9**, $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{phen})(\text{ClO}_4)_2]$, em pastilha de KBr.

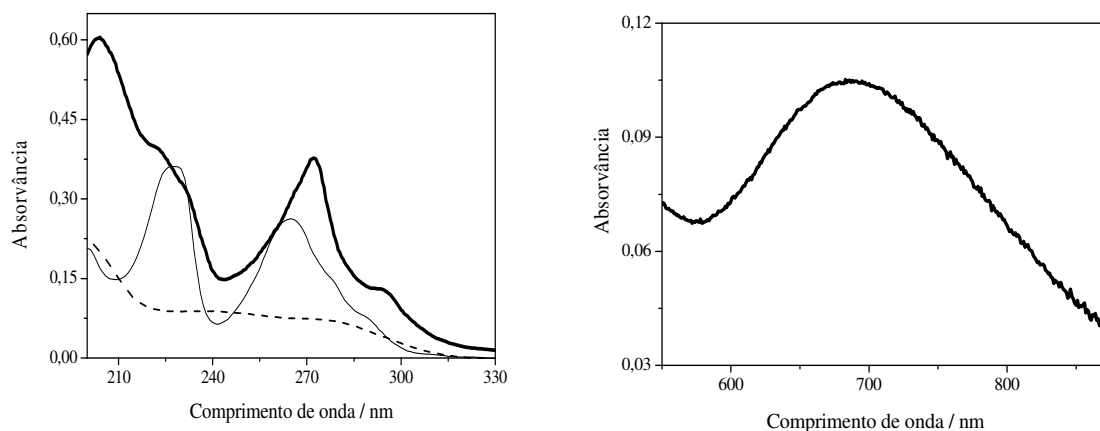


Figura 54: Espectros eletrônicos de soluções aquosas (esquerda) do complexo **9** (—) e seus ligantes, aap (.....) e phen (---), nas concentrações (esquerda) $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e (direita) de **9** a $5,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

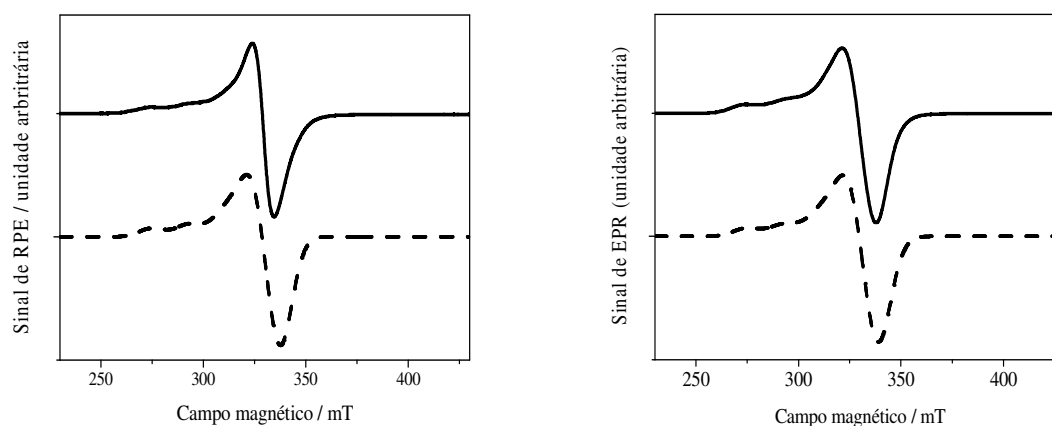


Figura 55: Espectros de RPE medidos (—) e calculados (---) para os complexos (esquerda) **9** – $\text{Cu(aap)(phen)(ClO}_4)_2$] e (direita) **10** – $[\text{Cu(aap)(bpy)(ClO}_4)_2]$, registrados a 9,443 GHz e 300 K, em fase sólida.

8 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA E INTERAÇÃO COM ALVOS NUCLEARES DE COMPLEXOS TERNÁRIOS DE COBRE(II) COM LIGANTES MISTOS

8.1 ESTUDO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DOS COMPOSTOS NA LINHAGEM K562

De acordo com o protocolo descrito na **Seção 5.2**, as atividades citotóxicas dos ligantes **H₂L1**, **HL2**, **dmp** e **aap**, e dos complexos **1–10**, na linhagem K562, foram determinadas. As citotoxicidades de **bpy** e **phen**, na mesma linhagem celular, foram previamente determinadas pelo nosso grupo de pesquisa. As curvas dose-resposta, inibição do crescimento celular, %, *versus* concentração de complexo, para os ligantes livres e para os complexos são mostradas no **Anexo 6 – Figuras A34 – A37**.

Os ligantes e os complexos inibem o crescimento das células tumorais testadas de forma dependente das concentrações. As concentrações necessárias para inibir em 50% o crescimento celular, CI_{50} , são mostradas na **Tabela 14**. Os valores foram obtidos a partir da média de três experimentos independentes e apresentam desvios inferiores a 10%. Os valores de CI_{50} para a cisplatina e para $[Cu(phen)_2](ClO_4)_2$, determinados pelo nosso grupo de pesquisa na mesma linhagem celular, são mostrados para efeito de comparação.

A coordenação ao íon cobre(II) aumenta a citotoxicidade em relação aos ligantes livres, uma vez que todos os complexos testados foram mais ativos que seus respectivos ligantes.

O ligante *N,N*-doador interfere significativamente na atividade citotóxica como pode ser observado pela comparação dos valores de CI_{50} para os complexos **2**, **3** e **4**, cuja principal diferença entre eles é a substituição da **phen**, em **2**, pela **bpy** em **3** ou a **dmp** em **4**. O complexo **2**, $CI_{50} = 1,13 \mu M$, é cerca de 14 vezes menos ativo que **4**, $CI_{50} = 0,078 \mu M$, e 9 vezes mais ativo que **3**, $CI_{50} = 10,6 \mu M$. De fato, **phen**, $CI_{50} = 3,17 \mu M$, é cerca de 18 vezes menos ativa que **dmp**, $CI_{50} = 0,175 \mu M$, e 9 vezes mais ativa que a **bpy**, $CI_{50} = 30 \mu M$. Situação análoga ocorre quando se compara a citotoxicidade de **6**, **7** e **8**, em que **6**, $CI_{50} = 1,84 \mu M$, que apresenta **phen** como um dos ligantes, é cerca de 18 vezes menos

ativo que **8**, $CI_{50} = 0,099 \mu\text{M}$ e **dmp** na esfera de coordenação do íon metálico, e 7 vezes mais ativo que **7**, $CI_{50} = 12,7 \mu\text{M}$ e **bpy** como ligante *N,N*-doador. Nota-se ainda que **9**, $CI_{50} = 1,8 \mu\text{M}$ e **phen** como um dos ligantes, é cerca de 14 vezes mais ativo que **10**, $CI_{50} = 26 \mu\text{M}$ e **bpy** como ligante *N,N*-doador.

A antraquinona exerce papel importante na atividade citotóxica. De fato, os complexos contendo antraquinonas, seja na ausência da fenantrolina (complexos **1** e **5**) ou em sua presença (complexos **2** e **6**) são mais ativos que $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ClO}_4)_2$. Merece destaque ainda à coordenação de **aap** ao centro metálico, uma vez que o complexo **9**, $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{phen})(\text{ClO}_4)_2]$, é cerca de duas vezes mais ativo que $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ClO}_4)_2$.

Vale ressaltar que os complexos **4** e **8** são cerca de 13 e 10 vezes, respectivamente, mais ativo que a cisplatina, antitumoral amplamente utilizado na clínica médica. Já os complexos **1**, **2**, **5**, **6** e **9** apresentam citotoxicidade comparáveis a cisplatina na linhagem celular testada.

Tabela 14: Valores de CI_{50} para ligantes livres e complexos de cobre(II) na linhagem K562 com tempo de incubação de 72 horas. Os valores de CI_{50} para a cisplatina e $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ClO}_4)_2$ também são mostrados para efeito de comparação.

Composto	$CI_{50} / \mu\text{mol L}^{-1}$	Composto	$CI_{50} / \mu\text{mol L}^{-1}$
H₂L1	$2,1 \pm 0,2$	4 – $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	$0,078 \pm 0,001$
HL2	$3,4 \pm 0,2$	5 – $[\text{Cu}(\text{L2})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	$0,945 \pm 0,005$
bpy	30 ± 3	6 – $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})](\text{ClO}_4)$	$1,84 \pm 0,07$
dmp	$0,175 \pm 0,005$	7 – $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)$	$12,7 \pm 0,9$
phen	$3,17 \pm 0,05$	8 – $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})](\text{ClO}_4)$	$0,099 \pm 0,001$
aap	< 200	9 – $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{phen})(\text{ClO}_4)_2]$	$1,8 \pm 0,2$
1 – $[\text{Cu}(\text{HL1})_2]$	$1,0 \pm 0,1$	10 – $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{bpy})(\text{ClO}_4)_2]$	26 ± 3
2 – $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2]$	$1,13 \pm 0,04$	cisplatina	$1,0 \pm 0,1$
3 – $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	$10,0 \pm 0,9$	$[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ClO}_4)_2$	$3,4 \pm 0,3$

8.2 DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES DE LIGAÇÃO DNA–COMPLEXO

Baseando-se na premissa de que o DNA é o alvo intracelular primário dos agentes antitumorais foi estudada, por espectroscopia na região do UV–Vis, a interação dos complexos **2**, **3**, **6**, **7**, **8**, **9** e **10** com o *ct*–DNA.

Soluções 10^{-4} mol L⁻¹ do complexo **4**, **7** e **8** são estáveis em tampão TRIS–HCl, pH = 7,2. Entretanto, estes compostos e *ct*–DNA parecem formar um complexo ternário insolúvel nesse meio, uma vez que a adição de *ct*–DNA à solução de **4**, **7** ou **8** conduziu a precipitação. Ao substituir o tampão TRIS–HCl por DMSO:TRIS–HCl 1:2 foi possível estabilizar os complexos **7**–DNA e **8**–DNA, mas não **4**–DNA. Logo a interação de **7** e **8** com *ct*–DNA foi realizada no meio DMSO:TRIS–HCl 1:2. Teste controle evidenciou que a banda do DNA não sofre deslocamento, na região do UV–Vis, nestas condições.

As soluções estoque, em DMSO, dos complexos **1** e **5** precipitaram ao serem ressuspendidas em tampão TRIS–HCl, pH = 7,2, ou DMSO:TRIS–HCl 1:2, mesmo em concentrações da ordem de 10^{-4} mol L⁻¹, inviabilizando o estudo da interação destes complexos com o DNA em condições próximas à fisiológica.

Os espectros das soluções dos complexos **2**, **3**, **6**, **7**, **8**, **9** e **10** na região do UV–Vis, na ausência e na presença de concentrações crescentes de *ct*–DNA são mostrados nas **Figuras 56–62**. Já a **Tabela 15**, traz as concentrações de cada um dos complexos, bem como a faixa de concentração de *ct*–DNA utilizada em cada experimento.

A adição de DNA induz a um efeito de deslocamento hipocrômico ($\lambda = 530$ nm para **2**; $\lambda = 529$ nm para **3**; $\lambda = 405$ nm para **6**; $\lambda = 491$ nm para **7**; $\lambda = 403$ nm para **8**; $\lambda = 273$ nm para **9** e $\lambda = 300$ nm para **10**), indicando que os compostos estudados formam complexos ternário com o DNA. Os pontos isobésticos também podem ser observados ($\lambda = 558$ nm e 472 nm para **2**; $\lambda = 574$ nm e 465 nm para **3**; $\lambda = 529$ nm para **6**; $\lambda = 540$ nm para **7**; $\lambda = 450$ nm para **8**; $\lambda = 237$ nm para **9** e $\lambda = 283$ nm para **10**).

A força da ligação entre complexo e *ct*–DNA podem ser estimadas pelo cálculo da constante de ligação, K, calculada de acordo com a equação

$$\frac{[DNA]}{\varepsilon_a - \varepsilon_f} = \frac{[DNA]}{(\varepsilon_b - \varepsilon_f)} + \frac{1}{K(\varepsilon_b - \varepsilon_f)}$$

na qual $[DNA]$ é a concentração, em mol L^{-1} , de DNA por nucleotídeo; ε_a é razão entre a absorvância e concentração do complexo; ε_f é o coeficiente de extinção do complexo livre e ε_b é o coeficiente de extinção do complexo em sua forma totalmente ligada. Os valores de K podem ser obtidos pela razão inclinação / intercepto no gráfico $[DNA] / (\varepsilon_a - \varepsilon_f)$ versus $[DNA]$.

Os valores das constantes de ligação para os complexos **2**, **3**, **6**, **7**, **8**, **9** e **10** foram, respectivamente, $2,24 \times 10^4$; $2,07 \times 10^4$; $2,75 \times 10^4$; $1,90 \times 10^4$; $6,38 \times 10^4$, $3,50 \times 10^4$ e $8,60 \times 10^3$. Pode-se observar que todos os complexos testados apresentaram K da ordem de 10^4 . Complexos ternários de cobre(II) contendo como um dos ligantes **phen** ou **bpy** com valores de K para DNA-complexo na faixa de 10^3 a 10^5 já foram reportados (PATRA *et al.*, 2005; RAO; PATRA; CHETANA, 2007; SILVA *et al.*, 2011).

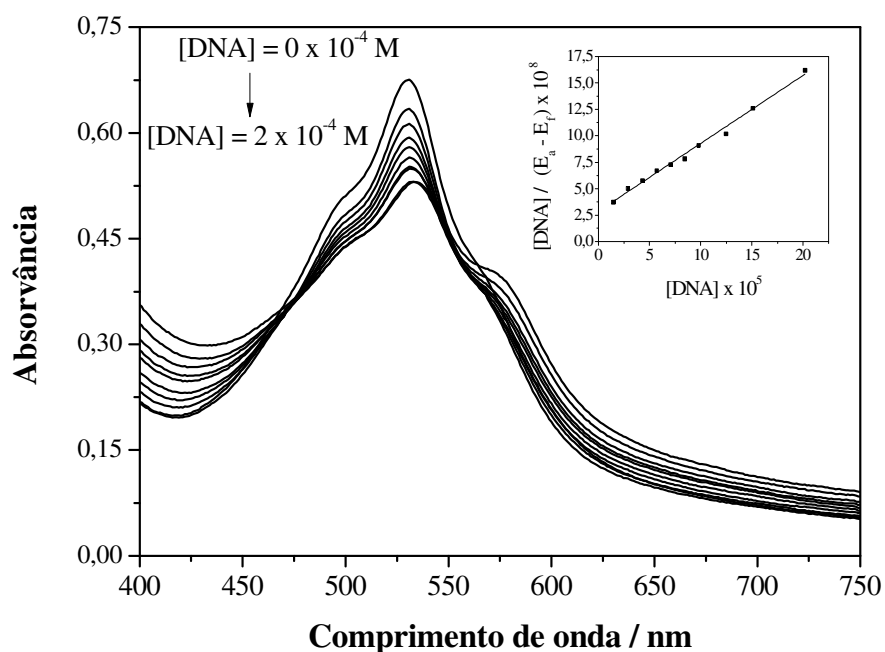


Figura 56: Espectro de absorção na região do UV-Vis da solução $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ do complexo **2** e concentrações de DNA variando de 0 a $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ em tampão TRIS-HCl, pH = 7,2, I = 50 mmol L^{-1} – Requadro: $[DNA] / (\varepsilon_a - \varepsilon_f)$ versus $[DNA]$.

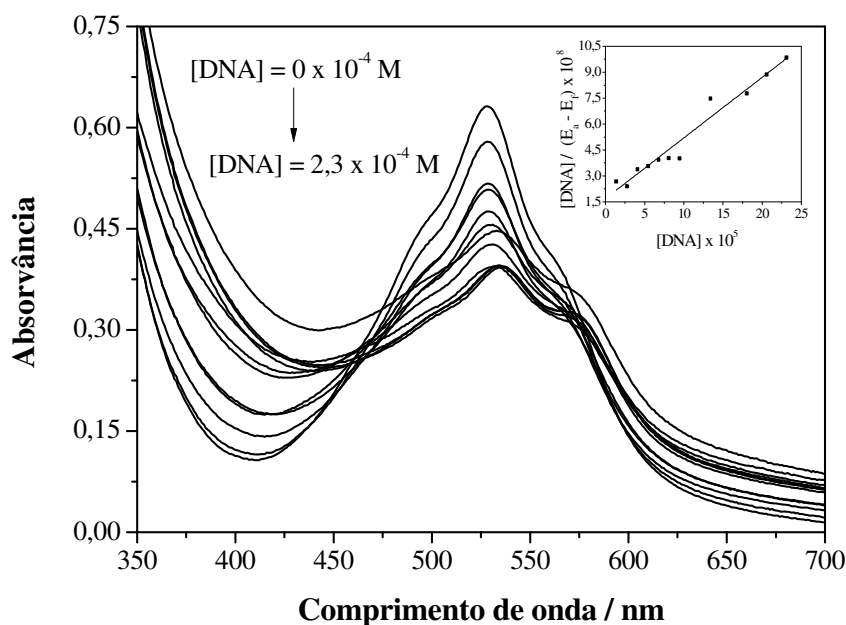


Figura 57: Espectro de absorção na região do UV-Vis da solução $1,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ do complexo **3** e concentrações de DNA variando de 0 a $2,3 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ em tampão TRIS-HCl, pH = 7,2, I = 50 mmol L⁻¹ – Requadro: [DNA] / (ε_a - ε_f) versus [DNA].

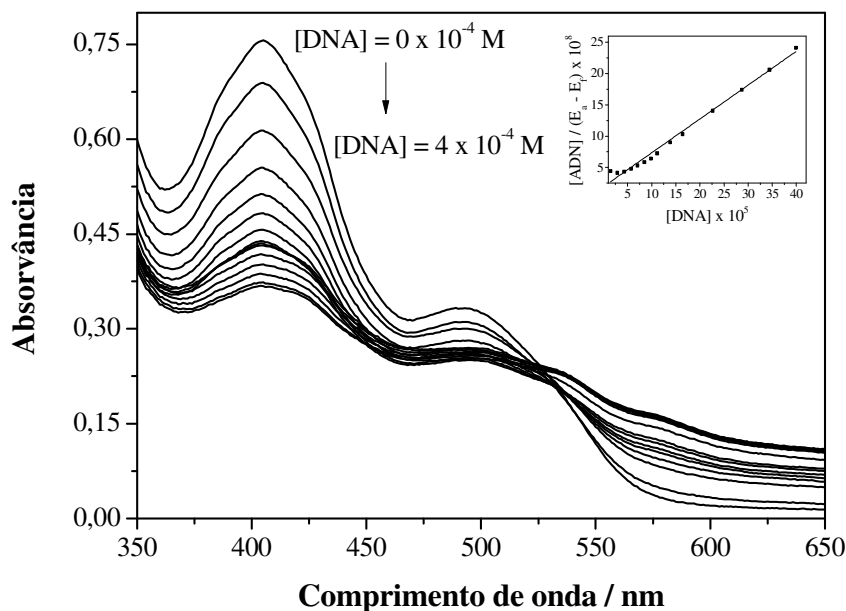


Figura 58: Espectro de absorção na região do UV-Vis da solução $2,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ do complexo **6** e concentrações de DNA variando de 0 a $4,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ em tampão TRIS-HCl, pH = 7,2, I = 50 mmol L⁻¹ – Requadro: [DNA] / (ε_a - ε_f) versus [DNA].

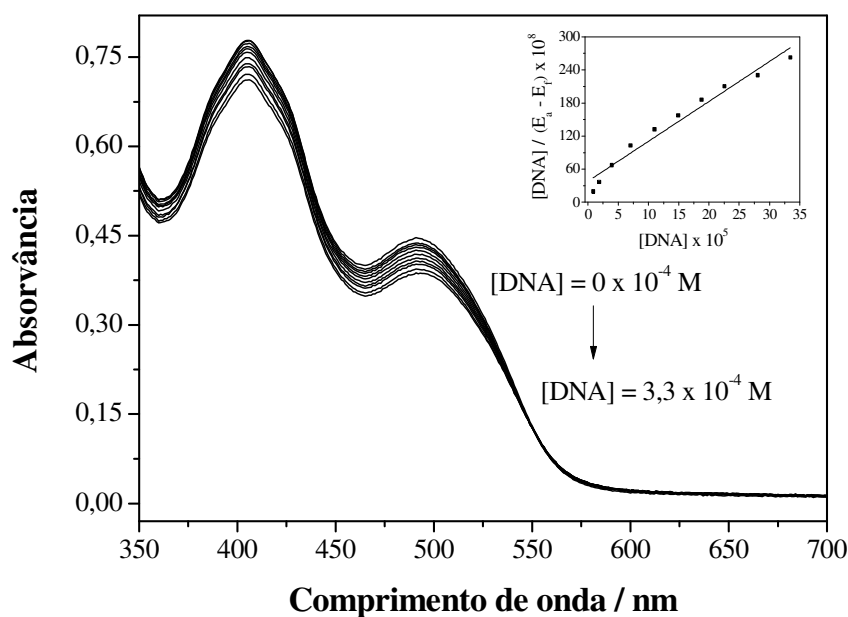


Figura 59: Espectro de absorção na região do UV-Vis da solução $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ do complexo **7** e concentrações de DNA variando de 0 a $3,3 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ em DMSO/TRIS-HCl, 1:2, pH = 7,2, I = 50 mmol L^{-1} – Requadro: $[\text{DNA}] / (\epsilon_a - \epsilon_f)$ versus $[\text{DNA}]$.

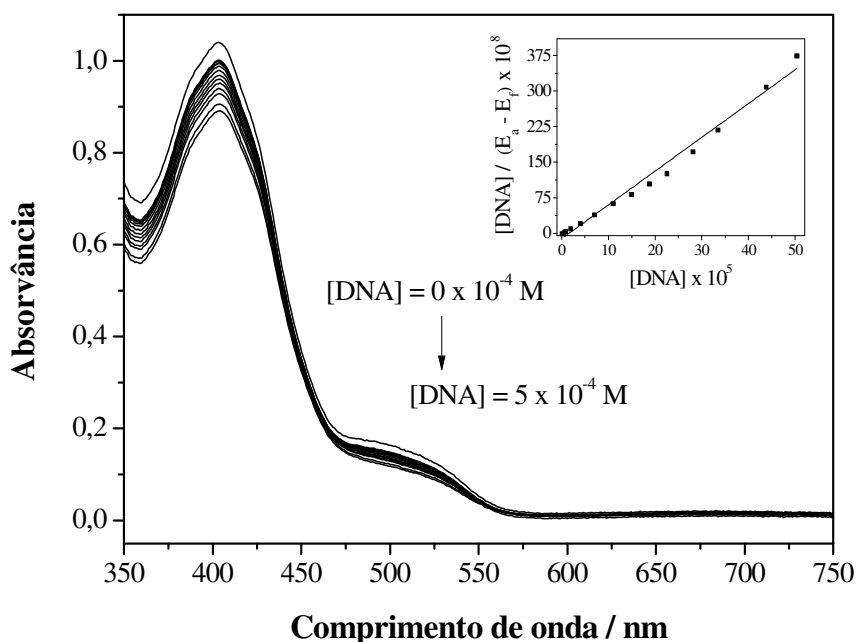


Figura 60: Espectro de absorção na região do UV-Vis da solução $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ do complexo **8** e concentrações de DNA variando de 0 a $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ DMSO/TRIS-HCl, 1:2, pH = 7,2, I = 50 mmol L^{-1} – Requadro: $[\text{DNA}] / (\epsilon_a - \epsilon_f)$ versus $[\text{DNA}]$.

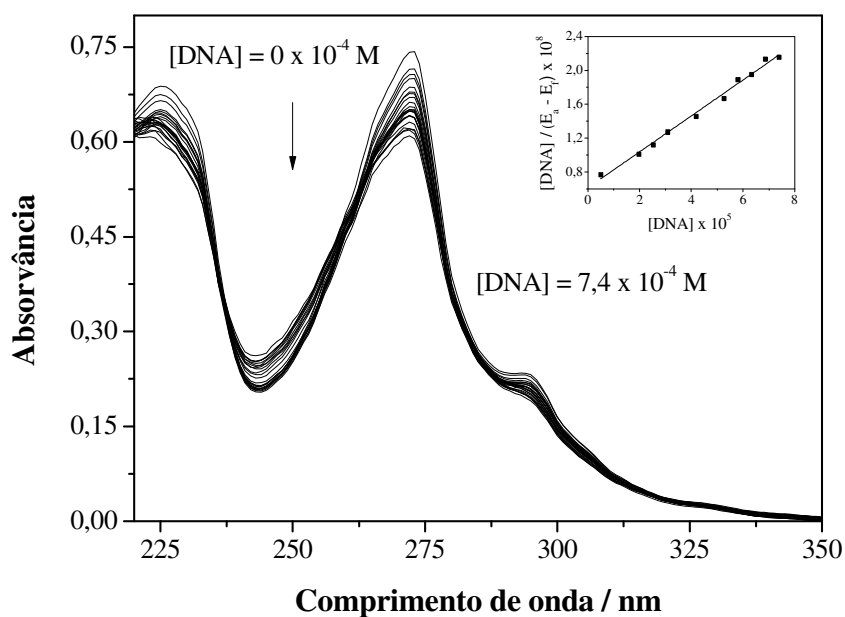


Figura 61: Espectro de absorção na região do UV–Vis da solução $2,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ do complexo **9** e concentrações de DNA variando de 0 a $7,4 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ em tampão TRIS–HCl, pH = 7,2, I = 50 mmol L⁻¹ – Requadro: $[\text{DNA}] / (\epsilon_a - \epsilon_f)$ versus $[\text{DNA}]$.

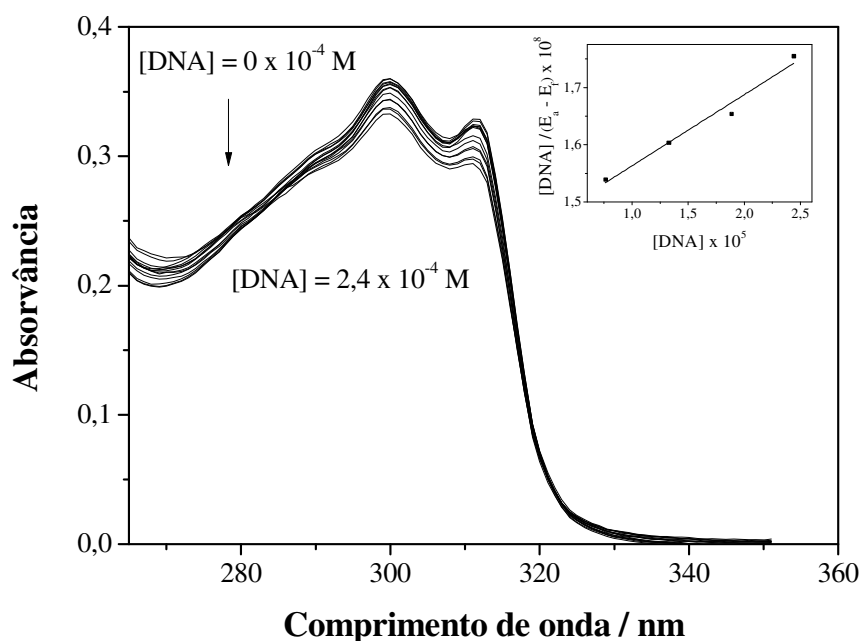


Figura 62: Espectro de absorção na região do UV–Vis da solução $4,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ do complexo **10** e concentrações de DNA variando de 0 a $2,4 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ em tampão TRIS–HCl, pH = 7,2, I = 50 mmol L⁻¹ – Requadro: $[\text{DNA}] / (\epsilon_a - \epsilon_f)$ versus $[\text{DNA}]$.

Tabela 15: Concentração das soluções dos complexos, faixa de concentração de DNA e valores das constantes de afinidade complexo–DNA usados no estudo da interação dos complexos com o *ct*–DNA por espectroscopia na região do UV–Vis

Complexo	Concentração do complexo / mol L ⁻¹	Faixa de concentração do <i>ct</i> –DNA / mol L ⁻¹	Valores das Constantes de ligação complexo–DNA
2	$1,0 \times 10^{-4}$	$0 - 2,0 \times 10^{-4}$	$2,24 \times 10^4$
3	$1,0 \times 10^{-4}$	$0 - 2,3 \times 10^{-4}$	$2,07 \times 10^4$
6	$2,0 \times 10^{-4}$	$0 - 4,0 \times 10^{-4}$	$2,75 \times 10^4$
7	$2,0 \times 10^{-4}$	$0 - 3,3 \times 10^{-4}$	$1,90 \times 10^4$
8	$2,0 \times 10^{-4}$	$0 - 5,03 \times 10^{-4}$	$6,38 \times 10^4$
9	$2,0 \times 10^{-5}$	$0 - 8,0 \times 10^{-5}$	$3,50 \times 10^4$
10	$2,0 \times 10^{-5}$	$0 - 2,4 \times 10^{-5}$	$8,60 \times 10^3$

8.3 MEDIAÇÃO DA TOPOISOMERASE NA RELAXAÇÃO DO DNA

Topoisomerase, topo, é uma enzima nuclear essencial que desempenha importantes funções associadas a problemas topológicos na replicação e transcrição do DNA e frequentemente, recebe grande atenção no que tange as células tumorais (CHAMPOUX, 2001; LEE; TAN; NG, 2016). A habilidade em afetar a atividade dessa enzima ou gerar danos mediados por essa enzima constitui uma estratégia eficaz para a terapia do câncer (SALERNO *et al.*, 2010).

Ensaio de relaxação do DNA constituem métodos robustos na intercalação de pequenas moléculas ao DNA, mais genericamente, na investigação da relação DNA–fármaco. Esses ensaios também podem contemplar a mudança no sentido da volta super–helicoidal do DNA, induzida pela topo, em virtude das propriedades intercaladoras DNA–complexo (PEIXOTO; CHRISTIAN; DAVID-CORDONNIER, 1998).

Considerando que o DNA superenovelado é relaxado pela ativação enzimática da topo, com produção de topoisômeros de DNA relaxado e que estes topoisômeros migram mais lentamente que o DNA superenovelado em gel de agarose (DAS, P. *et al.*, 2014), foram feitos ensaios, combinando topo e pCU19 na ausência e na presença dos complexos, para verificar o efeito de **2**, **3**, **4**, **6**, **9** e **10** na intercalação do DNA. Os resultados são mostrados as Figuras **63** e **64**.

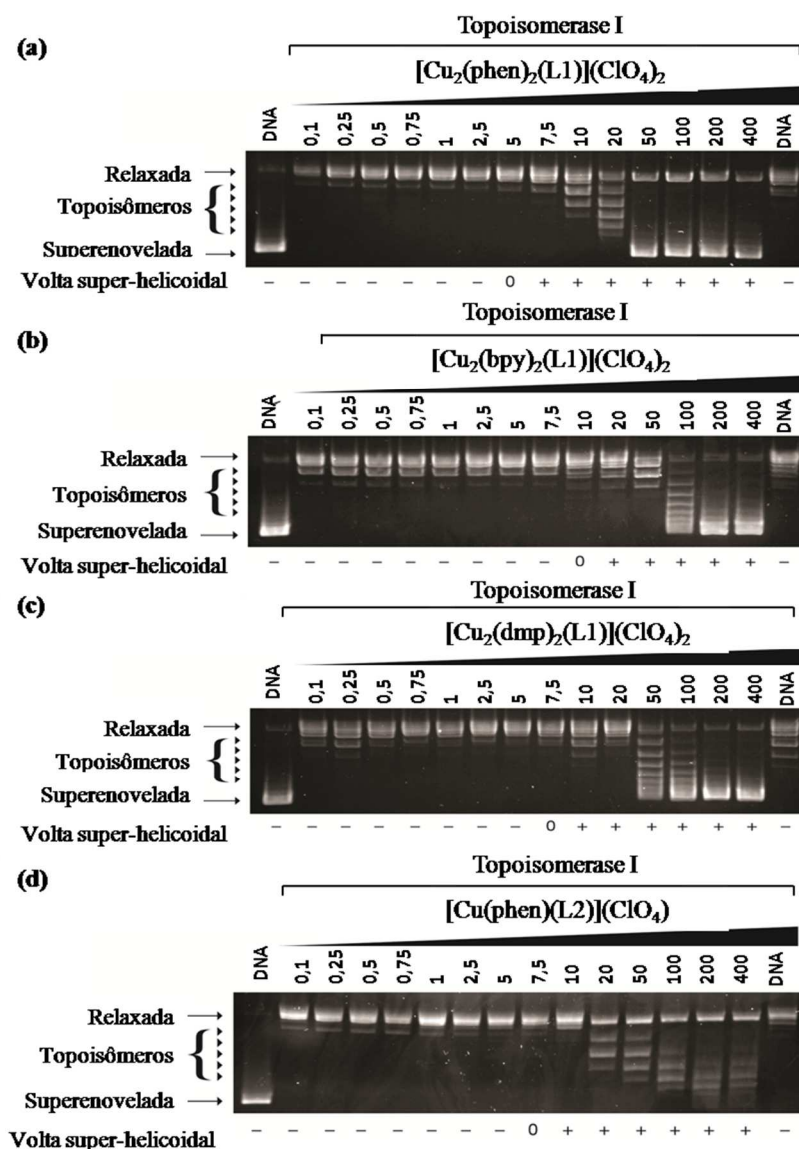


Figura 63: Relaxação do DNA, induzido pela topo I, na presença de concentrações crescentes dos complexos (a) **2**, (b) **3**, (c) **4** e (d) **6**. pUC19 foi previamente incubado com concentrações crescentes do composto indicado para, então, ser tratado com a topo. O DNA controle (linha da esquerda) foi tratado de forma similar, mas na ausência da topo I e do complexo. O sentido da volta super-helicoidal do DNA está representado pelos símbolos + ou -.

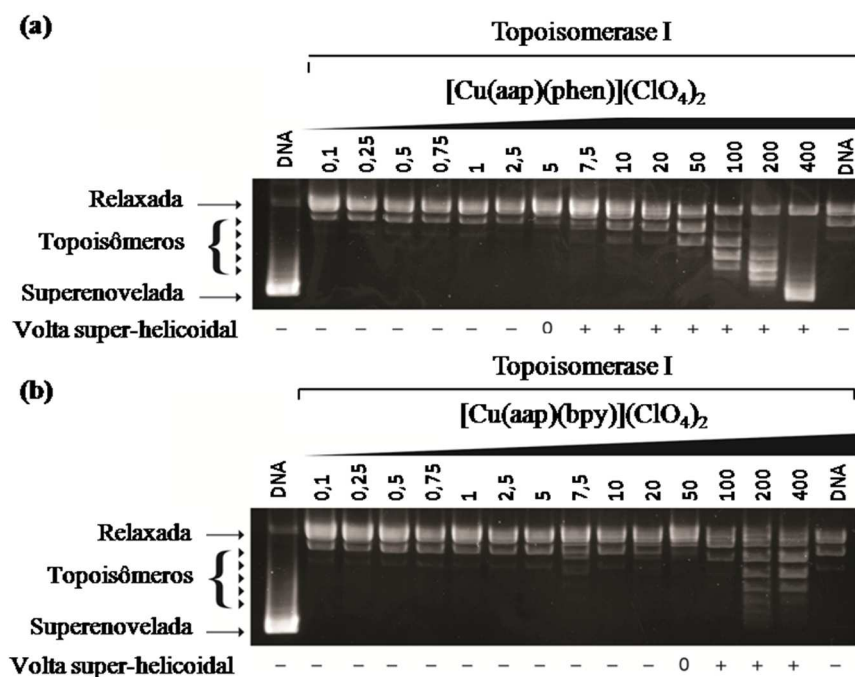


Figura 64: Relaxação do DNA, induzido pela topo I, na presença de concentrações crescentes dos complexos (a) **9** e (b) **10**. pUC19 foi previamente incubado com concentrações crescentes do composto indicado para, então, ser tratado com a topo. O DNA controle (linha da esquerda) foi tratado de forma similar, mas na ausência da topo I e do complexo. O sentido da volta super-helicoidal do DNA está representado pelos símbolos + ou –.

Uma unidade de topo pode converter a forma superenovelada de pCU19 (linha a esquerda) na forma totalmente relaxada (**Figuras 63 e 64**, linha a direita). Ao adicionar complexo ao sistema contendo pCU19 e topo, a completa relaxação do DNA, na forma circular aberta, ocorre nas concentrações de 5,0; 10,0; 7,5; 7,5; 5,0 e 50,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, para **2, 3, 4, 6, 9 e 10**, respectivamente. Esses resultados mostram que os complexos **2, 3, 4, 6 e 9**, mesmo a baixas concentrações, podem inibir a atividade enzimática da topo pela fraca ligação da topo ao DNA. Já o complexo **10**, se mostrou um fraco intercalador, uma vez que é necessária a adição de 50,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para converter a forma superenovelada de pCU19 em sua forma circular.

8.4 INTERCALAÇÃO COMPLEXO–DNA POR MEDIDAS DE FLUORESCÊNCIA

A interação entre DNA e complexo metálico pode ocorrer de diferentes maneiras, as quais incluem intercalação entre os pares de bases e complexo e associação ao sulco.

Brometo de etídio (Eb), um conhecido intercalador clássico do DNA, é fracamente fluorescente, mas essa fluorescência aumenta consideravelmente quando ele intercala dois pares de bases adjacentes na dupla hélice do DNA. Na presença de fortes intercaladores, Eb pode ser deslocado dos sítios do DNA e, com isso, levar a extinção da fluorescência.

Objetivando verificar a habilidade dos complexos **2, 3, 4, 6, 7 e 8** em intercalar o DNA foi feito o estudo da interação destes complexos com *ct*-DNA por espectroscopia de fluorescência, utilizando como sonda fluorescente o Eb. Em estudos prévios, nosso grupo de pesquisa verificou que $8 \mu\text{mol L}^{-1}$ de Eb satura os sítios de ligação de *ct*-DNA a $10 \mu\text{mol L}^{-1}$ (SILVA *et al.*, 2010). Os espectros da intensidade de fluorescência *versus* comprimento de onda para o sistema contendo Eb e *ct*-DNA e concentrações crescentes do complexo analisado são mostrados nas **Figuras 65–70**.

A análise dos espectros revela que a fluorescência diminui com a adição de complexo, evidenciando que **2, 3, 4, 6, 7 e 8**, que não exibem fluorescência nas condições do experimento, são capazes de competir com Eb na intercalação com o DNA.

A habilidade dos complexos em intercalar o DNA podem ser justificadas considerando a planaridade dos ligantes. De fato, moléculas contendo cromóforos aromáticos podem se inserir entre pares de bases consecutivas (PEIXOTO; CHRISTIAN; DAVID-CORDONNIER, 1998). A habilidade das antraquinonas em intercalarem o DNA, por interações π - π stacking e dipolo-dipolo com o DNA, e inibirem a atividade da topoisomerase também foi previamente reportada (MUELLER; STOPPER, 1999; ROSSI *et al.*, 2010, DAS, P. *et al.*, 2014).

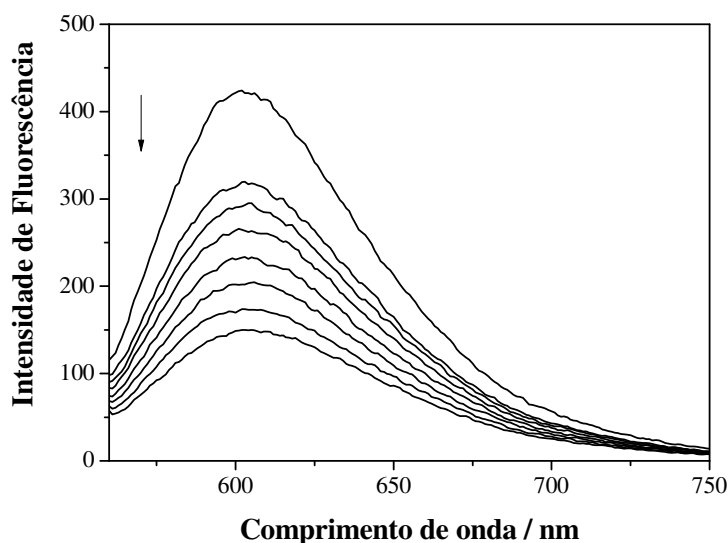


Figura 65: Efeito do aumento da concentração de **2**, variando de 0 a $5,15 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$, na intercalação do Eb aos pares de bases adjacentes do DNA. $[\text{DNA}] = 10 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $[\text{Eb}] = 8 \mu\text{mol L}^{-1}$, ambas em tampão TRIS-HCl, pH = 7,2. $\lambda_{\text{excitação}} = 546 \text{ nm}$ e razões molares $[\text{complexo}]:[\text{DNA}]$ de a = 0,28; b = 0,32; c = 0,36; d = 0,40; e = 0,44; f = 0,48; g = 0,52.

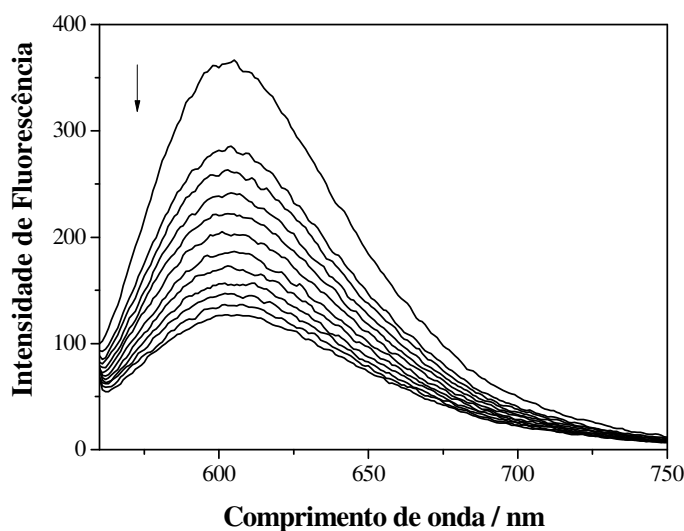


Figura 66: Efeito do aumento da concentração de **3**, variando de 0 a $5,93 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$, na intercalação do Eb aos pares de bases adjacentes do DNA. $[\text{DNA}] = 10 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $[\text{Eb}] = 8 \mu\text{mol L}^{-1}$, ambas em tampão TRIS-HCl, pH = 7,2. $\lambda_{\text{excitação}} = 546 \text{ nm}$ e razões molares $[\text{complexo}]:[\text{DNA}]$ de a = 0,20; b = 0,24; c = 0,28; d = 0,32; e = 0,36; f = 0,40; g = 0,44; h = 0,48; i = 0,52; j = 0,56; k = 0,60.

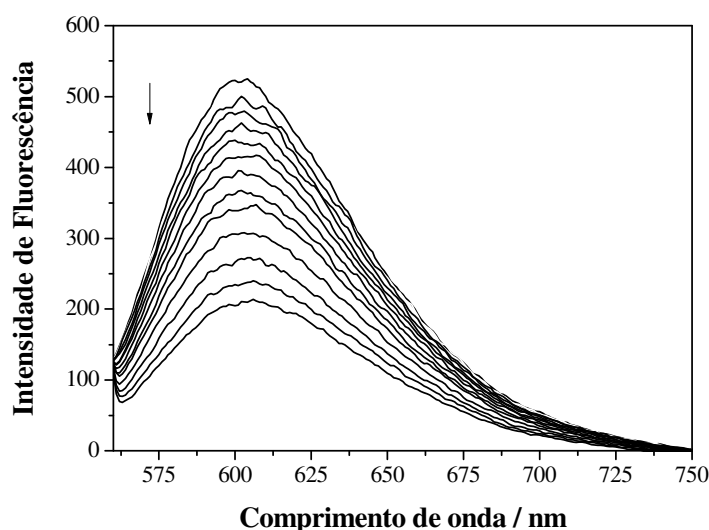


Figura 67: Efeito do aumento da concentração de **4**, variando de 0 a $2,88 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, na intercalação do Eb aos pares de bases adjacentes do DNA. $[\text{DNA}] = 10 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $[\text{Eb}] = 8 \mu\text{mol L}^{-1}$, ambas em tampão TRIS-HCl, $\text{pH} = 7,2$. $\lambda_{\text{excitação}} = 546 \text{ nm}$ e razões molares $[\text{complexo}]:[\text{DNA}]$ de a = 0,00; b = 0,08; c = 0,16; d = 0,24; e = 0,40; f = 0,56; g = 0,72; h = 0,88; i = 1,12; j = 1,36; k = 1,76; l = 2,16; m = 2,56; n = 2,96.

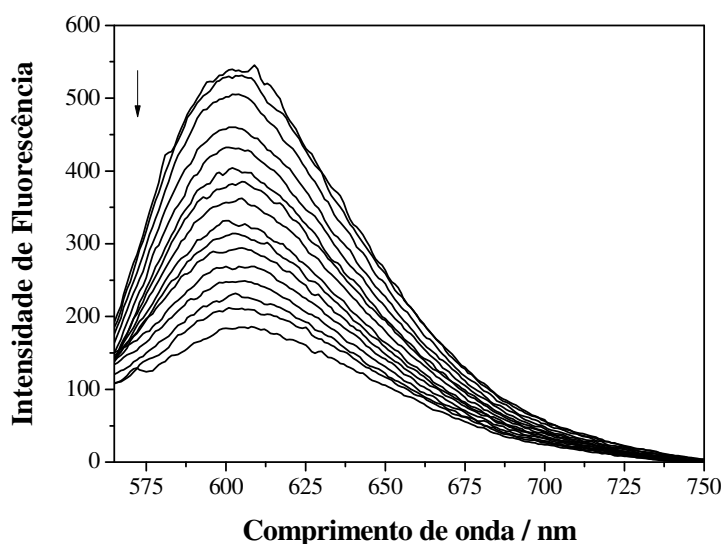


Figura 68: Efeito do aumento da concentração de **6**, variando de 0 a $8,83 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, na intercalação do Eb aos pares de bases adjacentes do DNA. $[\text{DNA}] = 10 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $[\text{Eb}] = 8 \mu\text{mol L}^{-1}$, ambas em tampão TRIS-HCl, $\text{pH} = 7,2$. $\lambda_{\text{excitação}} = 546 \text{ nm}$ e razões molares $[\text{complexo}]:[\text{DNA}]$ de a = 0,00; b = 0,28; c = 0,68; d = 1,08; e = 1,48; f = 1,88; g = 2,28; h = 3,48; i = 4,08; j = 4,88; k = 5,68; l = 6,48; m = 7,28; n = 8,08; o = 9,68.

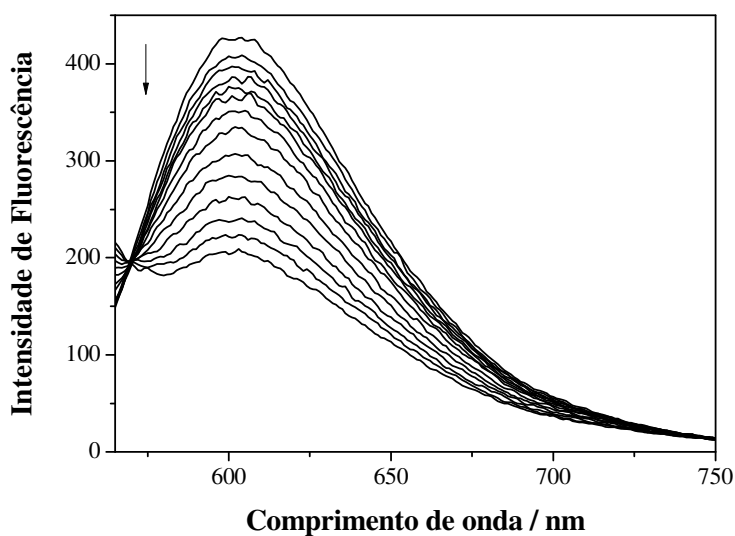


Figura 69: Efeito do aumento da concentração de **7**, variando de 0 a $1,14 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, na intercalação do Eb aos pares de bases adjacentes do DNA. $[\text{DNA}] = 10 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $[\text{Eb}] = 8 \mu\text{mol L}^{-1}$, ambas em tampão TRIS-HCl, pH = 7,2. $\lambda_{\text{excitação}} = 546 \text{ nm}$ e razões molares [complexo]:[DNA] de a = 0,00; b = 0,40; c = 0,80; d = 1,20; e = 1,60; f = 2,00; g = 2,80; h = 3,80; i = 5,00; j = 6,40; k = 8,00; l = 9,60; m = 11,2; n = 12,8.

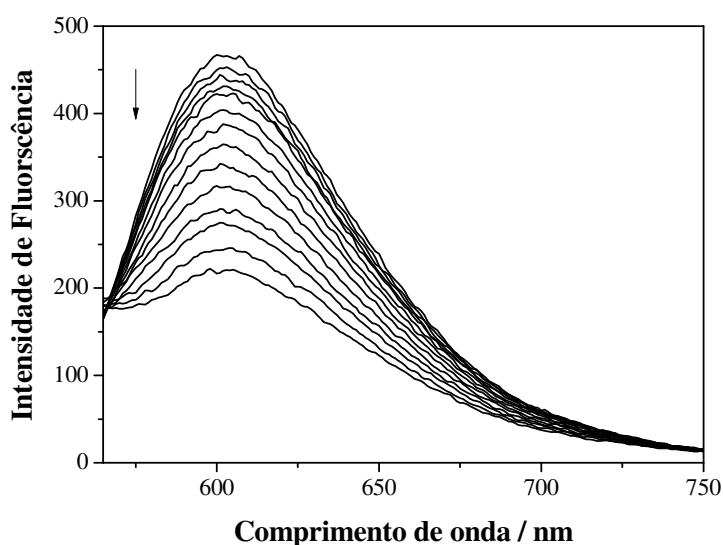


Figura 70: Efeito do aumento da concentração de **8**, variando de 0 a $1,38 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, na intercalação do Eb aos pares de bases adjacentes do DNA. $[\text{DNA}] = 10 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $[\text{Eb}] = 8 \mu\text{mol L}^{-1}$, ambas em tampão TRIS-HCl, pH = 7,2. $\lambda_{\text{excitação}} = 546 \text{ nm}$ e razões molares [complexo]:[DNA] de a = 0,00; b = 0,40; c = 0,80; d = 1,20; e = 1,60; f = 2,40; g = 3,20; h = 4,40; i = 5,60; j = 7,20; k = 8,80; l = 10,4; m = 12,8; n = 16,0.

8.5 CLIVAGEM OXIDATIVA DE DNA DE PLASMÍDEO

A habilidade dos complexos **2**, **3**, **4**, **6**, **9** e **10** em promover danos oxidativos ao DNA foi estudada por eletroforese em gel de agarose, em presença de L-ascorbato de sódio. As imagens geradas no transiluminador são mostradas na **Figura 71**.

Em sua forma intacta, o DNA de plasmídeo, pUC19, é encontrado sob a forma superenovelada (FI). Na presença de um agente nucleásico adequado, FI pode ser convertida em formas relaxadas, circular aberta (FII) ou linear (FIII). FI, FII e FIII apresentam diferentes velocidades eletroforéticas em gel de agarose, sendo a migração de FI relativamente rápida, a de FII lenta, e a de FIII intermediária (SILVA *et al.*, 2011; DAS *et al.*, 2014).

Pode-se observar que pUC19, em sua forma superenovelada é relaxado pelo complexo **2** na forma circular aberta a $1,0 \mu\text{mol L}^{-1}$, na forma linear a $2,5 \mu\text{mol L}^{-1}$ e completamente degradado a $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$, em condições fisiológicas, 37°C e $\text{pH} = 7,2$, após 30 minutos de reação (**Figura 71 (a, linhas 3-5)**). Já os complexos **3**, **4**, **6**, **9** e **10**, relaxam pUC19 de FI para FII a $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$; $2,5 \mu\text{mol L}^{-1}$; $2,5 \mu\text{mol L}^{-1}$; $2,5 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$; para FIII a $10 \mu\text{mol L}^{-1}$; $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$; $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$; $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $10,0 \mu\text{mol L}^{-1}$; e a completa degradação ocorre a $20 \mu\text{mol L}^{-1}$; $7,5 \mu\text{mol L}^{-1}$; $7,5 \mu\text{mol L}^{-1}$; $7,5 \mu\text{mol L}^{-1}$; e $12,5 \mu\text{mol L}^{-1}$ respectivamente. A atividade nucleásica de **2** é maior que **4**, **6** e **9**, as quais são mais altas que **3** e **10**. Esses resultados estão em concordância com as atividades citotóxicas, uma vez que os valores de CI_{50} para os complexos **2**, **3**, **6**, **9** e **10** são, respectivamente, 1,13; 10,6; 1,84; 1,8 e $26 \mu\text{mol L}^{-1}$; na linhagem celular testada. Entretanto, as atividades nucleásicas de **4**, **6** e **9** são muito próximas, mas o valor de CI_{50} para o complexo **4** é cerca de 23 vezes maior que o de **6** ou **9**, sugerindo que a atividade citotóxica de **4** deve envolver, além do DNA, outros alvos celulares. Complexos de cobre(II) com antraciclina que produzem pequenas quantidades de ERO's com efetivo potencial antitumoral têm sido descritos (SANTINI *et al.*, 2014; DAS *et al.*, 2014).

A fim de certificar que a atividade nucleásica dos complexos testados ocorre pelo mecanismo oxidativo e, neste caso quais são as ERO's predominantes envolvidas nessa atividade, foi investigado o perfil dos complexos frente a sequestradores de ERO's específicos (**Figura 71**). Em trabalhos prévios, Molphy, Slator e colaboradores confirmaram que os sequestrantes de ERO's testados não apresentam nenhum impacto na

conformação de pUC19, nas condições do experimento (MOLPHY *et al.*, 2015; SLATOR *et al.* 2016). Na **Tabela 16** são mostrados os sequestradores de ERO's usados e as equações que representam suas reações radicalares envolvidas.

Os resultados sugerem que $O_2^{\bullet-}$ é a espécie radicalar predominante envolvida no padrão de cisão do DNA promovida pelos complexos **2** e **10**, uma vez que tiron previne consideravelmente a completa degradação do DNA (**Figura 71 (a)** e **(f)**). Para o complexo **3**, (**Figura 71 (b)**), a ERO mais importante envolvida na cisão do DNA parece ser $O_2^{\bullet-}$, embora outras espécies, tais como H_2O_2 , 1O_2 e $\bullet OH$, também pareçam estar envolvidos, uma vez que a completa degradação do DNA não foi observada, até $40 \mu mol L^{-1}$ de **3**, frente a nenhum sequestrador testado. Na atividade nucleásica de **4** e **9** (**Figura 71 (c)** e **(e)**), a produção das espécies H_2O_2 e OH^\bullet parecem ser igualmente importantes, uma vez que os sequestrantes KI e DMSO apresentam efeitos semelhantes. Para o complexo **6**, a atividade nucleásica diminui na presença de tiron e aumenta com NaN_3 .

Tabela 16: Sequestradores de ERO's utilizados para determinar o perfil dos complexos **2, 3, 4, 6, 9** e **10** em suas atividades nucleásicas e equações que representam as reações radicalares envolvidas.

Sequestrador	ERO	Equação da Reação Radicalar	Referência
KI	H_2O_2	$2 KI + H_2O_2 \rightarrow 2 KOH + I_2$	-
NaN_3	1O_2	$^1O_2 + N_3^- \rightarrow [O_2^{\bullet-} \cdots N_3^\bullet] \rightarrow O_2^{\bullet-} + N_3^\bullet$	(FRANCO; PANAYIOTIDIS; CIDLOWSKI, 2007)
Tiron (TH ₂)	$O_2^{\bullet-}$	$TH_2 + O_2^{\bullet-} + H^+ \rightarrow TH^\bullet + H_2O_2$	(SLATOR <i>et al.</i> , 2016; TAIWO, 2008)
DMSO	$\bullet OH$	$(CH_3)_2SO + \bullet OH \rightarrow CH_3SO_2H + \bullet CH_3$	(BURKITT; MASON, 1991)

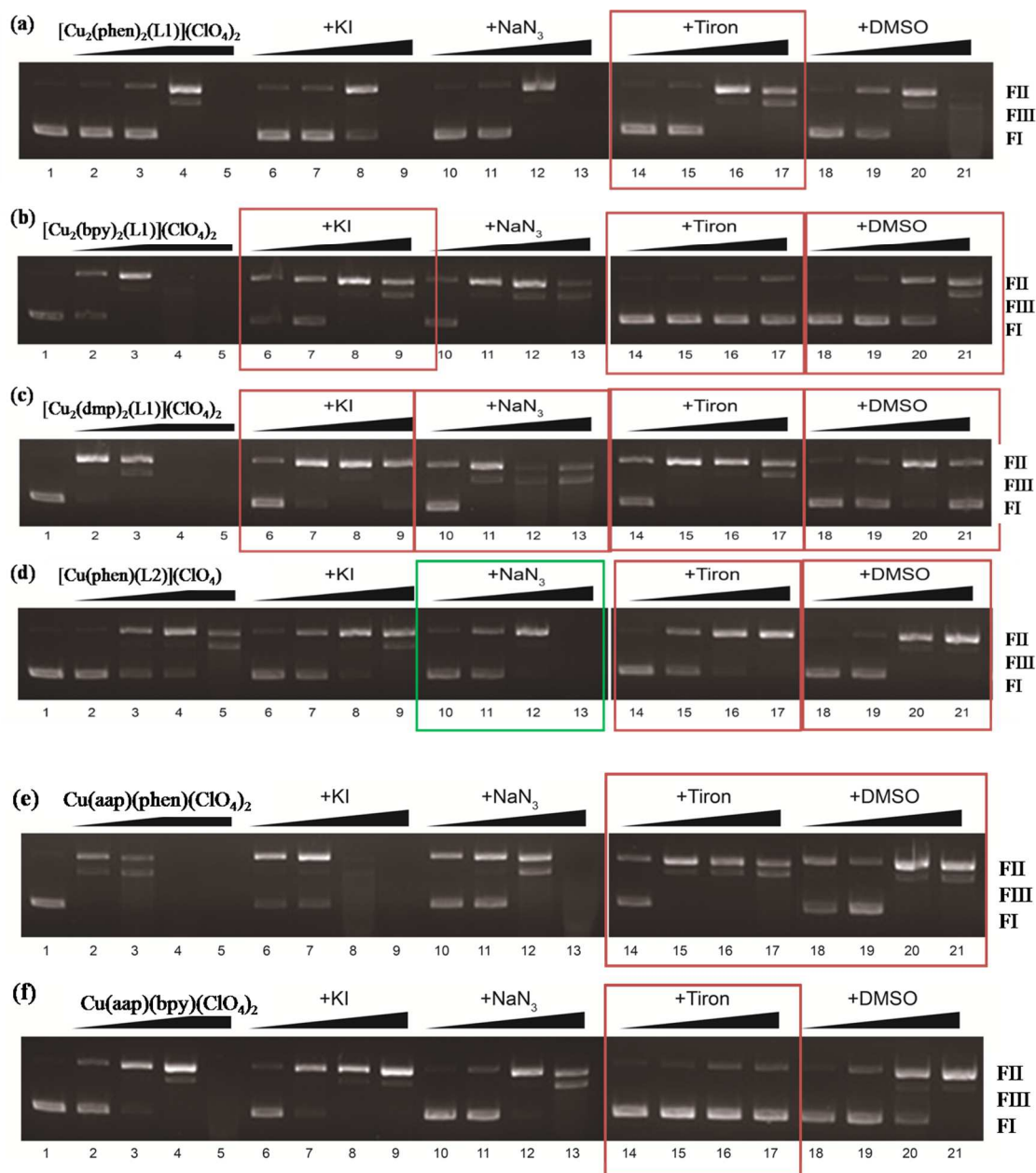


Figura 71: Clivagem oxidativa de DNA de plasmídeo, pUC19, na ausência e na presença de sequestradores de ERO's, após 30 minutos de incubação, a 37°C, pH = 7,2, na ausência e na presença de concentrações crescentes dos complexos (a) **2** (0,5; 1,0; 2,5 e 5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$), (b) **3** (5,0; 10; 20 e 40 $\mu\text{mol L}^{-1}$), (c) **4** (2,5; 5,0; 7,5 e 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$), (d) **6** (1,0; 2,5; 5,0 e 7,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$), (e) **9** (2,5; 5,0; 7,5 e 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$) e (f) **10** (2,5; 5,0; 10,0 e 12,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$). Linha 1 – pUC19; linhas 2-5 – complexo metálico; linhas 6-9 – complexo metálico + 10 mmol L⁻¹ KI; linhas 10-13 – complexo metálico + 10 mmol L⁻¹ NaN₃; linhas 14-17 – complexo metálico + 10 mmol L⁻¹ tiron; linhas 19-21 – complexo metálico + 10% DMSO.

9 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO COMPLEXO TERNÁRIO DE GÁLIO(III) COM OS LIGANTES 1,4-DIIDROXIANTRACENO-9,10-DIONA E 1,10-FENANTROLINA

O complexo **11** foi caracterizado por análise elementar, medidas de condutividade, espectroscopia vibracional, espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis e de fluorescência, espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear. A estrutura proposta para **11** está representada na **Figura 72**.

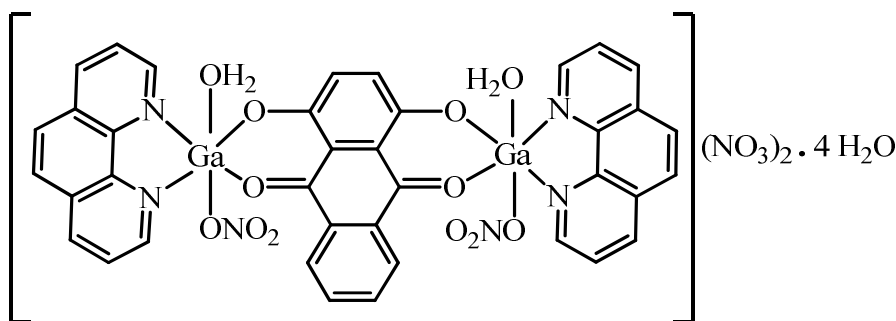


Figura 72: Estrutura proposta para **11**, $[Ga_2(phen)_2(L1)(NO_3)_2(H_2O)_2](NO_3)_2 \cdot 4 H_2O$.

9.1 ANÁLISE ELEMENTAR E MEDIDAS DE CONDUTIMETRIA

A **Tabela 17** apresenta os teores de carbono, hidrogênio, nitrogênio e gálio, bem como o valor de condutividade molar para o complexo **11**. Os teores de C, H e N obtidos experimentalmente estão de acordo com a fórmula mínima $Ga_2C_{38}H_{34}N_8O_{22}$ e apresentam desvios inferiores a 3%. O valor obtido para a condutividade molar da solução $1,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, em DMF, do complexo **11** indica tratar-se de eletrólito 1:2 (GEARY, 1970). Este resultado indica que, por unidade estrutural, dois íons NO_3^- se comportam como contra-íon, enquanto outros dois parecem estar coordenados aos centros metálicos.

Tabela 17: Dados obtidos para as análises elementares e condutimétrica do complexo **11**

	% C	% H	% N	% Ga	$\Lambda / \mu\text{S/cm}$
	Exp	Exp	Exp	Exp	
	(Calc.)	(Calc.)	(Calc.)	(Calc.)	
11- $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ $(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ MM = 1094,11 g mol ⁻¹	41,30 (41,71)	2,99 (3,13)	10,07 (10,24)	12,96 (12,74)	162,5

9.2 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Objetivando verificar o sítio de coordenação do complexo **11** com **H₂L1** e **phen**, **11** e os ligantes foram estudados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho. A **Figura 73** apresenta o espectro de absorção na região de 4000 cm⁻¹ a 400 cm⁻¹ para o complexo **11**. Os espectros dos ligantes livres são mostrados nas **Figuras 29 e 30**. Na **Tabela 18** estão apresentadas as atribuições de algumas frequências, em cm⁻¹, referentes as bandas características e importantes envolvendo os ligantes livres e o complexo **11**. As atribuições foram feitas com base em trabalhos previamente publicados (SADEEK; EL-HAMID, 2016; XUAN; WANG; WANG, 2011).

A análise do espectro de **11** (**Figura 73**) revela a existência de duas bandas finas e intensas, em 1544 cm⁻¹ e 1523 cm⁻¹, características do estiramento C=O, as quais foram atribuídas a presença de **H₂L1**. Houve deslocamento de 87 cm⁻¹ (de 1631 cm⁻¹ para 1544 cm⁻¹) e 68 cm⁻¹ (de 1591 cm⁻¹ para 1523 cm⁻¹) para menor frequência em relação ao ligante livre, além de não ter sido verificada a presença de banda fina e intensa próximo de 1631 cm⁻¹ e/ou 1591 cm⁻¹, sugerindo a inexistência de carbonila livre na amostra analisada. Estes resultados suportam a proposta de estrutura apresentada na **Figura 72**, em que o ligante L1²⁻ se coordena a dois íons metálicos.

O íon NO₃⁻ livre apresenta uma banda simétrica em 1355 cm⁻¹ (KLOPROGGE *et al.*, 2002). No espectro de **11** pode-se observar uma banda fina e não simétrica em 1384 cm⁻¹, além de outra banda em 1432 cm⁻¹, que foi atribuída à presença do íon NO₃⁻. A

perda de simetria pode ser justificada considerando a coordenação desse íon ao centro metálico e como consequência, mudança no grupo pontual de NO_3^- . De fato, as medidas condutimétricas revelaram tratar-se de um complexo 2:1, e, portanto, dentre os quatro íons NO_3^- por unidade estrutural de **11**, dois devem estar coordenados aos centros metálicos. Já a banda em 1432 cm^{-1} pode ser atribuída seja ao estiramento dos íons nitratos livres seja ao estiramento de $\text{C}=\text{N}$ da **phen**.

Uma banda larga e intensa, característica do estiramento $\text{H}-\text{OH}$ em 3382 cm^{-1} também pode ser observada no espectro de **11**, permitindo concluir que existem moléculas de água na estrutura desse complexo.

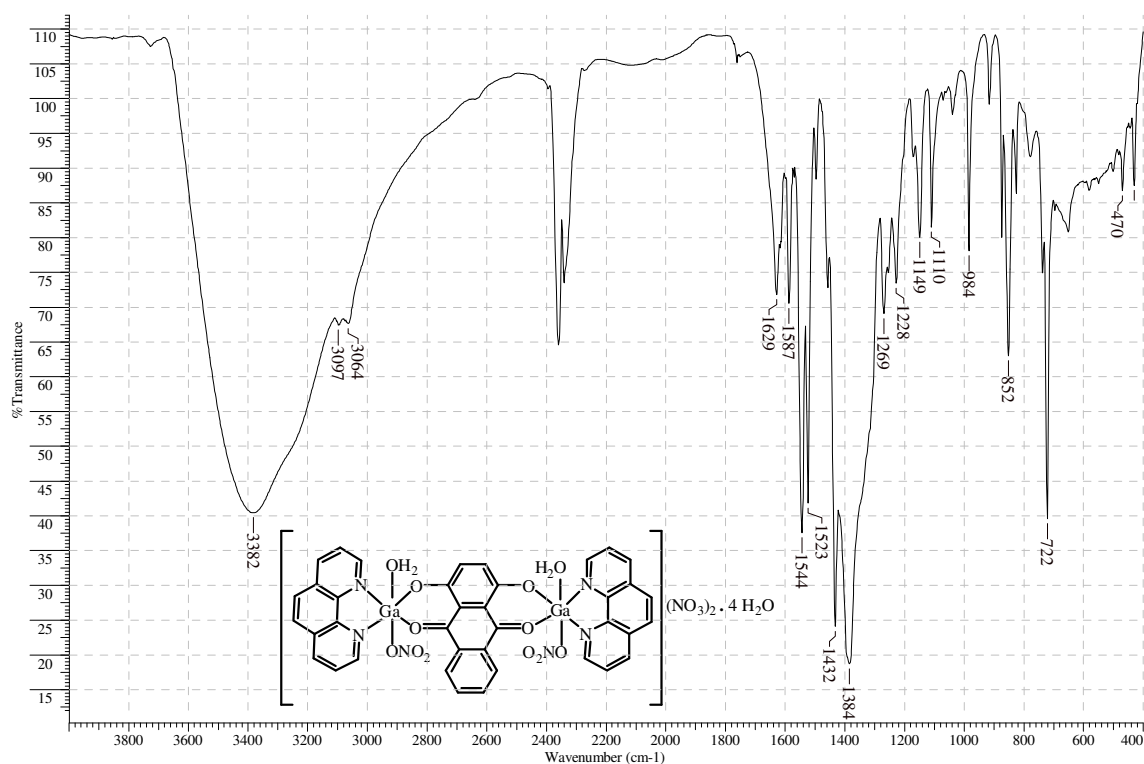


Figura 73: Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) do complexo **11**, $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, em pastilha de KBr.

Tabela 18: Atribuição de frequências, cm^{-1} , na região do IV ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) dos ligantes $\text{H}_2\text{L1}$ e phen e do complexo **11**, $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Composto	Frequências dos estiramentos em cm^{-1}					
	ν (OH)	ν (CH)	ν (C=O)	ν (C–O)	ν (C=N)	ν (NO_3^-)
$\text{H}_2\text{L1}$	-	3012	1631	1257	-	-
phen	3432 (H_2O)	3060 2988	-	-	1422	-
11	3382 (H_2O)	3097 3064	1544 1523	*	1432	1384

* Parece sobreposta.

9.3 ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL

A presença do complexo **11** em solução foi evidenciada a partir de estudos via espectroscopia na região do UV–Vis. Os espectros de absorção registrados para **11**, nas concentrações $1,0 \times 10^{-4}\text{ mol L}^{-1}$ e $1,0 \times 10^{-5}\text{ mol L}^{-1}$ estão representados na **Figura 74**. A **Tabela 19** mostra as bandas de maior intensidade de **11** e seus ligantes, $\text{H}_2\text{L1}$ e phen, bem como os coeficientes de absorvidade molar.

Para a phen, em DMSO, pode-se observar uma banda intensa em 265 nm, atribuída a transição $\pi \rightarrow \pi^*$ (BRATERMAN; SONG; PEACOCK, 1992; SILVA *et al.*, 2011). Já o ligante $\text{H}_2\text{L1}$ exibe quatro bandas de absorção na região de 250–500 nm devido a absorções de tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ (MACHATOVÁ *et al.*, 2016). As bandas são muito sensíveis seja à desprotonação do grupo fenólico, seja à coordenação a íons metálicos (PEREIRA *et al.*, 1993).

No complexo pode-se observar uma banda de alta intensidade em 519 nm, atribuída à presença de $\text{H}_2\text{L1}$. Esta sofreu um deslocamento batocrômico de 41 nm. A banda intensa em 265 nm é consequência da sobreposição dos ligantes phen e $\text{H}_2\text{L1}$ presentes na esfera de coordenação do gálio. Já o ombro em 558 nm foi atribuído à transferência de carga do ligante para o íon metálico.

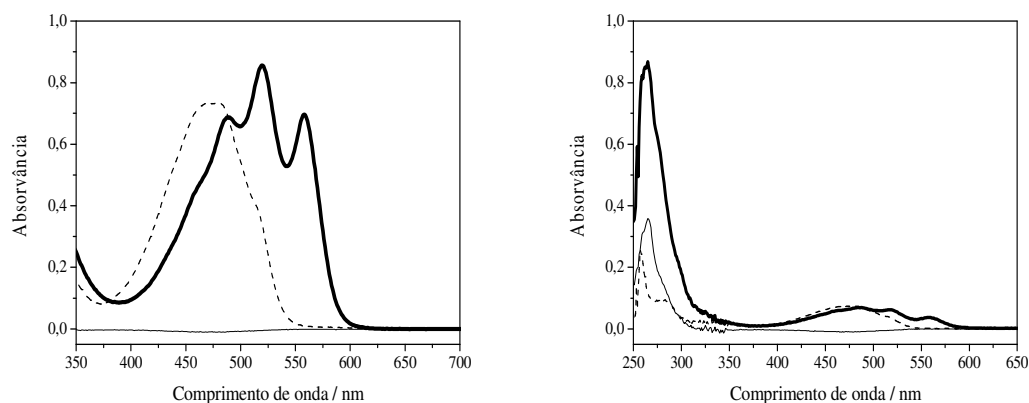


Figura 74: Espectros eletrônicos de soluções, em DMSO, do complexo **11** (—) e seus ligantes, H₂L1 (---) e phen (· · ·), nas concentrações (esquerda) $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e (direita) $1,00 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

Tabela 19: Bandas de maior intensidade, na região do UV–Vis (250–700 nm) dos ligantes H₂L1, phen e do complexo **11**.

Composto	$\lambda_{\text{max}} /$ nm	$\epsilon /$ $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$	Composto	$\lambda_{\text{max}} /$ nm	$\epsilon /$ $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$
H ₂ L1	478	$7,34 \times 10^3$	11	558	$6,96 \times 10^3$
	257	$2,56 \times 10^4$		519	$8,55 \times 10^3$
phen	265	$3,58 \times 10^4$		488	$6,88 \times 10^3$
				265	$8,68 \times 10^4$

9.4 ESPECTROSCOPIA DE FLUORESCÊNCIA

A fluorescência, fenômeno de curta duração ($\sim 1-10^{-8} \text{ s}$), é decorrente da transição entre estados eletrônicos de mesma multiplicidade de spin e pode ocorrer em complexos metálicos com agentes quelantes (VALEUR; BERBERAN-SANTOS, 2001; CONTE, 2009), tais como antraquinonas e fenantrolina.

A **Figura 75** mostra os espectros de emissão de fluorescência do complexo **11**, em diferentes solventes. Quando excitado, **11** exibe uma banda de emissão referente à transição $\pi \rightarrow \pi^*$, característico de ligantes aromáticos. Essa banda, comprimento de onda máximo de emissão em $\lambda = 589$ nm em DMSO, é sensível à variação do solvente. O ombro, comprimento de onda máximo de emissão em $\lambda = 608$ nm em DMSO, foi atribuído à transferência de carga do metal para o ligante, e é sensível a variação do solvente.

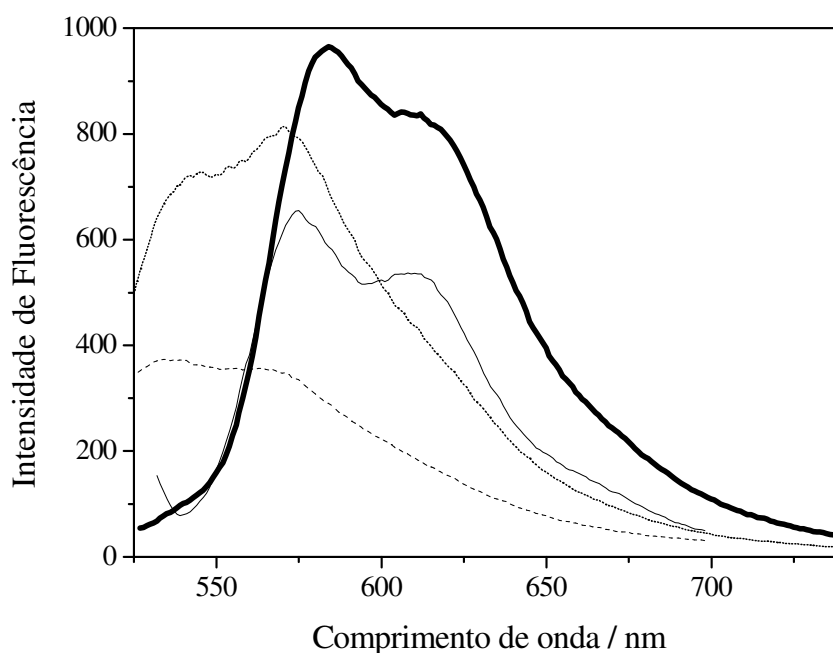
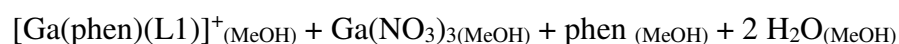
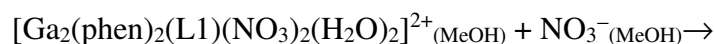


Figura 75: Espectro de emissão de fluorescência do complexo **11**, a $6,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, em (—) DMSO, $\lambda_{excitação} = 520$ nm; (—) MeOH, $\lambda_{excitação} = 520$ nm; (----) DMSO_TRIS 1:3, pH = 7,2, $\lambda_{excitação} = 490$ nm; e (· · · · ·) TRIS, pH = 7,2, $\lambda_{excitação} = 470$ nm.

9.5 ESPECTROMETRIA DE MASSAS

A **Figura 76** apresenta o espectro de massas, no modo positivo, de uma solução metanólica do complexo **11**. Fragmento do espectro, bem como a distribuição isotópica simulada para o principal pico, compatível com a abundância isotópica do gálio é mostrado no **Anexo 2, Figura A23**.

De acordo com a proposta de estrutura apresentada, a massa para a unidade estrutural mais abundante de **11** é 1094,03 u. Esta massa subtraída de dois íons NO_3^- , contra-íons do complexo, e das moléculas de água de solvatação resulta em 898,01 u para o cátion bivalente $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$. Entretanto, nenhum pico $m/z = 449,01$ foi encontrado. Uma proposta plausível é a fragmentação do complexo, nas condições do experimento, conforme representado por



Isso levaria a um pico $m/z = 486,01$. De fato, a análise do espectro de **11** revela a existência de um pico $m/z = 486,01$ que apresenta boa correlação com a distribuição isotópica característica de $^{69}\text{Ga}/^{71}\text{Ga}$ e com as massas calculadas com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis (**Figura A23**).

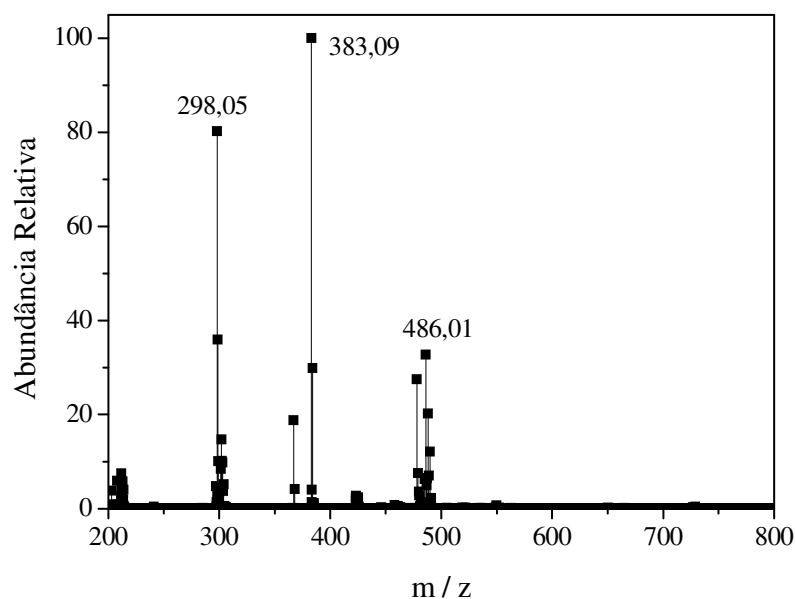


Figura 76: Espectro ESI(+)-MS do complexo **11**, $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, em MeOH.

Os picos $m/z = 298,05$ e $383,09$, também encontrados no espectro de **11**, não foram compatíveis com a distribuição isotópica característica de $^{69}\text{Ga}/^{71}\text{Ga}$, e, portanto, foram atribuídos à fragmentação do ligante ou à formação de adutos com solvente.

9.6 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Soluções, em DMSO d_6 , do complexo **11** também foram estudadas por RMN mono e bidimensional COSY de ^1H , RMN de ^{13}C e DEPT135 e RMN bidimensional HSQC de ^1H – ^{13}C . As **Figuras 77 a 81** apresentam os espectros obtidos. Os espectros monodimensionais de RMN de ^1H e ^{13}C dos ligantes são mostrados no **Anexo 7 (Figuras A38–A41)**.

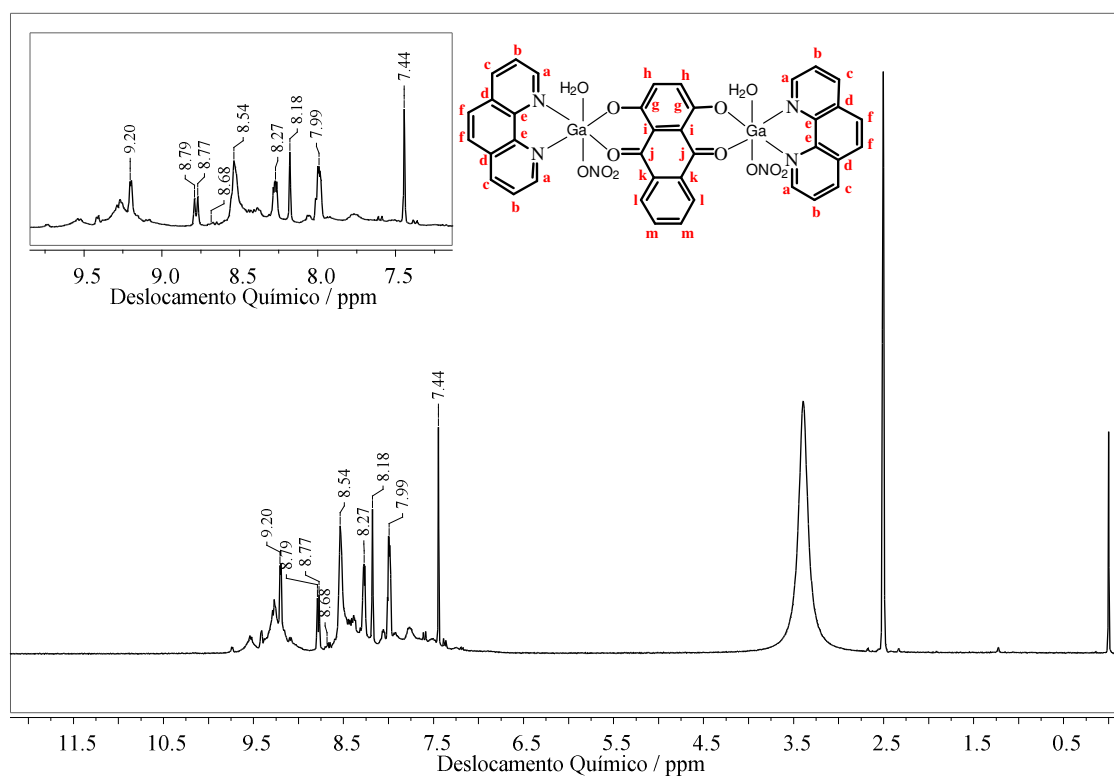


Figura 77: Espectro de RMN de ^1H de **11**, $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$, em DMSO d_6 .

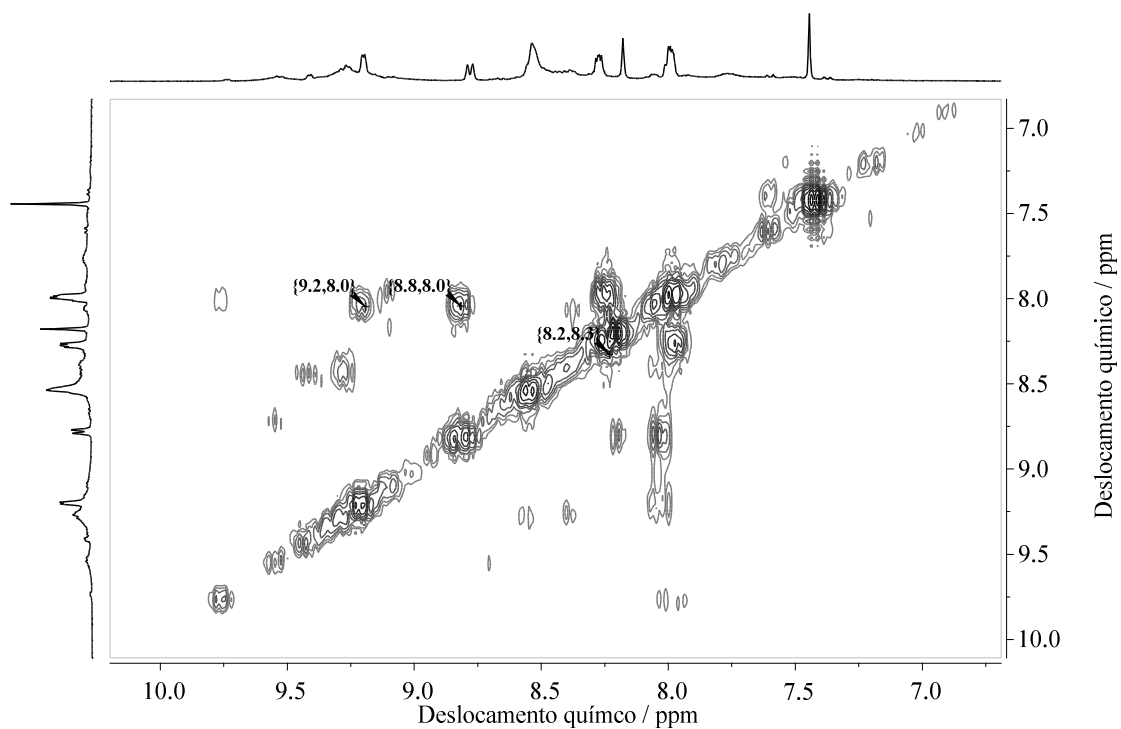


Figura 78: Mapa de contorno COSY de **11**, $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, em $\text{DMSO } d_6$.

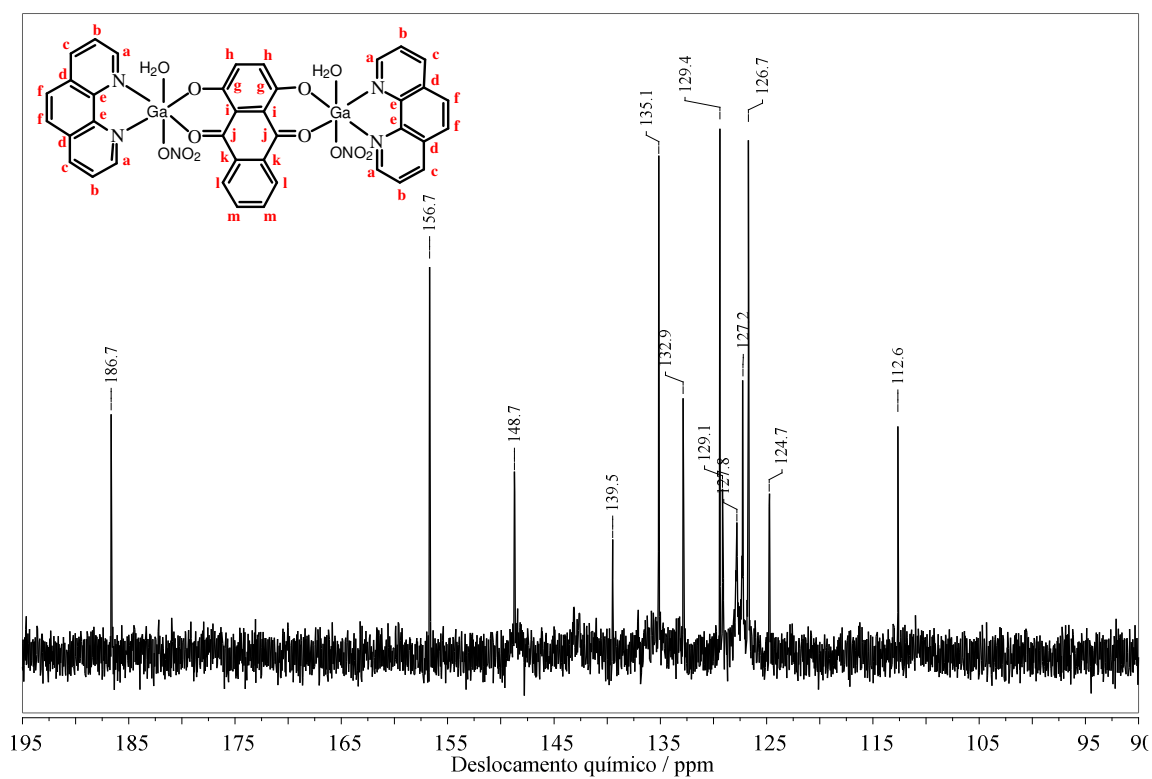


Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C de **11**, $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, em $\text{DMSO } d_6$

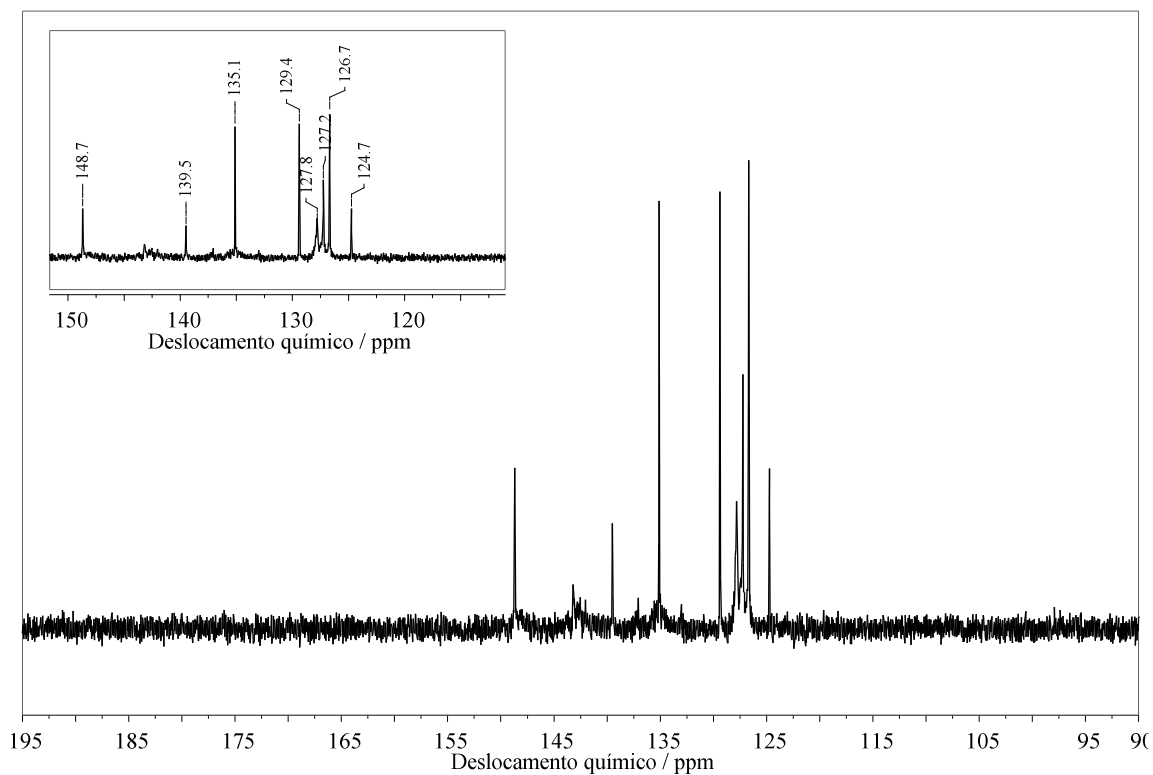


Figura 80: Espectro de RMN DEPT135 de **11**, $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, em $\text{DMSO } d_6$

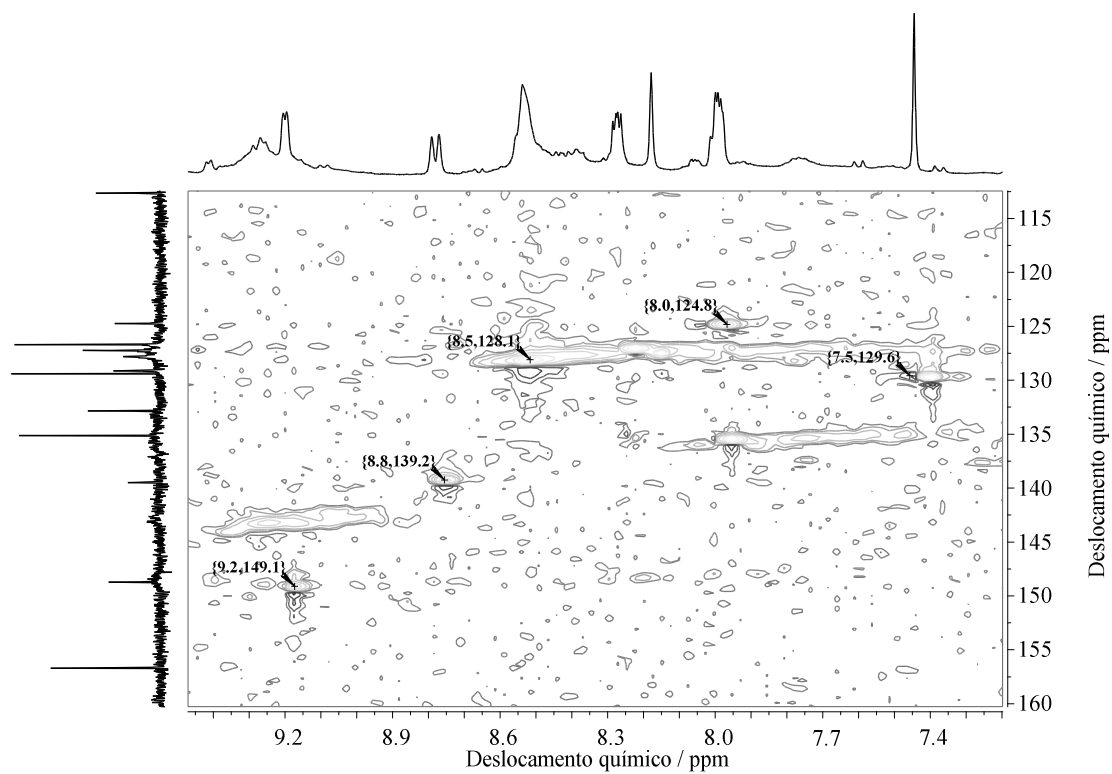


Figura 81: Mapa de contorno HSQC de **11**, $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, em $\text{DMSO } d_6$.

A **Figura 82** apresenta a estrutura dos ligantes livres e do complexo **11** com a identificação, por letras genéricas em vermelho, de cada um dos átomos de carbonos/hidrogênio e a **Tabela 20**, os deslocamentos químicos observados para os hidrogênios/carbonos dos ligantes livres, **phen** e **H₂L1**, e do complexo **11**.

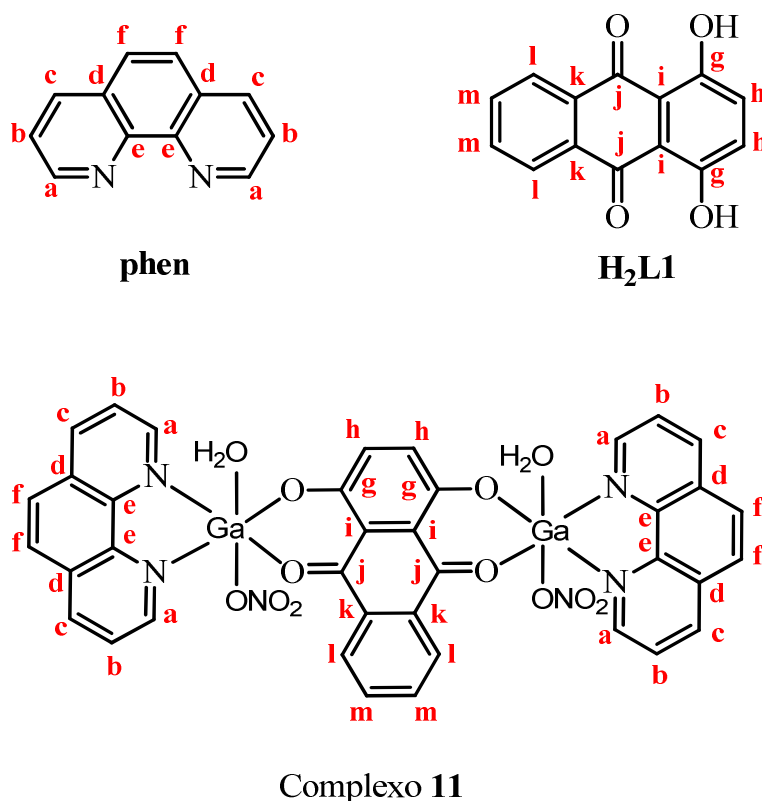


Figura 82: Estrutura dos ligantes livres, **phen** e **H₂L1**, e do complexo **11** com a identificação* de cada um dos átomos de C/H

* Os átomos de carbono foram identificados por letras genéricas representadas em vermelho.

Os deslocamentos químicos observados para **phen** e **H₂L1** foram atribuídos com base no banco de dados SDBS ¹H NMR SDBS n° 4917HSP-46-253 ¹³C NMR SDBS n° 4917CDS-11-202 e no simulador ACD / CNMR:D Spectrum.

A análise da **Figura 77** revela a existência de 7 sinais no espectro de RMN ¹H, dos quais 4 foram atribuídos a presença de phen e 3 a presença de L1²⁻. Como o ligante L1 está em ponte entre dois íons metálicos, apenas três sinais de hidrogênios são quimicamente distintos. A análise da **Figura 79** corrobora com a proposta do complexo dinuclear, uma vez que foram observados 13 sinais no espectro de RMN de ¹³C. As atribuições dos deslocamentos químicos para os átomos de H e C foram realizadas por

similaridade com os ligantes livres e correlações dos espectros e mapas de contorno apresentados nas **Figuras 77–81**.

Por comparação com o espectro da **phen**, o sinal de ^1H em 9,20 ppm, do complexo **11**, foi atribuído ao “**H_a**”. O mapa de contorno COSY (**Figura 78**) evidencia a correlação entre os deslocamentos em 9,20 e 7,99 ppm e, portanto, o sinal em 7,99 ppm foi atribuído ao “**H_b**”. Este, por sua vez, se correlaciona com o sinal em 8,78 ppm, que foi atribuído ao “**H_c**”. Na **Figura 78** também é possível observar a correlação entre os sinais em 8,18 e 8,27 ppm, que foram atribuídos a ^1H da quinona. Como o efeito de blindagem é mais pronunciado em “**H_m**”, o sinal em 8,18 ppm foi atribuído a ele, enquanto o sinal em 8,27 ppm, atribuído a “**H_i**”. Pela análise conjunta entre os espectros dos ligantes e de **11**, os sinais em 8,54 e 7,44 ppm foram atribuídos a “**H_f**” e “**H_h**”, respectivamente.

A correlação entre os espectros de ^{13}C e DEPT135 do complexo **11** (**Figuras 79 e 80**), e dos ligantes (**Figuras A39 e A41**), permitiu identificar os carbonos assinalados pelas letras genéricas “**d**”, “**g**”, “**i**”, “**j**” e “**k**”, uma vez que seus sinais, presentes no espectro de ^{13}C , não aparecem no espectro de RMN DEPT135. Os valores dos deslocamentos químicos são mostrados na **Tabela 20**.

A análise do mapa de contorno HSQC do composto **11** (**Figura 81**) mostra a correlação entre os sinais 9,20 e 148,7 ppm; 8,78 e 139,5 ppm; 8,54 e 127,8 ppm; 7,99 e 124,7 ppm; 7,44 e 129,4 ppm, atribuídos, portanto, aos átomos identificados pelas letras “**a**”, “**c**”, “**f**”, “**b**” e “**h**”, respectivamente. Já os deslocamentos observados para os átomos identificados por “**i**” e “**m**” foram atribuídos por comparação aos dos ligantes.

Comparando-se os valores de deslocamento químico dos ligantes livres com os do complexo ($\Delta\delta$), apesar de não haver uma variação muito grande, a coordenação do gálio acarreta diferenças em torno de 1 ppm nos carbonos da fenantrolina e em torno de 0,5 ppm nos carbonos da antraquinona.

Tabela 20: Deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C observados para os ligantes **phen** e **H₂L1** e para complexo **11**.

Identificação H / C	δ / ppm phen		δ / ppm H₂L1		Complexo 11			
	H	C	H	C	δ / ppm	$\Delta\delta$	δ / ppm	$\Delta\delta$
					H	H	C	C
a	9,10	150,4	-	-	9,20	+0,10	148,7	-1,7
b	7,76	123,8	-	-	7,99	+0,23	124,7	+0,9
c	8,47	136,7	-	-	8,78	+0,31	139,5	+2,8
d	-	128,9	-	-	-	-	129,1	+0,2
e	-	145,9	-	-	-	-		
f	7,96	127,1	-	-	8,54	+0,58	127,8	+0,7
g	-	-	-	157,2	-	-	156,7	-0,5
h	-	-	7,42	129,8	7,44	+0,02	129,4	-0,4
i	-	-	-	113,1	-	-	112,6	-0,5
j	-	-	-	187,1	-	-	186,7	-0,4
k	-	-	-	133,4	-	-	132,9	-0,5
l	-	-	7,97	127,2	8,27	+0,30	126,7	-0,5
m	-	-	8,25	135,6	8,18	-0,07	135,1	-0,5

10 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DO COMPLEXO TERNÁRIOS DE GÁLIO(III) COM LIGANTES MISTOS

10.1 ESTUDO DA CITOTOXICIDADE DO COMPOSTO 11 NA LINHAGEM K562

Segundo os procedimentos descritos na **Seção 5.2**, a atividade citotóxica do complexo **11**, na linhagem K562, foi determinada. A **Figura 83** apresenta a curva dose-resposta, inibição do crescimento celular, %, *versus* concentração de complexo **11** administrada.

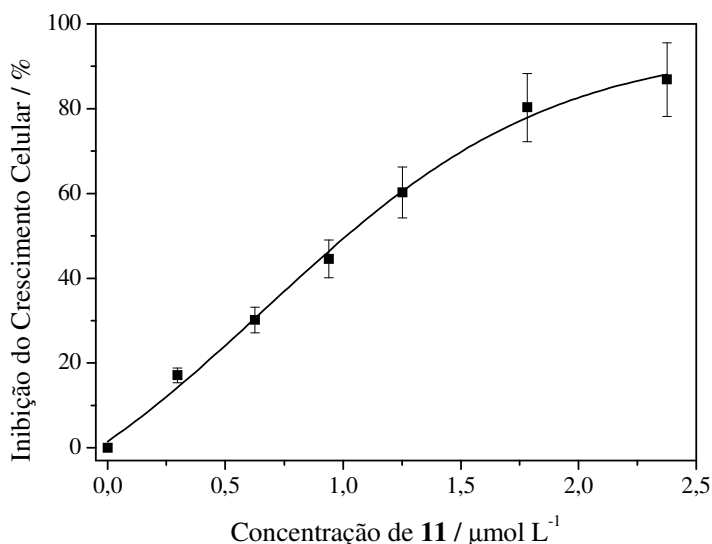


Figura 83: Curva dose-resposta do complexo **11**, $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$. O gráfico foi construído com a média de três experimentos independentes.

A curva mostra que **11** inibe o crescimento das células tumorais testadas de forma dependente da concentração. Os valores foram obtidos a partir de três experimentos independentes e apresentaram desvios de 10%. A concentração necessária para inibir o crescimento celular em 50% foi $1,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ (**Tabela 21**). Os valores de CI_{50} para **H₂L1** (**Seção 8.1**), **phen** e cisplatina, determinados nas mesmas condições experimentais, também são mostrados para efeito de comparação.

A coordenação ao íon gálio(III) aumenta a citotoxicidade em relação a **H₂L1** e **phen**, uma vez que o complexo **11** é cerca de duas vezes mais ativo do que **H₂L1** e três

vezes mais ativo do que a **phen**. Vale a pena ressaltar que o efeito de **11** é igual ao da cisplatina, antitumoral amplamente utilizado na clínica médica.

Tabela 21: Valores de CI_{50} para os ligantes livres e o complexo **11** na linhagem celular K562 com tempo de incubação de 72 horas. O valor de CI_{50} para a cisplatina também é mostrado para efeito de comparação.

Composto	$CI_{50} / \mu\text{mol L}^{-1}$
H ₂ L1	2,1 ± 0,2
phen (SILVA <i>et al.</i> , 2011)	3,17 ± 0,05
11 – [Ga ₂ (phen) ₂ (L1)(NO ₃) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂ · 4 H ₂ O	1,0 ± 0,1
cisplatina (MEDEIROS, 2011)	1,0 ± 0,1

10.2 DETERMINAÇÃO DA CONSTANTE DE LIGAÇÃO DNA–COMPLEXO 11

Em virtude da elevada citotoxicidade do complexo **11**, foi estudado, por espectroscopia na região do UV–Vis, a interação de **11** com *ct*–DNA.

O espectro da solução do complexo **11**, na região do UV–Vis, na ausência e na presença de concentrações crescentes de *ct*–DNA é mostrado na **Figura 84**. A **Tabela 22** traz a concentração de **11**, bem como a faixa de concentração de DNA utilizada no experimento.

A adição de *ct*–DNA induz a um efeito de deslocamento hipocrômico em $\lambda = 475$ nm, indicando que **11** forma complexo ternário com o DNA. Um ponto isobéptico é observado em $\lambda = 533$ nm. A força da ligação entre o complexo e *ct*–DNA pode ser estimada conforme apresentado na **Seção 8.2**. O valor da constante de ligação **11**–DNA foi $3,77 \times 10^4$. Complexos de gálio(III) capazes de interagir com o DNA, com valores de constante de ligação da ordem de 10^4 , têm sido descritos (MEDEIROS, 2011; BECKFORD *et al.*, 2016).

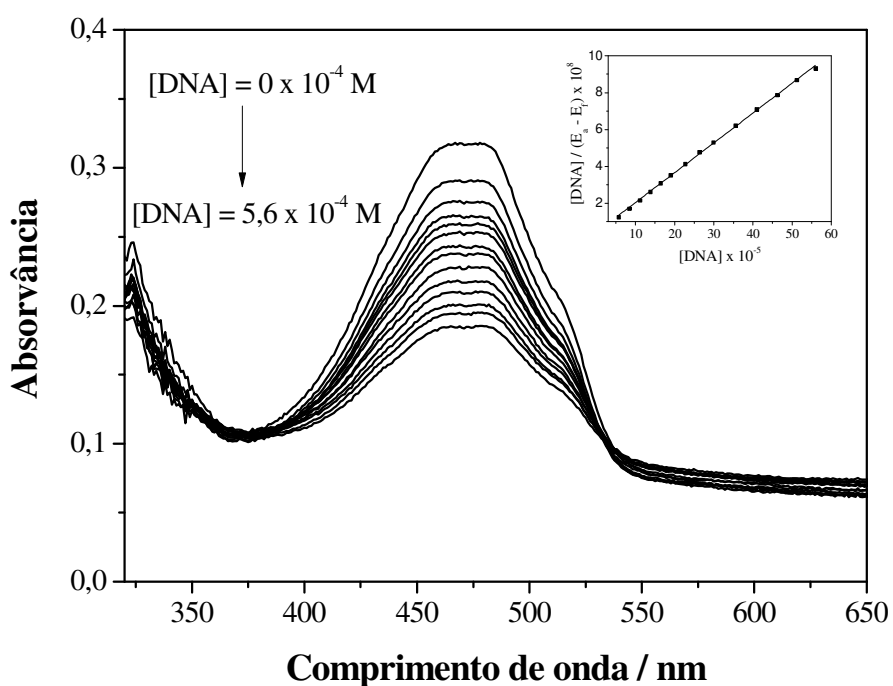


Figura 84: Espectro de absorção, na região do UV–Vis, da solução contendo $6,3 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ do complexo **11**, em tampão TRIS–HCl:DMSO, 2:1, pH = 7,2, I = 50 mmol L⁻¹ e concentrações de DNA variando de 0 a $5,6 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ – Requadro: $[DNA] / (\epsilon_a - \epsilon_f)$ versus $[DNA]$.

Tabela 22: Concentração do complexo **11** e faixa de concentração de DNA usado no estudo da interação do complexo com *ct*–DNA por espectroscopia na região do UV–Vis

Concentração de 11 / mol L ⁻¹	Faixa de concentração de <i>ct</i> –DNA / mol L ⁻¹	Valor da constante de ligação DNA– 11
$6,26 \times 10^{-5}$	$0 - 5,6 \times 10^{-4}$	$3,77 \times 10^4$

11 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DO COMPLEXO DE NIÓBIO

11.1 ESTUDO DA CITOTOXICIDADE DO COMPOSTO 12 NA LINHAGEM K562

Segundo os procedimentos descritos na **Seção 5.2**, a atividade citotóxica do complexo **12**, na linhagem K562, foi determinada. A **Figura 85** apresenta a curva dose-resposta, inibição do crescimento celular, %, *versus* concentração de complexo **12** administrada.

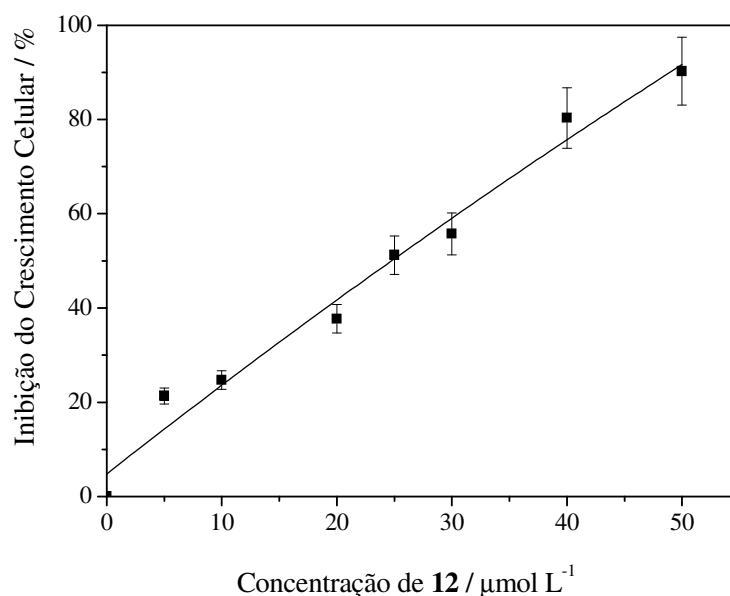


Figura 85: Curva dose-resposta do complexo **12**, $\text{NbO}_2(\text{OH})\text{O}_2^{\bullet -}$. O gráfico foi construído com a média de três experimentos independentes.

A curva mostra que **12** inibe o crescimento das células tumorais de forma dependente da concentração. Os valores foram obtidos a partir da média de três experimentos independentes e apresentaram desvios inferiores a 10%. A concentração necessária para inibir o crescimento celular em 50% foi $(25 \pm 2) \mu\text{mol L}^{-1}$. A síntese do oxohidróxido de nióbio, seguida do tratamento com H_2O_2 aumenta significativamente a

citotoxicidade do complexo, uma vez que oxalato de niobato(V) e amônio não apresentou atividade citotóxica satisfatória até $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ na linhagem celular testada.

11.2 ESTUDO DA FOTOCITOTOXICIDADE DO COMPOSTO 12 NA LINHAGEM K562

Conforme discutido na **seção 1.3**, a terapia fotodinâmica (TFD) vem ganhando espaço na terapia contra o câncer. A fotoativação de um composto, tal como ocorre com o complexo **12**, leva a produção de ERO's que iniciam uma série de eventos que desencadeiam a morte celular. A ativação seletiva de luz permite a destruição preferencial de um tecido tumoral frente aos tecidos saudáveis (HOWERTON; HEIDARY; GLAZER, 2012). Essa premissa foi a motivação para verificar o efeito fotocitotóxico de **12**. De fato, estudos envolvendo o corante orgânico azul de metileno (AM) confirmaram que o complexo **12** gera ERO's sob radiação (PEREIRA-MAIA *et al.*, 2018).

Segundo os procedimentos descritos na **Seção 5.3**, a atividade fotocitotóxica do complexo **12**, na linhagem K562, foi determinada. Os resultados mostraram que **12**, após 4 horas de incubação, inibe o crescimento das células tumorais de forma dependente da concentração (**Figura 86**). As concentrações necessárias para inibir o crescimento celular em 50% foram $6,2 \mu\text{mol L}^{-1}$, para as amostras irradiadas e $30 \mu\text{mol L}^{-1}$ para ensaios feitos no escuro. O valor de CI_{50} para **12** (**Seção 11.1**) após 72 horas de incubação também foi mostrado para efeito de comparação. A atividade citotóxica de **12** aumenta 5 vezes após a irradiação por 5 minutos. Esta maior atividade, associada à baixa toxicidade dos compostos de nióbio coloca o complexo como um candidato para a TFD. Há poucos compostos de nióbio descritos na literatura com atividade citotóxica. $K_3[Nb(Asc)(O_2)_3].4H_2O$ é moderadamente ativo em células de leucemia humana, HL60, mas não apresenta atividade citotóxica satisfatória em células de leucemia mieloide crônica (THOMADAKI *et al.*, 2011). Clusteres contendo Nb28, tal como $Na_{12}[H_{24}\{Nb_4O_6(OH)_4\}\{Nb_6P_2W_{12}O_{61}\}_4].24H_2O$, mostrou inibir o crescimento de linhagens de células de câncer de mama, MCF-7, com valores de CI_{50} de $5,21 \mu\text{mol L}^{-1}$, após 48 h de incubação (ZHANG, D. *et al.*, 2014).

A fotocitotoxicidade do complexo **12** também foi avaliada frente ao AM. Esse estudo foi baseado na capacidade de interação AM-**12** e na premissa do azul de metileno, um corante que ao ser ativado com laser vermelho é ativo contra muitos tipos de tumores, ser um agente fotosensibilizador usado na TFD (TARDIVO *et al.*, 2005; GONTIJO *et al.*, 2017).

Inicialmente foi verificado que a exposição à luz UV-A, em 365 nm e 610 $\mu\text{W cm}^{-2}$, não afeta a atividade citotóxica do AM, na linhagem K562, uma vez que os valores de CI_{50} das amostras irradiadas e sem irradiar são equivalentes (**Tabela 23**). Então, conforme procedimentos descritos na **Seção 5.3**, a fotocitotoxicidade do AM, na linhagem K562, foi avaliada na presença de 6,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de **12**. Foi verificado que o AM tem seu efeito duplicado na presença do complexo (**Tabela 23**). Estes resultados indicam que **12** é um promissor candidato na TFD, sozinho ou combinado com outros agentes sensibilizadores tais como o corante azul de metileno.

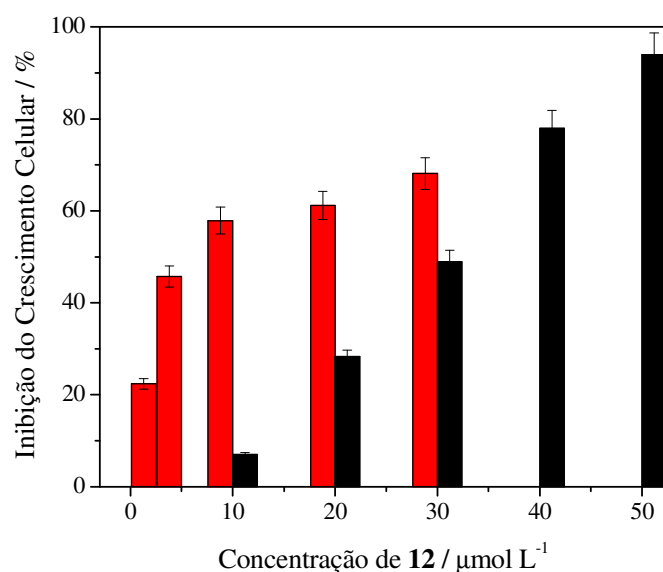


Figura 86: Efeito fotocitotóxico do complexo **12**, $\text{NbO}_2(\text{OH})\text{O}_2^{\bullet -}$, após 4 horas de incubação, na ausência e na presença de concentrações crescentes de **12**, (barras pretas) sem exposição à radiação e, (barras vermelhas) após 5 minutos de exposição à radiação UV-A. Os gráficos foram construídos com a média de três experimentos independentes.

Tabela 23: Valores de CI_{50} para o complexo **12**, **AM**, e **12 + AM**, na linhagem celular K562 com tempo de incubação de 4 horas, fotoirradiada e sem irradiação. O valor de CI_{50} para **12** após 72 horas de incubação, na mesma linhagem celular, também foi mostrado para efeito de comparação.

Composto	Condição Experimental	$CI_{50} / \mu\text{mol L}^{-1}$
12 – $\text{NbO}_2(\text{OH})\text{O}_2^{\bullet-}$	4 h de incubação - Fotoirradiada	$6,2 \pm 0,4$
	4 h de incubação – Teste controle	30 ± 2
	72 h de incubação	25 ± 2
AM	4 h de incubação - Fotoirradiada	$7,0 \pm 0,5$
	4 h de incubação – Teste controle	$7,3 \pm 0,4$
12 + AM	4 h de incubação - Fotoirradiada	$3,0 \pm 0,1$
	4 h de incubação – Teste controle	$6,3 \pm 0,3$

12 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados 11 complexos metálicos, sendo 10 contendo o íon cobre(II) e 1 contendo o íon gálio(III). Os complexos sintetizados e um peroxocomplexo de nióbio(V) foram estudados quanto às suas atividades citotóxicas.

Dois complexos de cobre(II) contendo uma antraquinona, H_2L1 ou $HL2$, $[Cu(HL1)_2]$ (**1**) e $[Cu(L2)_2(H_2O)_2]$ (**5**), foram caracterizados por análise elementar, medidas condutimétricas e espectroscopia vibracional. As sínteses de **1** e **5** objetivaram a determinação de suas atividades citotóxicas para comparação com as atividades dos complexos inéditos de cobre(II).

Seis complexos ternários de cobre(II) contendo uma antraquinona (H_2L1 ou $HL2$) e um ligante heterocíclico α,α -diimina (phen ou bpy ou dmp), $[Cu_2(phen)_2(L1)(ClO_4)_2]$ (**2**); $[Cu_2(bpy)_2(L1)(ClO_4)_2(H_2O)_2]$ (**3**); $[Cu_2(dmp)_2(L1)(ClO_4)_2(H_2O)_2]$ (**4**); $[Cu(phen)(L2)](ClO_4)$ (**6**); $[Cu(bpy)(L2)(H_2O)](ClO_4)$ (**7**); e $[Cu(dmp)(L2)](ClO_4)$ (**8**), foram caracterizados por análise elementar, medidas condutimétricas, espectroscopia vibracional, espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis, RPE e ESI-MS. As diferentes técnicas de caracterização apresentaram boa correlação entre si corroborando para as estruturas propostas. Um complexo similar ao **2**, $[Cu_2(phen)_2(L1)(dmsO)_2](PF_6)_2$ (**2.1**) e **6** tiveram suas estruturas determinadas difração de raios X de monocristais.

Os complexos **2**, **3** e **4** são dinucleares, como o ligante desprotonado, $L1^{2-}$, em ponte. As medidas de RPE evidenciaram acoplamento entre os centros de cobre(II) em fase sólida. Já os complexos **6**, **7** e **8** são mononucleares.

As medidas de difração de raios X mostraram que **2.1** e **6** apresentam o íon metálico com geometria piramidal quadrática distorcida, onde os ligantes bidentados ocupam o plano basal. A pentacoordenação do íon metálico se completa por uma ligação na posição axial ao oxigênio, seja de uma molécula de DMSO em **2.1**, seja por outra antraquinona ($L2^-$) em **6**. Embora **2** e **2.1** sejam ligeiramente diferentes, acredita-se que os cátions dos dois complexos tenham mesma geometria, apenas com a substituição do íon ClO_4^- , da posição axial de **2**, por DMSO em **2.1**. Acredita-se que essa modificação seja pouco importante em soluções dos complexos, uma vez que as medidas condutimétricas e ESI(+)-MS mostraram que ClO_4^- não se encontra coordenado em

solução. O complexo **6** apresenta-se como um dímero em fase sólida. A correlação entre as técnicas de caracterização utilizadas indica que, em solução, **6** se apresenta como monômero. Medidas condutimétricas evidenciam tratar de um eletrólito 1:1, além disso, o pico do espectro ESI(+)-MS é compatível com $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L}2)]^+$.

Na estrutura proposta para **8** foi considerado que o íon metálico encontra-se pentacoordenado com o oxigênio de outro $\text{L}2^-$ na posição axial do cobre(II), similarmente ao observado para **6**. Já nas estruturas propostas para **3**, **4** e **7** foi considerado que cobre(II) apresenta geometria octaédrica distorcida, com os ligantes bidentados nas posições equatoriais. ClO_4^- e H_2O completam a coordenação do íon metálico em **3** e **4**, enquanto o oxigênio, de outro $\text{L}2^-$, e H_2O completam de **7**. De fato, medidas de RPE indicam tratar de complexos octaédricos em fase sólida.

A presença dos complexos em solução foi evidenciada por ESI-MS, espectroscopia na região do UV-Vis e medidas de RPE em solução de DMSO. Nos espectros ESI(+)-MS, os principais sinais foram atribuídos a $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L}1)]^{2+}$; $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L}1)]^{2+}$; $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L}1)]^{2+}$; $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L}2)]^+$; $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L}2)]^+$; $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L}2)]^+$ para **2**, **3**, **4**, **6**, **7** e **8**, respectivamente. As bandas de absorção de maior intensidade na região do UV-Vis, referentes aos ligantes livres, foram encontradas deslocadas nos espectros dos complexos e, para os compostos dinucleares, um ombro na banda principal foi atribuído a transferência de carga do ligante para o íon metálico.

Dois complexos mistos de cobre(II) contendo aap e phen ou bpy, identificados por **9**, $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{phen})(\text{ClO}_4)_2]$, e **10**, $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{bpy})(\text{ClO}_4)_2]$, também foram sintetizados e caracterizados por análise elementar, medidas condutimétricas, espectroscopia vibracional, espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis, RPE e ESI-MS. A correlação entre os resultados encontrados permitiu propor que a geometria para o cobre(II) é octaédrica com os ligantes bidentados nas posições equatoriais e os íons ClO_4^- nas posições axiais. A coordenação aap-Cu^{II} ocorre com formação de um anel de 5 membros envolvendo o oxigênio e o nitrogênio externos aos anéis do ligante. A existência dos complexos em solução foi evidenciada por ESI-MS e espectroscopia na região do UV-Vis. Os espectros ESI(+)-MS apresentaram sinais principais compatíveis com $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{phen})(\text{ClO}_4)]^+$ e $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{bpy})(\text{ClO}_4)]^+$ para **9** e **10**, respectivamente. Os espectros de absorvância *versus* comprimento de onda, na região do UV-Vis mostraram

um deslocamento batocrômico nas bandas dos complexos em relação aos ligantes livres, além de uma banda, próximo de 700 nm, atribuída a transições d–d.

Todos os complexos de cobre(II) sintetizados são citotóxicos para células de leucemia mieloide crônica, K562, com valores de CI_{50} de 1,0; 1,13; 10,0; 0,078; 0,945; 1,84; 12,7; 0,099; 1,8 e 26 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para os complexos **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9** e **10**, respectivamente, após incubação das células por 72 horas. A coordenação ao íon metálico aumenta a atividade citotóxica dos ligantes livres. Os complexos **4** e **8**, que apresentam **dmp** como um dos ligantes, foram os mais ativos, com valores de CI_{50} cerca de 10 vezes menores em relação à cisplatina ($CI_{50} = 1,0 \mu\text{mol L}^{-1}$, na mesma linhagem celular), antitumoral amplamente utilizado na clínica médica. Os complexos **1**, **2**, **5**, **6** e **8** apresentaram valores de citotoxicidade próximos à cisplatina. Os complexos contendo bpy, **3**, **7** e **10**, se mostraram menos ativos, entretanto, seus valores de CI_{50} são da mesma ordem de grandeza da carboplatina, antitumoral, a base de platina, também utilizado na clínica médica.

Os complexos inéditos de cobre(II) são capazes de interagir com *ct*-DNA e apresentam constantes de afinidade DNA-complexo da ordem de 10^4 . O efeito dos complexos **2**, **3**, **4**, **6**, **7** e **8** na intercalação ao DNA também foi verificado utilizando Eb como sonda fluorescente. Todos os complexos testados são capazes de substituir o Eb na intercalação ao DNA, com valores de constantes de afinidade aparente DNA-complexo da ordem 10^7 – 10^5 .

A habilidade dos complexos **2**, **3**, **4**, **6**, **9** e **10** em danificar o DNA de plasmídeo, pUC19, foi estudada por eletroforese em gel de agarose. Todos os complexos são capazes de danificar o DNA, com atividade nucleásica seguindo a ordem **2** > **4** ~ **6** ~ **9** > **10** > **3**. A adição de sequestradores de ERO's mostrou que esta atividade nucleásica ocorre via mecanismo oxidativo com geração de diferentes ERO's. A espécie $O_2^{\bullet-}$ parece ser gerada por todos os complexos, uma vez que o sequestrador tiron exerceu significativo impacto nos danos que os complexos testados causaram ao pUC19.

Os complexos **2**, **3**, **4**, **6**, **9** e **10** também foram avaliados quanto a capacidade em inibir a atividade da topoisomerase. Os resultados mostraram que **2**, **3**, **4**, **6** e **9**, mesmo a concentrações menores ou iguais a $10 \mu\text{mol L}^{-1}$, são capazes de inibir a atividade da topo. Apenas o complexo **10** se mostrou um intercalador muito fraco ao DNA, uma vez que é

necessária a adição de $50 \mu\text{mol L}^{-1}$ para converter a forma superenovelada de pCU19 em sua forma circular.

A alta atividade citotóxica, bem como a interação com alvos celulares, dos complexos mistos de cobre(II) contendo antraquinonas e ligantes *N,N*-doadores possibilitou o depósito da patente intitulada “Complexos heterolépticos de cobre(II), processo de obtenção, composições farmacêuticas e uso”, número BR 10 2018 013398 5. Um manuscrito com a síntese, caracterização e atividade biológicas destes complexos encontra-se em fase final de elaboração para submissão em periódico internacional QUALIS/CAPES.

A completa caracterização dos complexos **9** e **10**, aliada a alta citotoxicidade de **9** também possibilitou a publicação do artigo intitulado “Exploring the DNA binding, oxidative cleavage, and cytotoxic properties of new ternary copper(II) compounds containing 4-aminoantipyrine and *N,N*-heterocyclic co-ligands” no Journal Molecular Structure.

Um complexo de gálio contendo $\text{H}_2\text{L1}$ e phen, identificado por **11**, também foi sintetizado e caracterizado por análise elementar, medidas condutimétricas, espectroscopia vibracional, espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis e de fluorescência, ESI-MS e RMN. A correlação entre as técnicas indicou tratar-se de $[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$. Pela análise do espectro de IV, na região de $4000\text{--}400 \text{ cm}^{-1}$, de **11**, foi possível atribuir o deslocamento das principais bandas de ambos os ligantes, evidenciando sua presença em fase sólida. O espectro ESI(+)-MS mostrou um sinal principal atribuído a $[\text{Ga}(\text{phen})(\text{L1})]^+$, indicando que nas condições do experimento, **11** sofre cisão para formar a espécie mononuclear. Entretanto, a análise dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C , DEPT135 e mapas de contorno COSY e HSQC apresentaram quantidades de sinais compatíveis com a estrutura proposta para o complexo dinuclear. As bandas de absorção de maior intensidade, na região do UV-Vis, referentes aos ligantes livres, sofreram deslocamento batocrômico no espectro do complexo, além do surgimento de nova banda, atribuída a transferência de carga do ligante para o íon metálico. **11** é fluorescente e a intensidade da fluorescência é afetada pela natureza do solvente. O complexo **11** é ativo contra células de leucemia mieloide crônica, linhagem K562, com valor de CI_{50} de $1,0 \mu\text{mol L}^{-1}$, mesmo valor encontrado para a cisplatina, na mesma

linhagem tumoral. **11** é capaz de interagir com o DNA, com constante de afinidade $3,77 \times 10^4$.

Peroxocomplexos, tais como o complexo **12**, destacam-se pelo fato de a síntese ocorrer em condições brandas, apresentarem alta solubilidade em água e atividade relativamente baixa na ausência de luz. **12** apresentou atividade citotóxica cerca de cinco vezes maior ao ser irradiado, com valor de CI_{50} igual a $6,2 \mu\text{mol L}^{-1}$. Sua fotoativação, que foi comprovada por espectroscopia na região do UV-Vis, pode ser justificada pelo tratamento de $\text{NbO}_2(\text{OH})$ com H_2O_2 . A presença de $6,5 \mu\text{mol L}^{-1}$ do complexo **12** duplica o efeito fotocitotóxico do azul de metileno, um agente sensibilizador utilizado na TFD. **12** se mostrou, portanto, um promissor candidato na TFD, sozinho ou combinado com outros agentes sensibilizadores. Vale ressaltar ainda, que são raras as descrições na literatura de complexos de nióbio com atividade citotóxica e, até a publicação do artigo “Peroxonioobium Inhibits Leukemia Cell Growth” no RSC Advances, o qual descreve os resultados obtidos para o complexo **12**, nenhum outro complexo de nióbio fotocitotóxico havia sido descrito.

Acredita-se que a conclusão de um trabalho de doutorado é certamente um marco na vida acadêmica. Entretanto, este marco não finda a produção acadêmica da tese. Nesse contexto, pretende-se, como perspectivas complementares ao trabalho, a verificação da atividade dos complexos de cobre(II) em células saudáveis além do estudo da interação destes complexos com outros alvos biológicos. Considerando a fluorescência exibida pelo complexo **11**, pretende-se verificar sua possível utilização como marcador biológico. Espera-se sintetizar e caracterizar outros complexos metálicos de gálio(III) com antraquinonas e ligantes *N,N*-doadores, verificar suas atividades citotóxicas além de suas interações com alvos biológicos específicos. Considerando ainda a atividade do peroxocomplexo de nióbio(V), pretende-se estreitar a parceria estabelecida com o Prof Luiz C. A. Oliveira objetivando não apenas estudar a interação de **12** com outros alvos celulares como também estudar a atividade antitumoral de outros complexos de nióbio.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDISON, A. W.; RAO, T. N.; REEDIJK, J.; VAN RIJIN, J.; VERSCHOOR, G. C. Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen–sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. *Dalton Transactions*, n. 7, p. 1349–1356, 1984.

AGADJANIAN, H.; MA, J.; RENTSENDORJ, A.; VALLURIPALLI, V.; HWANG, J. Y.; MAHAMMED, A.; FARKAS, D. L.; GRAY, H. B.; GROSS, Z.; MEDINA-KAUWE, L. K. Tumor detection and elimination by a targeted gallium corrole. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 106, p. 6105–10, 2009.

ALEMÓN-MEDINA, R.; BRENA-VALLE, M.; MUNOZ-SÁNCHEZ, J. L.; GRACIA-MORA, M. I.; RUIZ-AZUARA, L. Induction of oxidative damage by copper-based antineoplastic drugs (Casiopeínas®). *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, v. 60, n. 2, p. 219–228, 2007.

ALLISON, R. R.; MOGHISSI, K. Oncologic photodynamic therapy: Clinical strategies that modulate mechanisms of action. *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, v. 10, n. 4, p. 331–341, 2013.

ALTOMARE, A.; BURLA, M. C.; CAMALLI, M.; CASCARANO, G. L.; GIACOVAZZO, C.; GUAGLIARDI, A.; MOLITERNI, A. G. G.; POLIDORI, G.; SPAGNA, R. SIR97: a new tool for crystal structure determination and refinement. *Journal of Applied Crystallography*, v. 32, p. 115–119, 1999.

ANJOMSHOA, M.; HADADZADEH, H.; TORKZADEH-MAHANI, M.; FATEMI, S. J.; ADELI-SARDOU, M.; RUDBARI D, H. A.; NARDO, V. M. A mononuclear Cu(II) complex with 5,6-diphenyl-3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazine: Synthesis, crystal structure, DNA- and BSA-binding, molecular modeling, and anticancer activity against MCF-7, A-549, and HT-29 cell lines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 96, p. 66–82, 2015.

ANTUNES, L. M. G.; BIANCHI, M. D. L. P. Antioxidantes da dieta como inibidores da nefrotoxicidade induzida pelo antitumoral cisplatina. *Revista de Nutricao*, v. 17, n. 1, p. 89–96, 2004.

AZUARA, LENA R.; CORTES, V. *Process to Obtain New Mixed Copper Aminoactidate Complexes from Phenylate phenathrolines to be Used as Anticancerigenic Agents*. United States Patent, US005107005A, 1992.

BARRA, C. V.; NETTO, A. V. G. Interações entre Complexos Antitumorais e o DNA e suas Ferramentas de Análise: um Enfoque nos Metalintercaladores. *Revista Virtual de Química*, v. 7, n. 6, p. 1998–2016, 2015.

BASU, A.; TEICHER, B. A.; LAZO, J. S. Involvement of protein kinase C in phorbol ester-induced sensitization of HeLa cells to cis-diamminedichloroplatinum(II). *Journal of Biological Chemistry*, v. 265, n. 15, p. 8451–8457, 1990.

BECKFORD, F. A.; BROCK, A.; GONZALEZ-SARRÍAS, A.; SEERAM, N. P. Cytotoxic gallium complexes containing thiosemicarbazones derived from 9-anthraldehyde: Molecular docking with biomolecules. *Journal of Molecular Structure*, v. 1121, p. 156–166, 2016.

BERLINER, L. J.; REUBEN, J. *EMR of Paramagnetic Molecules*. New York: Springer Science + Business Media, LLC, 1993. v. 13.

BERNSTEIN, L. R.; TANNER, T.; GODFREY, C.; NOLL, B. Chemistry and pharmacokinetics of gallium maltolate, a compound with high oral gallium bioavalilability. *Metal-Based Drugs*, v. 7, n. 1, p. 33–47, 2000.

BERNSTEIN, L. R. Mechanisms of Therapeutic Activity for Gallium. *Pharmacol. Rev.*, v. 50, n. 4, p. 665–682, 1998.

BERNSTEIN, L. R.; VAN DER HOEVEN, J. J. M.; BOER, R. O. Hepatocellular carcinoma detection by gallium scan and subsequent treatment by gallium maltolate: rationale and case study. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, v. 11, n. 6, p. 585–90, 2011.

BINKS, S. P.; DOBROTA, M. Kinetics and Mechanism of Uptake of Platinum-Based Pharmaceuticals By the Rat Small Intestine. *Biochemical Pharmacology*, v. 40, n. 6, p. 1329–1336, 1990.

BORTOLOTTI, T.; SILVA, P. P.; NEVES, A.; PEREIRA-MAIA, E. C.; TEREZI, H. Photoinduced DNA Cleavage Promoted by Two Copper(II) Complexes of Tetracyclines and 1,10-Phenanthroline. *Inorganic Chemistry*, n. Ii, p. 10519–10521, 2011.

BORTOLOTTI, T. SILVA-CALDEIRA, P. P.; PICH, C. T.; PEREIRA-MAIA, E. C.;

TERENZI, H. Tunable DNA cleavage activity promoted by copper(II) ternary complexes with N-donor heterocyclic ligands. *Chem. Commun.*, v. 52, n. 44, p. 7130–7133, 2016.

BRABEC, V.; KASPARKOVA, J. Molecular aspects of resistance to antitumor platinum drugs. *Drug Resistance Updates*, v. 5, n. 3–4, p. 147–161, 2002.

BRATERMAN, P. S.; SONG, J. I.; PEACOCK, R. D. Electronic Absorption Spectra of the Iron(II) Complexes of 2,2'-bipyridine, 2,2'-bipyrimidine, 1,10-Phenanthroline, and 2,2':6',2''-Terpyridine and Their Reduction Products. *Inorg. Chem.*, v. 31, p. 555–559, 1992.

BRUKER. *APEX 2, SAINT & SADABS*. . [S.l.]: Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA. , 2009

BURKITT, M. J.; MASON, R. P. Direct evidence for in vivo hydroxyl-radical generation in experimental iron overload: an ESR spin-trapping investigation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 88, n. 19, p. 8440–8444, 1991.

CAI, L.; YU, C.; BA, L.; LIU, Q.; QIAN, Y.; YANG, B.; GAO, C. Anticancer platinum-based complexes with non-classical structures. *Applied Organometallic Chemistry*, n. November 2017, p. 1–17, 2018.

CHAMPOUX, J. J. DNA TOPOISOMERASES: Structure, Function, and Mechanism. *Annu. Rev. Biochem*, n. 70, p. 369–413, 2001.

CHEN, CHI-HONG B; MILNE, LISA; LANDGRAF, RALF; PERRIN, DAVID M; SIGMAN, D. S. Artificial Nucleases. *ChemBioChem*, v. 2, p. 735–740, 2001.

CHEN, Z-F.; TAN, M-X.; LIU, L-M.; LIU, Y-C.; WANG, H-S.; YANG, B.; PENG, Y.; LIU, H-G.; LIANG, H.; ORVIG, C. Cytotoxicity of the traditional chinese medicine (TCM) plumbagin in its copper chemistry. *Dalton Transactions*, n. 48, p. 10824, 2009.

CHIKIRA, M.; TOMIZAWA, Y.; FUKITA, D.; SUGIZAKI, T.; SUGAWARA, N.; YAMAZAKI, T.; SASANO, A.; SHINDO, H.; PALANIANDAVAR, M.; ANTHOLINE, W. E. DNA-fiber EPR study of the orientation of Cu(II) complexes of 1, 10-phenanthroline and its derivatives bound to DNA: mono(phenanthroline)-copper(II) and its ternary complexes with amino acids. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 89, p. 163–173, 2002.

CHITAMBAR, C. R.; PURPI, D. P.; WOODLIFF, J.; YANG, M.; WERELEY, J.

Development of gallium compounds for treatment of lymphoma: gallium maltolate, a novel hydroxypyrrone gallium compound, induces apoptosis and circumvents lymphoma cell resistance to gallium nitrate. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, v. 322, n. 3, p. 1228–1236, 2007.

CHITAMBAR, C. R.; MATTHAEUS, W. G.; ANTHOLINE, W. E.; GRAFF, K.; O'BRIEN, W. Inhibition of Leukemic HL60 Cell Growth by Transferrin-Gallium: Effects on Ribonucleotide Reductase and Demonstration of Drug Synergy with Hydroxyurea. *Blood*, v. 72, n. 6, p. 1930–1936, 1988.

CHITAMBAR, C. 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, C. R. The therapeutic potential of iron-targeting gallium compounds in human disease: From basic research to clinical application. *Pharmacological Research*, v. 115, p. 56–64, 2017.

CHITAMBAR, C. R.; ZIVKOVIC, Z. Uptake of Gallium-67 by Human Leukemic Cells: Demonstration of Transferrin Receptor-dependent and Transferrin-independent Mechanisms. *Cancer Research*, v. 47, n. 15, p. 3929–3934, 1987.

CHUMAKOV, Y. M.; TSAPKOV, V. I.; JEANNEAU, E.; BAIRAC, N. N.; BOCELLI, G.; POIRIER, D.; ROY, J.; GULEA, A. P. Crystal structures of copper(II) chloride, copper(II) bromide, and copper(II) nitrate complexes with pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone. *Crystallography Reports*, v. 53, n. 5, p. 786–792, 2008.

CICHEWICZ, R. H.; ZHANG, Y.; SEERAM, N. P.; NAIR, M. G. Inhibition of human tumor cell proliferation by novel anthraquinones from daylilies. *Life Sciences*, v. 74, n. 14, p. 1791–1799, 2004.

CLINICALTRIALS.GOV. Elesclomol Sodium and Paclitaxel in Treating Patients With Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer , Fallopian Tube Cancer , or Primary Peritoneal Cancer. *Elesclomol Sodium and Paclitaxel in Treating Patients With Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer , Fallopian Tube Cancer , or Primary Peritoneal Cancer*, 2017.

COLLERY, P.; KEPPLER, B.; MADOULET, C.; DESOIZE, B. Gallium in cancer treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 42, n. 3, p. 283–296, 2002.

COMELLA, P.; CASARETTI, R.; SANDOMENICO, C.; AVALLONE, A.; FRANCO, L. Role of oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v. 5, p. 229–238, 2009.

CONTE, G. *Síntese e Caracterização de Materias Funcionais Contendo Tiadiazol: Materiais Mesomórficos e Complexos de Lantanídeos*. 2009. Universidade Federal de Santa Catarina, 2009.

CRYSTALS PRO 1.171.38.43. *Rigaku Oxford Diffraction*. 2015.

CUTTS, S. M.; NUDELMAN, A.; REPHAELI, A.; PHILLIPS, D. The power and potential of doxorubicin-DNA adducts. *IUBMB Life*, v. 57, n. 2, p. 73–81, 2005.

DAS, P.; JAIN, C. K.; DEY, S. K.; SAHA, R.; CHOWDHURY, A. D.; ROYCHOUDHURY, S.; KUMAR, S.; MAJUMDER, H. K.; DAS, S. Synthesis, crystal structure, DNA interaction and in vitro anticancer activity of a Cu(II) complex of purpurin: dual poison for human DNA topoisomerase I and II. *RSC Adv.*, v. 4, n. 103, p. 59344–59357, 2014.

DE MELO, A. C. C.; SANTANA, J. M. P.; NUNES, K. J. R.; MARQUES, M. A.; OLIVEIRA, G. A. P.; MORAES, A. H.; PEREIRA-MAIA, E. C. Interactions of ruthenium(II) compounds with sulfasalazine and N,N'-heterocyclic ligands with proteins. *Inorganica Chimica Acta*, v. 467, p. 385–390, 2017.

DE VIZCAYA-RUIZ, A.; RIVERO-MÜLLER, A.; RUIZ-RAMIREZ, L.; HOWARTH, J. A.; DOBROTA, M. Hematotoxicity response in rats by the novel copper-based anticancer agent: Casiopeina II. *Toxicology*, v. 194, n. 1–2, p. 103–113, 2003.

DENOYER, D.; MASALDAN, S.; LA FONTAINE, S.; CATER, M. A. Targeting copper in cancer therapy: “Copper That Cancer”. *Metallomics*, v. 7, n. 11, p. 1459–1476, 2015.

DO COUTO ALMEIDA, J.; MARZANO, I. M.; PIVATTO, M.; LOPES, N. P.; FERREIRA, A. M. C.; PAVAN, F. R.; SILVA, I. C.; PEREIRA-MAIA, E. C.; POELHSITZ, V.; GUERRA, W. Synthesis, cytotoxic and antitubercular activities of copper(II) complexes with heterocyclic bases and 3-hydroxypicolinic acid. *Inorganica Chimica Acta*, v. 446, p. 87–92, 2016.

DOLOMANOV, O. V.; BOURHIS, L. J.; GILDEA, R. J.; HOWARD, J. A. K.; PUSCHMANN, H. *OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program*. *J. Appl. Cryst.*, 2009

DUNTON, C. J. Management of Treatment-Related Toxicity in Advanced Ovarian Cancer. *The Oncologist*, v. 7, n. suppl 5, p. 11–19, 2002.

DUTTA, P. K.; HUTT, J. A. Infrared and resonance Raman spectroscopic studies of 1-hydroxy-9,10-anthraquinone and its metal complexes. *Journal of Raman Spectroscopy*, v. 18, n. 5, p. 339–344, 1987.

EDWARDS, C. L.; HAYES, R. L. Tumor Scanning with ^{67}Ga Citrate. *J Nucl. Med.*, v. 10, p. 103–105, 1969.

ELLAHIOUI, Y.; PRASHAR, S.; GÓMEZ-RUIZ, S. Anticancer Applications and Recent Investigations of Metallodrugs Based on Gallium, Tin and Titanium. *Inorganics*, v. 5, n. 1, p. 4, 2017.

ENYEDY, É. A.; DÖMÖTÖR, O.; VARGA, E.; KISS, T.; TRONDL, R.; HARTINGER, C. G.; KEPPLER, B. Comparative solution equilibrium studies of anticancer gallium(III) complexes of 8-hydroxyquinoline and hydroxy(thio)pyrone ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 117, p. 189–197, 2012.

FARRELL, N.; APPLETON, T. G.; QU, ROBERTS, J. D.; FONTES, A. P. S.; SKOV, K. A.; WU, P.; ZOU, Y. Effects of Geometric Isomerism and Ligand Substitution in Bifunctional Dinuclear Platinum Complexes on Binding-Properties and Conformational-Changes in DNA. *Biochemistry*, v. 34, n. 47, p. 15480–15486, 1995.

FERREIRA, B. J. M. L.; BRANDÃO, P.; MEIRELES, M.; MARTEL, F.; CORREIA-BRANCO, A.; FERNANDES, D. M.; SANTOS, T.M.; FÉLIX, V. Synthesis, structural characterization, cytotoxic properties and DNA binding of a dinuclear copper(II) complex. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 161, p. 9–17, 2016.

FICHTINGER-SCHEPMAN, A. M. J.; VAN DER VEER, J. L.; HARTOG, J. H. J.; LOHMAN, P. H. M.; REEDIJK, J. Adducts of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II) with DNA: formation, identification, and quantitation *Design*, v. 24, n. Ii, p. 1161–1166, 1985.

FILHO, R. L. N. R.; RIBEIRO, E. M.; PAIXÃO, R. B. Análise do Papel do Nióbio para o Desenvolvimento do Brasil na Perspectiva da Teoria da Administração Política. *Revista Brasileira de Administração Política*, v. 7, n. 2, p. 129–148, 2014.

FOKKEMA, E.; GROEN, H. J. M.; HELDER, M. N.; DE VRIES, E. G. E.; MEIJER, C. JM216-, JM118-, and cisplatin-induced cytotoxicity in relation to platinum-DNA adduct

formation, glutathione levels and p53 status in human tumour cell lines with different sensitivities to cisplatin. *Biochemical Pharmacology*, v. 63, n. 11, p. 1989–1996, 2002.

FOTIA, C.; AVNET, S.; GRANCHI, D.; BALDINI, N. The natural compound Alizarin as an osteotropic drug for the treatment of bone tumors. *Journal of Orthopaedic Research*, v. 30, n. 9, p. 1486–1492, 2012.

FRANCO, R.; PANAYIOTIDIS, M. I.; CIDLOWSKI, J. A. Glutathione depletion is necessary for apoptosis in lymphoid cells independent of reactive oxygen species formation. *Journal of Biological Chemistry*, v. 282, n. 42, p. 30452–30465, 2007.

FU, X.; ZHANG, J-J.; LIU, D-D.; GAN, Q.; GAO, H-W; MAO, Z-W; LE, X-Y. Cu(II)-dipeptide complexes of 2-(4'-thiazolyl)benzimidazole: Synthesis , DNA oxidative damage, antioxidant and in vitro antitumor activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 143, p. 77–87, 2015.

GALANSKI, M.; JAKUPEC, M.; KEPPLER, B. Update of the Preclinical Stituation of Anticancer Platinum Complexes. Novel Design Strategies and Innovative Analytical Approaches. *Current Medicinal Chemistry*, v. 12, n. 18, p. 2075–2094, 2005.

GARCÍA-TOJAL, J.; GIL-GARCÍA, R.; FOUZ, V. I.; MADARIAGA, G.; LEZAMA, L.; GALLETERO, M. S.; BORRÁS, J.; NOLLMANN, F. I.; GARCÍA-GIRÓN, C.; ALCARAZ, R.; CAVIA-SAIZ, M.; MUÑIZ, P.; PALACIOS, Ò.; SAMPER, K. G.; ROJO, T. Revisiting the thiosemicarbazonecopper(II) reaction with glutathione. Activity against colorectal carcinoma cell lines. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 180, n. November 2017, p. 69–79, 2018.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em Cores*. 3^a Edição ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2007.

GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 7, n. 1, p. 81–122, 1971.

GEWIRTZ, D. A. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochemical Pharmacology*, v. 57, n. 98, p. 727–741, 1999.

GIORGIO, M.; TRINEI, M.; MIGLIACCIO, E.; PELICCI, P. G. Hydrogen peroxide: a metabolic by-product or a common mediator of ageing signals? *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 8, p. 722–728, 2007.

GOGOI, S. R.; SAIKIA, G.; AHMED, K.; DUARAH, R.; ISLAM, N. S. Niobium (V) peroxo α -amino acid complexes: Synthesis, stability and kinetics of inhibition of acid phosphatase activity. *Polyhedron*, v. 121, p. 142–154, 2017.

GONTIJO, S. M. L.; FELIZALI, R. C.; GUIMARÃES, P. P. G.; SANTOS, R. A. S.; SINISTERRA, R. D.; CORTÉS, M. E.; ARAÚJO, P. V. Sub-additive effects of photodynamic therapy combined with erlotinib for the treatment of epidermoid carcinoma: An in vitro study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 18, p. 252–256, 2017.

GRIVICICH, I.; REGNER, A.; DA ROCHA, A. B. Morte Celular por Apoptose. *Revista Brasileira de Cancrologia*, v. 53, n. 3, p. 335–343, 2007.

GRIZETT, A., VÁZQUEZ-AGUIRRE, A.; GARCÍA-RAMOS, J. C.; FLORES-ALAMO, M.; HERNÁNDEZ-LEMUS, E.; RUIZ-AZUARA, L.; MEJÍA, C. Copper (II) mixed chelate compounds induce apoptosis through reactive oxygen species in neuroblastoma cell line CHP-212. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 126, n. 3, p. 17–25, 2013.

GUERRA, W.; SILVA-CALDEIRA, P. P.; TERENCEI, H.; PEREIRA-MAIA, E. C. Impact of metal coordination on the antibiotic and non-antibiotic activities of tetracycline-based drugs. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 327–328, p. 188–199, 2016.

HANCOCK, C. N.; HAN, B.; DIVELBISS, R. D.; JUN, J. H.; MALHOTRA, S. V.; HOLLINGSHEAD, M. G.; NEWTON, D. A copper chelate of thiosemicarbazone NSC 689534 induces oxidative/ER stress and inhibits tumor growth in vitro and in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 50, n. 1, p. 110–121, 2011.

HARRIS, W. R.; PECORARO, V. L. Thermodynamic Binding Constants for Gallium Transferrin. *Biochemistry*, v. 22, n. 2, p. 292–299, 1983.

HASINOFF, B. B.; YADAV, A. A.; PATEL, D.; WU, X. The cytotoxicity of the anticancer drug elesclomol is due to oxidative stress indirectly mediated through its complex with Cu(II). *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 137, p. 22–30, 2014.

HAZARIKA, P.; SARMAH, S.; KALITA, D.; ISLAM, N. S. New peroxovanadium compounds containing biogenic co-ligands: synthesis , stability and effect on alkaline phosphatase activity. *Transition Met Chem*, v. 33, p. 69–77, 2008.

HEDLEY, D.; SHAMAS-DIN, A.; CHOW, S.; SANFELICE, D.; SCHUH, A. C.; BRANDWEIN, J. M.; SEFTEL, M. D.; GUPTA, V.; YEE, K. W. L.; SCHIMMER, A. A phase I study of elesclomol sodium in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, v. 57, n. 10, p. 2437–2440, 2016.

HERNÁNDEZ-GIL, J.; FERRER, S.; CASTIÑEIRAS, A.; LIU-GONZÁLEZ, M.; LLORET, F.; RIBES, Á.; ČOGA, L.; BERNECKER, A.; MAREQUE-RIVAS, J. C. Two novel ternary dicopper(II) μ -guanazole complexes with aromatic amines strongly activated by quantum dots for DNA cleavage. *Inorganic Chemistry*, v. 53, n. 1, p. 578–593, 2014.

HERZOG, T. J. Recurrent Ovarian Cancer: How Important Is It to Treat to Disease Progression? *Clinical Cancer Research*, v. 10, p. 7439–7449, 2004.

HOFHEINZ, R. D.; DITTRICH, C.; JAKUPEC, M. A.; DRESCHER, A.; JAEHDE, U.; GNEIST, M.; GRAF VON KEYSERLINGK, N.; KEPPLER, B. K. Early results from a phase I study on orally administered tris(8-quinolinolato)gallium(III) (FFC11, KP46) in patients with solid tumors--a CESAR study (Central European Society for Anticancer Drug Research--EWIV). *International Journal of Clinical Pharmacology and therapeutics*, v. 43, n. 12, p. 590–1, 2005.

HOWERTON, B. S.; HEIDARY, D. K.; GLAZER, E. C. Strained Ruthenium Complexes are Potent Light-Activated Anticancer Agents. *Journal of the American Chemical Society*, v. 134, n. 20, p. 8324–8327, 2012.

HUBSCHLE, C. B.; SHELDRIK, G. M.; DITTRICH, B. *ShelXle: a Qt graphical user interface for SHELXL*. *J. Appl. Cryst.*, 2011

INCA. *Estimativa | 2016. Incidência de Câncer no Brasil*. Disponível em: <www.inca.gov.br>. Acesso em: 20 jun. 2016.

INCA. *Estimativa | 2018 Incidência de Câncer no Brasil*. Disponível em: <www.inca.gov.br>. Acesso em: 7 mar. 2018a.

INCA. *O que é o câncer*. Disponível em: <www.inca.gov.br>. Acesso em: 7 mar. 2018b.

ISHIDA, S.; LEE, J.; THIELE, D. J.; HERSKOWITZ, I. Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 99, n. 22, p. 14298–14302, 2002.

ISMAIL, T.; ROSSOUW, D. D.; BEUKES, P.; SLABBERT, J. P.; SMITH, G. S. Synthesis, characterization and preliminary in vitro cellular uptake studies of ⁶⁷Ga(III) thiosemicarbazones. *Inorganic Chemistry Communications*, v. 33, p. 154–157, 2013.

IVY, K. D.; KAPLAN, J. H. A Re-Evaluation of the Role of hCTR1, the Human High-Affinity Copper Transporter, in Platinum-Drug Entry into Human Cells. *Molecular Pharmacology*, v. 83, n. 6, p. 1237–1246, 2013.

JAKUPEC, M. A.; KEPPLER, B. K. Gallium in cancer treatment. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 4, p. 1575–1583, 2004.

JAMIESON, E.; LIPPARD, S. Structure , Recognition , and Processing of Cisplatin – DNA Adducts. *Chem. Rev.*, v. 99, n. 9, p. 2467–2498, 1999.

JAYME, C. C.; CALORI, I. R.; TEDESCO, A. C. Spectroscopic analysis of aluminum chloride phthalocyanine in binary water/ethanol systems for the design of a new drug delivery system for photodynamic therapy cancer treatment. *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy*, v. 153, p. 178–183, 2016.

JIN, G.-Z.; JIN, H.-S.; JIN, L.-L. 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.

JODRELL, I.; EVANS, T.R.J; STEWARD, W.; CAMERON, D.; PRENDIVILLE, J.; ASCHELE, C.; NOBERASCO, C.; LIND, M.; CARMICHAEL, J.; DOBBS, N.; CAMBONI, G.; GATTI, B.; DE BRAUD, F. Phase II studies of BBR3464, a novel trinuclear platinum complex, in patients with gastric or gastro-oesophageal adenocarcinoma. *European Journal of cancer*, v. 40, n. 12, p. 1872–1877, 2004.

JOHNSTON, G. S. Clinical applications of Gallium in oncology. *International Journal of Nuclear Medicine and Biology*, v. 8, p. 249–255, 1981.

JOHNSTONE, T. C.; SUNTHARALINGAM, K.; LIPPARD, S. 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, T. C.; SUNTHARALINGAM, K.; LIPPARD, S. J. Third row transition

metals for the treatment of cancer. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*, v. 373, n. March, p. 20140185, 2015.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica*. 11 ed Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KIM, B. E.; NEVITT, T.; THIELE, D. J. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. *Nature Chemical Biology*, v. 4, n. 3, p. 176–185, 2008.

KLOPROGGE, J. T.; WHARTON, D.; HICKEY, L.; FROST, R. L. Infrared and Raman study of interlayer anions CO_3^{2-} , NO_3^- , SO_4^{2-} in Mg/Al- hydrotalcite. *American Mineralogist*, v. 87, p. 623–629, 2002.

KNOWLES, P. F.; MARSH, D.; RATTLE, H. W. E. *Magnetic Resonance of Biomolecules*. John Wiley & Sons Ltd, 1976.

KOWOL, C. R.; BERGER, R.; EICHINGER, R.; ROLLER, A.; JAKUPEC, M. A.; SCHMIDT, P. P.; ARION, V. B.; KEPPLER, B. K Gallium(III) and Iron(III) Complexes of α -N-Heterocyclic Thiosemicarbazones: Synthesis, Characterization, Cytotoxicity, and Interaction with Ribonucleotide Reductase. *J. Med. Chem*, v. 50, p. 1254–1265, 2007.

KRATZ, F.; NUBER, B.; WEIß, J.; KEPPLER, B. K. Synthesis and Characterization of Potential Antitumor and Antiviral Gallium(III) Complexes of α -(N)-Heterocyclic Thiosemicarbazones. *Journal Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, v. 21, n. 10, p. 1601–1615, 1991.

KUMAR, S. Drug Targets for Cancer Treatment: An Overview. *Medicinal Chemistry*, n. 3, p. 115–123, 2015.

KUZUYA, M.; YAMADA, K.; HAYASHI, T.; FUNAKI, C.; NAITO, M.; ASAI, K.; KUZUYA, F. Role of lipoprotein-copper complex in copper catalyzed-peroxidation of low-density lipoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/Lipids and Lipid Metabolism*, v. 1123, n. 3, p. 334–341, 1992.

KWON, Y.-S.; KOH, J.-Y.; SONG, D.-K.; KIM, H.-C.; KWON, M.-S.; CHOI, Y.-S.; WIE, M.-B. Danthron inhibits the neurotoxicity induced by various compounds causing oxidative damages including beta-Amyloid (25-35) in primary cortical cultures. *Biological & pharmaceutical bulletin*, v. 27, n. 5, p. 723–6, 2004.

LAKOWICZ, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 3rd editio ed. Baltimore: Springer, 2006.

LARSON, S. M.; RASEY, J. S.; ALLEN, D. R.; NELSON, N. J.; GRUNBAUM, Z.; HARP, G. D.; WILLIAMS, D. L. Common Pathway for Tumor Cell Uptake of Gallium-67 and Iron-59 via a Transferrin Receptor. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 64, n. 1, p. 41–53, 1980.

LEE, S. K.; TAN, K. W.; NG, S. W. Topoisomerase I inhibition and DNA cleavage by zinc, copper, and nickel derivatives of 2-[2-bromoethyliminomethyl]-4-[ethoxymethyl]phenol complexes exhibiting anti-proliferation and anti-metastasis activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 159, p. 14–21, 2016.

LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A.; ROCHE, V. F.; ZITO, W. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 6^a ed. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

LESSA, J. A.; SOARES, M. A.; DOS SANTOS, R. G.; MENDES, I. C.; SALUM, L. B.; DAGHESTANI, H. N.; ANDRICOPULO, A. D.; DAY, B. W.; VOGT, A.; BERALDO, H. Gallium(III) complexes with 2-acetylpyridine-derived thiosemicarbazones: Antimicrobial and cytotoxic effects and investigation on the interactions with tubulin. *BioMetals*, v. 26, n. 1, p. 151–165, 2013.

LEVADITI, C. B. J.; TCHERTKOFF, V.; VAISMAN, A. Thérapeutique: le gallium: propriétés therapeutiques dans la syphilis et le trypanosomiases experimentales. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Se. DDi Sci. Nat.*, v. 192, p. 1142–1143, 1931.

LEWIS, A.; MCDONALD, M.; SCHARBACH, S.; HAMAWAY, S.; PLOOSTER, M.; PETERS, K.; FOX, K. M.; CASSIMERIS, L.; TANSKI, J. M.; TYLER, L. A. The chemical biology of Cu(II) complexes with imidazole or thiazole containing ligands: Synthesis, crystal structures and comparative biological activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 157, p. 52–61, 2016.

LIN, X.; OKUDA, T.; HOLZER, A.; HOWELL, S. B.; The copper transporter CTR1 regulates cisplatin uptake in *Saccharomyces cerevisiae*. *Molecular pharmacology*, v. 62, n. 5, p. 1154–1159, 2002.

LOZANO-PÉREZ, A. A.; GIL, A. L.; PÉREZ, S. A.; CUTILLAS, N.; MEYER, H.; PEDREÑO, M.; D. AZNAR-CERVANTES, S.; JANIÁK, C.; CENIS, J. L. RUIZ, J. Antitumor properties of platinum(IV) prodrug-loaded silk fibroin nanoparticles. *Dalton Trans.*, v. 44, n. 30, p. 13513–13521, 2015.

LU, H. F.; WANG, H. L.; CHUANG, Y. Y.; TANG, Y. J.; YANG, J. S.; MA, Y. S.; CHIANG, J. H.; LU, C. C.; YANG, J. L.; LAI, T. Y.; WU, C. C.; CHUNG, J. G. Danthron

induced apoptosis through mitochondria- and caspase-3-dependent pathways in human brain glioblastoma multiforms GBM 8401 cells. *Neurochemical Research*, v. 35, n. 3, p. 390–398, 2010.

LU, J.; SUN, Q.; LI, J-L.; JIANG, L.; GU, W.; LIU, X.; TIAN, J-L.; YAN, S-P. Two water-soluble copper(II) complexes: Synthesis, characterization, DNA cleavage, protein binding activities and in vitro anticancer activity studies. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 137, p. 46–56, 2014.

LU, L. P.; ZHU, M. L.; YANG, P. Crystal structure and nuclease activity of mono(1,10-phenanthroline) copper complex. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 95, n. 1, p. 31–36, 2003.

LUIS GARCÍA-GIMÉNEZ, J.; GONZÁLEZ-ÁLVAREZ, M.; LIU-GONZÁLEZ, M.; MACÍAS, B.; BORRÁS, J.; ALZUET, G. Toward the development of metal-based synthetic nucleases: DNA binding and oxidative DNA cleavage of a mixed copper(II) complex with N-(9H-purin-6-yl)benzenesulfonamide and 1,10-phenanthroline. Antitumor activity in human Caco-2 cells and Jurkat T lymphocy. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 103, n. 6, p. 923–934, 2009.

MA, T.; XU, J.; WANG, Y.; YU, H.; YANG, Y.; LIU, Y.; DING, W.; ZHU, W.; CHEN, R.; GE, Z.; TAN, Y.; JIA, L.; ZHU, T. Ternary copper(II) complexes with amino acid chains and heterocyclic bases: DNA binding, cytotoxic and cell apoptosis induction properties. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 144, p. 38–46, 2015.

MACHATOVÁ, Z.; BARBIERIKOVÁ, Z.; POLIAK, P.; JANČOVIČOVÁ, V.; LUKEŠ, V.; BREZOVÁ, V. Study of natural anthraquinone colorants by EPR and UV/vis spectroscopy. *Dyes and Pigments*, v. 132, p. 79–93, 2016.

MACRAE, C. F.; EDGINGTON, P. R.; MCCABE, P.; PIDCOCK, E.; SHIELDS, G. P.; TAYLOR, R.; TOWLER, M.; VAN DE STREEK, J. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. *Journal of Applied Crystallography*, v. 39, p. 453–457, 2006.

MAHESWARI, P. U.; VAN DER STER, M.; SMULDERS, S.; BARENDS, S.; VAN WEZEL, G. P.; MASSERA, C.; ROY, S.; DEN DULK, H.; GAMEZ, P.; REEDIJK, J. Structure, cytotoxicity, and DNA-cleavage properties of the complex [CuII(pbt)Br₂]. *Inorganic Chemistry*, v. 47, n. 9, p. 3719–3727, 2008.

MEDEIROS, I. P. DE S. *Estudo do Potencial Antitumoral de Alguns Complexos de Pt(II), Cu(II) e Ga(III)*. 2011. Universidade Federal de Minas Gerais, 2011. Disponível em:

<UFMG / ICEx / DQ.856^a DQ 492^a>.

MERRELL, P. H. Synthesis and Characterization of Some Metal Complexes of a Novel Binucleating Ligand (IV): Quinizarin. *Inorganica Chimica Acta*, v. 32, p. 99–102, 1979.

MOLPHY, Z.; PRISECARU, A.; SLATOR, C.; BARRON, N.; McCANN, M.; COLLERAN, J.; CHANDRAN, D.; GATHERGOOD, N.; KELLETT, A. Copper phenanthrene oxidative chemical nucleases. *Inorganic Chemistry*, v. 53, n. 10, p. 5392–5404, 2014.

MOLPHY, Z.; SLATOR, C.; CHATGILIALOGLU, C.; KELLETT, A. DNA oxidation profiles of copper phenanthrene chemical nucleases. *Frontiers in Chemistry*, v. 3, n. April, p. 1–9, 2015.

MOREIRA, M. B.; FRANCISCATO, D. S.; TOLEDO, K. C. F.; SOUZA, J. R. B.; NAKATANI, H. S. Investigação da Supressão de Fluorescência de Soro Albumina Bovina e Humana por Complexo de Rutênio. *Quimica Nova*, v. XY, n. 0, p. 1–6, 2014.

MUELLER, S. O.; STOPPER, H. Characterization of the genotoxicity of anthraquinones in mammalian cells. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, v. 1428, n. 2–3, p. 406–414, 1999.

MURALI KRISHNA, P.; HUSSAIN REDDY, K.; PANDEY, J. P.; SIDDAVATTAM, D. Synthesis, characterization, DNA binding and nuclease activity of binuclear copper(II) complexes of cuminaldehyde thiosemicarbazones. *Transition Metal Chemistry*, v. 33, n. 5, p. 661–668, 2008.

NEJMEDDINE, F.; RAPHAEL, M.; MARTIN, A.; ROUX, G.; MORETTI, J-L.; CAILLAT-VIGNERON, N. ⁶⁷Ga Scintigraphy in B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Correlation of ⁶⁷Ga Uptake with Histology and Transferrin Receptor Expression. *The Journal of Nuclear Medicine*, v. 40, n. 1, p. 40–45, 1999.

NEVES, T. P. DA C. *Complexos de rutênio(II) contendo ligantes nitrogenados como fotossensibilizadores em células solares*. 2008. Universidade Estadual Paulista, 2008.

NOVAKOVA, O.; FARRELL, N. P.; BRABEC, V. Translesion DNA synthesis across double-base lesions derived from cross-links of antitumor trinuclear platinum compound: Primer extension, conformational and thermodynamic studies. *Metallomics*, v. 10, p. 132–144, 2018.

OLIVEIRA, L. C. A.; RAMALHO, T. C.; GONÇALVES, M.; CEREDA, F.;

CARVALHO, K. T.; NAZZARRO, M. S.; SAPAG, K. Pure niobia as catalyst for the oxidation of organic contaminants: Mechanism study via ESI-MS and theoretical calculations. *Chemical Physics Letters*, v. 446, p. 133–137, 2007.

PATRA, A. K.; DHAR, S.; NETHAJI, M.; CHAKRAVARTY, A. Metal-assisted red light-induced DNA cleavage by ternary L-methionine copper(II) complexes of planar heterocyclic bases. *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)*, v. 2, n. 5, p. 896–902, 2005.

PATRICK, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 4^a ed. New York: Oxford University Press, 2009.

PEIXOTO, P.; CHRISTIAN, B.; DAVID-CORDONNIER, M.-H. Topoisomerase I-Mediated DNA Relaxation as a Tool to Study Intercalation of Small Molecules into Supercoiled DNA. *Drug-DNA Interaction Protocols. Methods in Molecular Biology*. [S.l.: s.n.], 1998. p. 235–251.

PEREIRA-MAIA, E. C.; SOUZA, I. P.; NUNES, KELEN J. R. C.; CASTRO, A. A.; RAMALHO, T. C.; STEFFLER, F.; DUARTE, H. A.; PACHELI, A.; CHAGAS, P.; OLIVEIRA, L. C. A. Peroxonioibium inhibits leukemia cell growth. *RSC Advances*, v. 8, n. 19, p. 10310–10313, 2018.

PEREIRA, E.; FIALLO, M. M. L.; GARNIER-SUILLEROT, A.; KISS, T.; KOZŁOWSKI, H. Impact of aluminium ions on adriamycin-type ligands. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, n. 3, p. 455–459, 1993.

PERI, J. B. Infrared Study of OH and NH₂ Groups on the Surface of a Dry Silica Aerogel. *The Journal of Physical Chemistry*, v. 70, n. 9, p. 2937–2945, 1966.

PRIBISKO, M.; PALMER, J.; GRUBBS, R. H.; GRAY, H. B.; TERMINI, J.; LIM, P. Cellular uptake and anticancer activity of carboxylated gallium corroles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 113, n. 16, p. E2258–E2266, 2016.

QU, Y.; SCARSDALE, N. J.; TRAN, M. C.; FARRELL, N. P. Cooperative effects in long-range 1,4 DNA-DNA interstrand cross-links formed by polynuclear platinum complexes: An unexpected syn orientation of adenine bases outside the binding sites. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, v. 8, n. 1–2, p. 19–28, 2003.

RAMAKRISHNAN, S. RAJENDIRAN, V.; PALANIANDAVAR, M.; PERIASAMY, V.S.; SRINAG, B. S.; KRISHNAMURTHY, H.; AKBARSHA, M. A. Induction of Cell

Death by Ternary Copper(II) Complexes of L-Tyrosine and Diimines: Role of Coligands on DNA Binding and Cleavage and Anticancer Activity. *Inorganic chemistry*, v. 48, n. 4, p. 1309–1322, 2009.

RAO, R.; PATRA, A. K.; CHETANA, P. R. DNA binding and oxidative cleavage activity of ternary (l-proline)copper(II) complexes of heterocyclic bases. *Polyhedron*, v. 26, n. 18, p. 5331–5338, 2007.

REEDIJK, J. New clues for platinum antitumor chemistry: Kinetically controlled metal binding to DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 100, n. 7, p. 3611–3616, 2003.

RKEIN, A. M.; OZOG, D. M. Photodynamic Therapy. *Dermatologic Clinics*, v. 32, n. 3, p. 415–425, 2014.

ROSENBERG, BARNETT; VANCAMP, LORETTA; TROSKO, JAMES; MOUSOUR, V. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. *Group*, v. 222, p. 385–386, 1969.

ROSSI, S.; TABOLACCI, C.; LENTINI, A.; PROVENZANO, B.; CARLOMOSTI, F.; FREZZOTTI, S.; BENINATI, S. Anthraquinones danthron and quinizarin exert antiproliferative and antimetastatic activity on murine B16-F10 melanoma cells. *Anticancer Research*, v. 30, n. 2, p. 445–449, 2010.

RUIZ-AZUARA, LENA, CORTES, V. *Process to Obtain New Mixed Copper Aminoacidate Complexes from Phenylate Phenathrolines to be Used as Anticancerigenic Agents*. United States Patent, US00RE35458E, 1997

RUIZ-AZUARA, L.; BRAVO-GOMEZ, M. Copper Compounds in Cancer Chemotherapy. *Current Medicinal Chemistry*, v. 17, n. 31, p. 3606–3615, 2010.

SAAD, J. S.; NATILE, G.; MARZILLI, L. G. Origins of the distortions in the base pair step adjacent to platinum anticancer drug-DNA adducts. Fundamental NMR solution studies utilizing right-handed cross-link models having 5'- and 3'-flanking residues. *Journal of the American Chemical Society*, v. 131, n. 34, p. 12314–12324, 2009.

SADEEK, S. A.; EL-HAMID, S. M. Synthesis, spectroscopic, thermal analysis and in vitro biological properties of some new metal complexes with gemifloxacin and 1,10-phenanthroline. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 124, n. 1, p. 547–562, 2016.

SAFAEI, R. Role of copper transporters in the uptake and efflux of platinum containing drugs. *Cancer Letters*, v. 234, n. 1, p. 34–39, 2006.

SALERNO, S.; DA SETTIMO, F.; TALIANI, S.; SIMORINI, F.; LA MOTTA, C.; FORNACIARI, G.; MARINI, A. M. Recent advances in the development of dual topoisomerase I and II inhibitors as anticancer drugs. *Current medicinal chemistry*, v. 17, n. 35, p. 4270–4290, 2010.

SANTINI, C.; PELLEI, M.; GANDIN, V.; PORCHIA, M.; TISATO, F.; MARZANO, C.; Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents. *Chemical Reviews*, v. 114, n. 1, p. 815–862, jan. 2014.

SENG, H. L.; WANG, W. S.; KONG, S. M.; ALAN ONG, H. K.; WIN, Y. F.; RAHMAN, R. N. Z. R.; CHIKIRA, M.; LEONG, W. K.; AHMAD, M.; KHOO, A. S. B.; NG, C. H. Biological and cytoselective anticancer properties of copper(II)- polypyridyl complexes modulated by auxiliary methylated glycine ligand. *BioMetals*, v. 25, n. 5, p. 1061–1081, 2012.

SENTHIL RAJA, D.; BHUVANESH, N. S. P.; NATARAJAN, K. Biological evaluation of a novel water soluble sulphur bridged binuclear copper(II) thiosemicarbazone complex. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 46, n. 9, p. 4584–4594, 2011.

SHAHSAVANI, M. B.; AHMADI, S.; ASEMAN, M. D.; NABAVIZADEH, S. M.; RASHIDI, M.; ASADI, Z.; ERFANI, N.; GHASEMI, A.; SABOURY, A. A.; NIAZI, A.; BAHAODDINI, A.; YOUSEFI, R. Anticancer activity assessment of two novel binuclear platinum (II) complexes. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 161, p. 345–354, 2016.

SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C*, v. C71, p. 3–8, 2015a.

SHELDRICK, G. M. SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination. v. A71, p. 3–8, 2015b.

SHEN, D.-W.; POULIOT, L. M.; HALL, M. D.; GOTTESMAN, M. M. Cisplatin Resistance: A Cellular Self-Defense Mechanism Resulting from Multiple Epigenetic and Genetic Changes. *Pharmacological Reviews*, v. 64, n. 3, p. 706–721, 2012.

SHRESTHA, J. P.; FOSSO, M. Y.; BEARSS, J.; CHANG, C. W. T. Synthesis and anticancer structure activity relationship investigation of cationic anthraquinone analogs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 77, p. 96–102, 2014.

SIGMAN, D. S.; GRAHAM, D. R.; AURORA, V. D.; STERN, A. M. Oxygen-dependent Cleavage of DNA by the 1,10-Phenanthroline Cuprous Complex. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 254, p. 12269–12272, 1979.

SIGMAN, D. S.; MAZUMDER, A.; PERRIN, D. M. Chemical nucleases. *Chemical Reviews*, v. 93, n. 6, p. 2295–2316, 1993.

SILVA, P. P.; GUERRA, W.; DOS SANTOS, G. C.; FERNANDES, N. G.; SILVEIRA, J. N.; DA COSTA FERREIRA, A. M.; BORTOLOTTI, T.; TEREZI, H.; BORTOLUZZI, A. J.; NEVES, A.; PEREIRA-MAIA, E. C. Correlation between DNA interactions and cytotoxic activity of four new ternary compounds of copper(II) with N-donor heterocyclic ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 132, n. 1, p. 67–76, 2014.

SILVA, P. P.; DE PAULA, F. C. S.; GUERRA, W.; SILVEIRA, J. N.; BOTELHO, F. V.; VIEIRA, L. Q.; BORTOLOTTI, T.; FISCHER, F. L.; BUSSI, G.; TEREZI, H.; PEREIRA-MAIA, E. C. Platinum(II) compounds of tetracyclines as potential anticancer agents: Cytotoxicity, uptake and interactions with DNA. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 21, n. 7, p. 1237–1246, 2010.

SILVA, P. P. *Síntese, caracterização físico-química e estudo da atividade antitumoral de complexos ternários de Cu(II) com antibióticos e uma a,a-diamina e de Ru(II) com a,a-diaminas*. 2013. Universidade Federal de Minas Gerais, 2013. Disponível em: <UFMG / ICEX / DQ 956^a T428^a>.

SILVA, P. P.; GUERRA, W.; SILVEIRA, J. N.; FERREIRA, A. M. C.; BORTOLOTTI, T.; FISCHER, F. L.; NEVES, A.; PEREIRA-MAIA, E. C. 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*, n. li, p. 6414–6424, 2011.

SLATOR, C.; BARRON, N.; HOWE, O.; KELLETT, A. [Cu(o-phthalate) (phenanthroline)] Exhibits Unique Superoxide-Mediated NCI-60 Chemotherapeutic Action through Genomic DNA Damage and Mitochondrial Dysfunction. *ACS Chemical Biology*, v. 11, n. 1, p. 159–171, 2016.

- SPEK, A. L. No Title. *Acta Crystallographica Section D*, n. D65, p. 148, 2009.
- STEINER, R. A.; FOREMAN, D.; LIN, H. X.; CARNEY, B. K.; FOX, K. M.; CASSIMERIS, L.; TANSKI, J. M.; TYLER, L. A. Synthesis, characterization, crystal structures and biological activity of set of Cu(II) benzothiazole complexes: Artificial nucleases with cytotoxic activities. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 137, p. 1–11, 2014.
- TABTI, R.; TOUNSI, N.; GAIDDON, C.; BENTOUHAMI, E.; DESAUBRY, L. Progress in Copper Complexes as Anticancer Agents. *Medicinal chemistry*, v. 7, n. 5, p. 875–879, 2017.
- TAIWO, F. A. Mechanism of tiron as scavenger of superoxide ions and free electrons. *Spectroscopy*, v. 22, n. 6, p. 491–498, 2008.
- TARDIVO, J. P.; DEL GIGLIO, A.; OLIVEIRA, C. S.; GABRIELLI, D. S.; JUNQUEIRA, H. C.; TADA, D. B.; SEVERINO, D.; TURCHIELLO, R. F.; BAPTISTA, M. S. Methylene blue in photodynamic therapy: From basic mechanisms to clinical applications. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 2, p. 175–191, 2005.
- THEDERAHN, T. B.; KUWABARA, M. D.; LARSEN, T. A.; SIGMAN, D. Nuclease Activity of 1,10-Phenanthroline-Copper: Kinetic Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 111, n. 6, p. 4941–4946, 1989.
- THOMADAKI, H.; KARALIOTA, A.; LITOS, C.; SCORILAS, A. Enhanced concentration-dependent cytotoxic effect of the dinuclear copper(II) complex of L-carnitine $[\text{Cu}_2(\text{L-carnitine})_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$, compared to L-carnitine or copper chloride dihydrate, in human leukemic cell lines. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 51, n. 13, p. 3713–3719, 2008.
- THOMADAKI, H.; LYMBEROPOULOU-KARALIOTA, A.; MANIATAKOU, A.; SCORILAS, A. Synthesis, spectroscopic study and anticancer activity of a water-soluble Nb(V) peroxo complex. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 105, p. 155–163, 2011.
- TIMERBAEV, A. R. Advances in developing tris(8-quinolinolato)gallium(III) as an anticancer drug: critical appraisal and prospects. *Metallomics*, v. 1, n. 3, p. 193, 2009.
- TODD, R. C.; LIPPARD, S. J. Structure of duplex DNA containing the cisplatin 1,2- $\{\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\}^{2+}$ -d(GpG) cross-link at 1.77 Å resolution. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 104, n. 9, p. 902–908, 2010.

- TREJO-SOLIS, C.; PALENCIA, G.; ZUNIGA, S.; RODRIGUES-ROPON, A.; OSORIO-RICO, L.; LUVIA, S. T.; GRACIA-MORA, I.; MARQUEZ-ROSADO, L.; SANCHEZ, A.; MORENO-GARCIA, M. E.; CRUZ, A.; BRAVO-GOMEZ, M. E.; RUIZ-RAMIREZ, L.; RODRIGUEZ-ENRIQUEZ, S.; SOTELO, J.; RODRI, S. Cas IIgly Induces Apoptosis in Glioma C6 Cells In Vitro and In Vivo through Caspase-Dependent and Mechanisms. *Neoplasia*, v. 7, n. 6, p. 563–574, 2005.
- TRUDU, F.; AMATO, F.; VANHARA, P.; PIVETTA, T.; PENA-MENDEZ, E. M.; HAVEL, J. Coordination compounds in cancer: Past, present and perspectives. *Journal of Applied Biomedicine*, v. 3, p. 79–103, 2015.
- VAITSMAN, D. S.; AFONSO, J. C.; DUTRA, P. B. *Para Que Servem Os Elementos Químicos*. Rio de Janeiro: Ed. Interciência, 2001.
- VALEUR, B.; BERBERAN-SANTOS, M. N. *Molecular Fluorescence - Principles and Applications*. Second Edi ed. Germany: Wiley-VCH, 2001.
- WALKER, R. A. Metal complexes of 1-hydroxy-9,10-anthraquinone-I. Infrared spectra (4000-350 cm⁻¹) of complexes formed with divalent cations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*, v. 27, n. 9, p. 1785–1791, 1971.
- WANG, D.; LIPPARD, S. J. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 4, n. 4, p. 307–320, 2005.
- WANG, Q.; HUANG, Z.; MA, J.; LU, X.; ZHANG, L.; WANG, X.; GEORGE WANG, P. Design, synthesis and biological evaluation of a novel series of glycosylated platinum(IV) complexes as antitumor agents. *Dalton Trans.*, v. 45, n. 25, p. 10366–10374, 2016.
- WEAVER, J. J.; SORASAENEE, K.; SHEIKH, M.; GOLDSCHMIDT, R. Gallium(III) corroles. p. 76–81, 2004.
- WEXSELBLATT, E.; GIBSON, D. What do we know about the reduction of Pt(IV) prodrugs? *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 117, p. 220–229, 2012.
- WILTSHAW, E. Cisplatin in the Treatment of Cancer. *Platinum metals Rev.*, v. 23, n. 3, p. 90–98, 1979.
- XUAN, X.; WANG, X.; WANG, N. Theoretical study of molecular structure and vibrational spectra of 1,4-dihydroxyanthraquinone. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 79, n. 5, p. 1091–1098, 2011.

ZAKI, M.; ARJMAND, F.; TABASSUM, S. Current and future potential of metallo drugs: Revisiting DNA-binding of metal containing molecules and their diverse mechanism of action. *Inorganica Chimica Acta*, v. 444, p. 1–22, 2016.

ZHANG, D.; LIANG, Z.; XIE, S.; MA, P.; ZHANG, C.; WANG, J.; NIU, J. A New Nb₂₈ Cluster Based on Tungstophosphate, $[\{\text{Nb}_4\text{O}_6(\text{OH})_4\}\{\text{Nb}_6\text{P}_2\text{W}_{12}\text{O}_{61}\}_4]^{36-}$. *Inorganic Chemistry*, v. 53, p. 9917–9922, 2014.

ZHANG, H.; QI, Y.; DING, Y.; WANG, J.; LI, Q.; ZHANG, J.; JIANG, Y.; CHI, X.; LI, J.; NIU, J. Synthesis, characterization and biological activity of a niobium-substituted-heteropolytungstate on hepatitis B virus. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 22, p. 1664–1669, 2012.

ZHENG, Y.; LI, X. W.; LI, Y. T.; WU, Z. Y.; YAN, C. W. Synthesis and structure of new tetracopper(II) complexes bridged by 2-{N'-[2-(dimethylamino)ethyl]oxamido}benzoate: DNA-binding and anticancer activity. *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology*, v. 114, p. 27–37, 2012.

14 ANEXO 1 – ESPECTROS VIBRACIONAIS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DOS COMPOSTOS CONTENDO ANTRAQUINONAS E/OU LIGANTES *N,N*-DOADORES

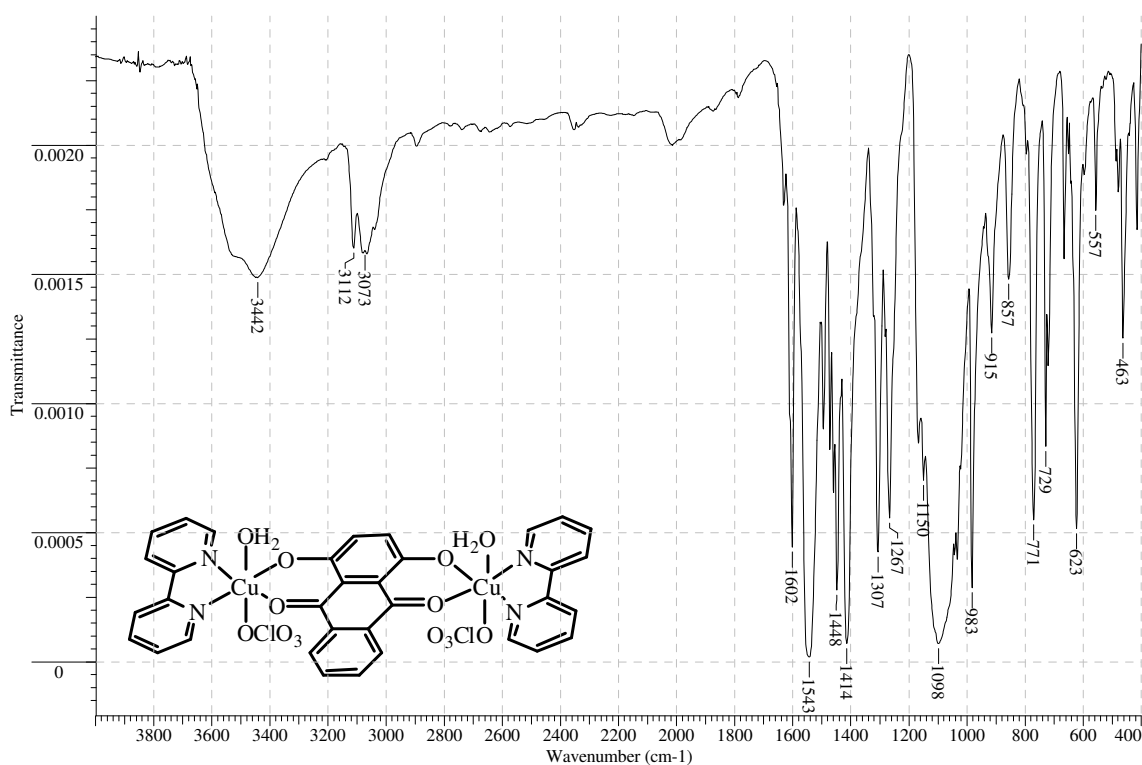


Figura A1: Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) do complexo 3, $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, em pastilha de KBr.

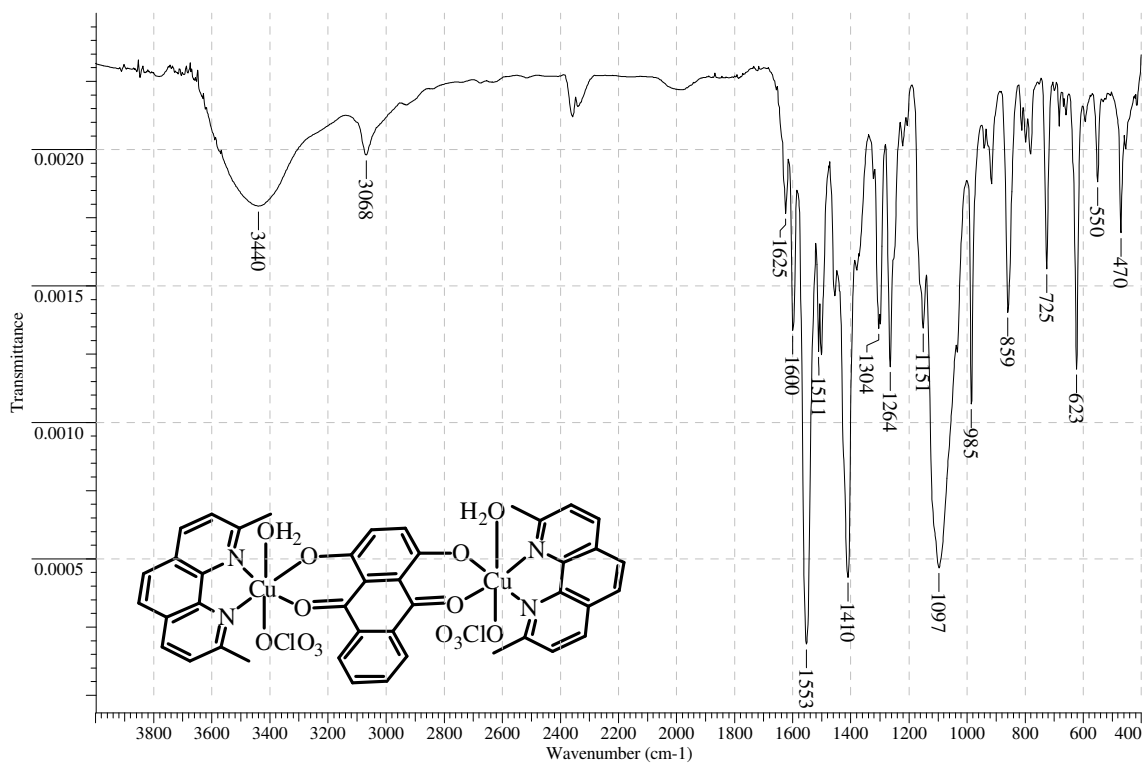


Figura A2: Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) do complexo **4**, $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, em pastilha de KBr.

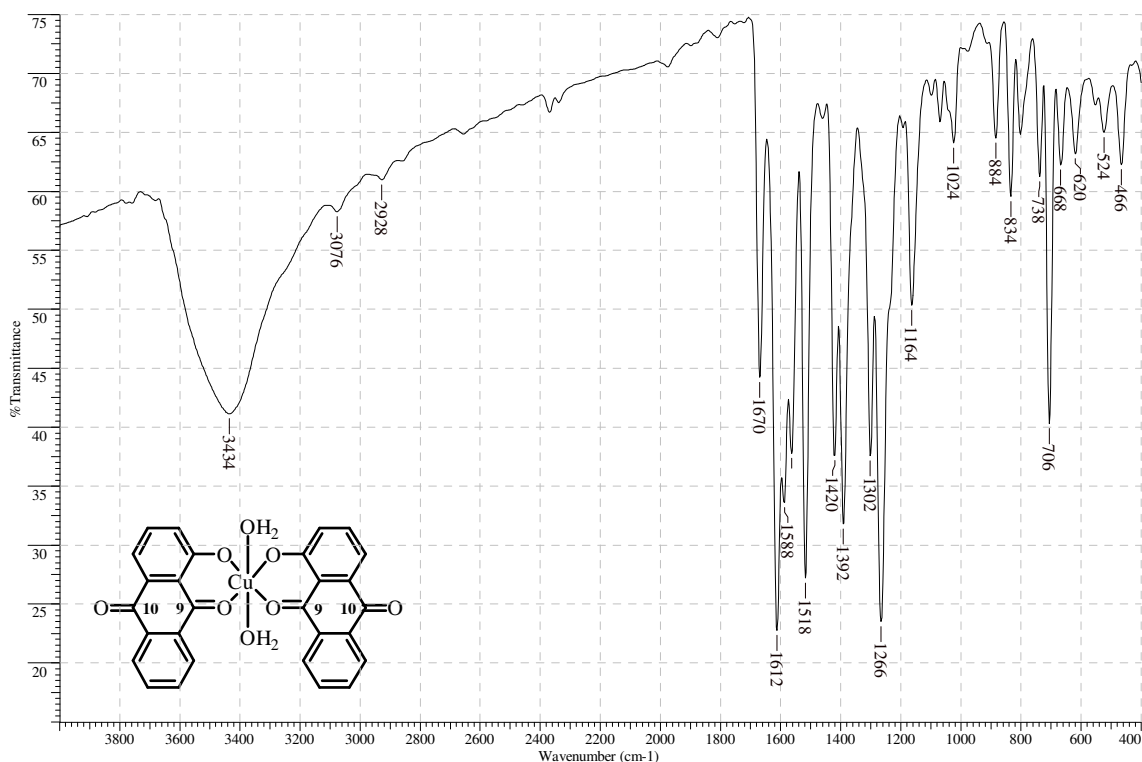


Figura A3: Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) do complexo **5**, $[\text{Cu}(\text{L2})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, em pastilha de KBr.

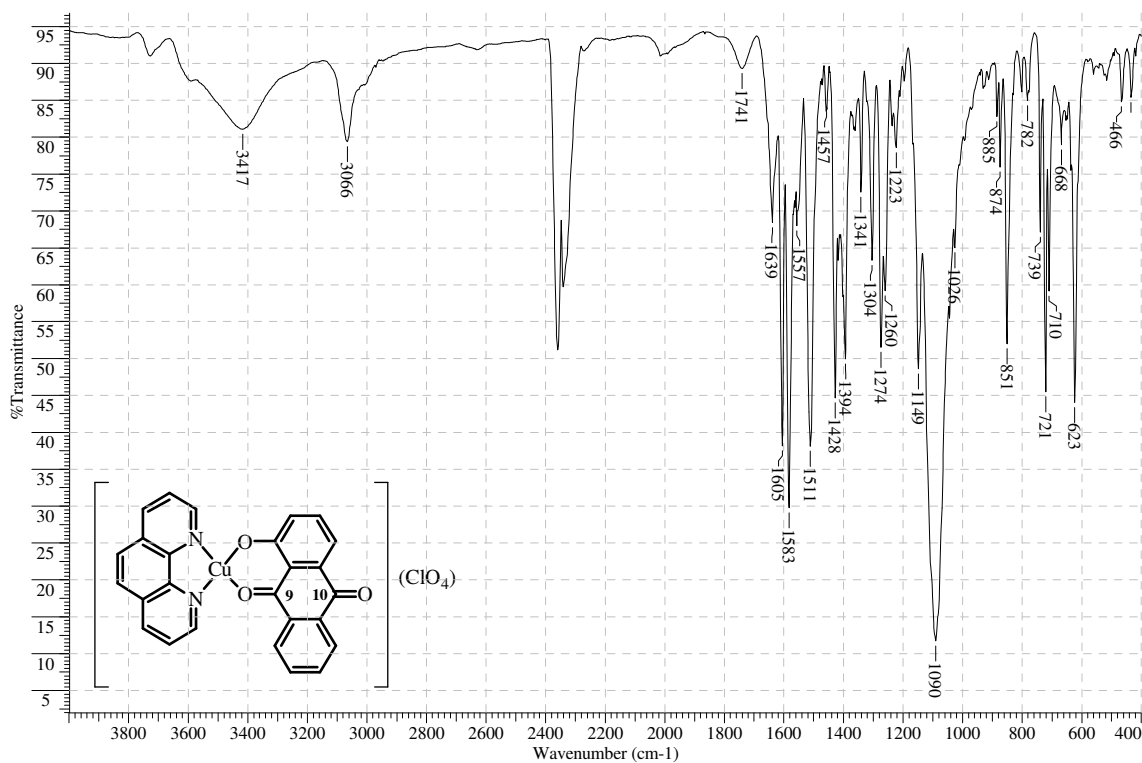


Figura A4: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm⁻¹) do complexo **6**, [Cu(phen)(L2)](ClO₄), em pastilha de KBr.

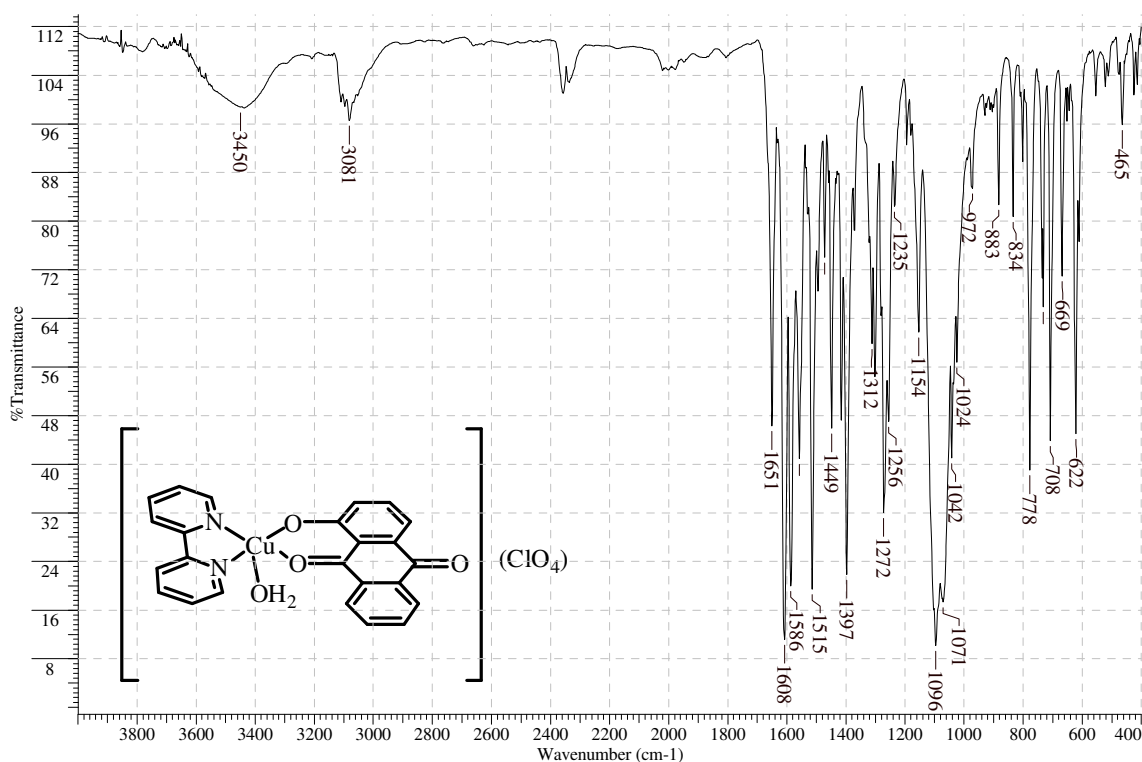


Figura A5: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm⁻¹) do complexo **7**, [Cu(bpy)(L2)(H₂O)](ClO₄), em pastilha de KBr.

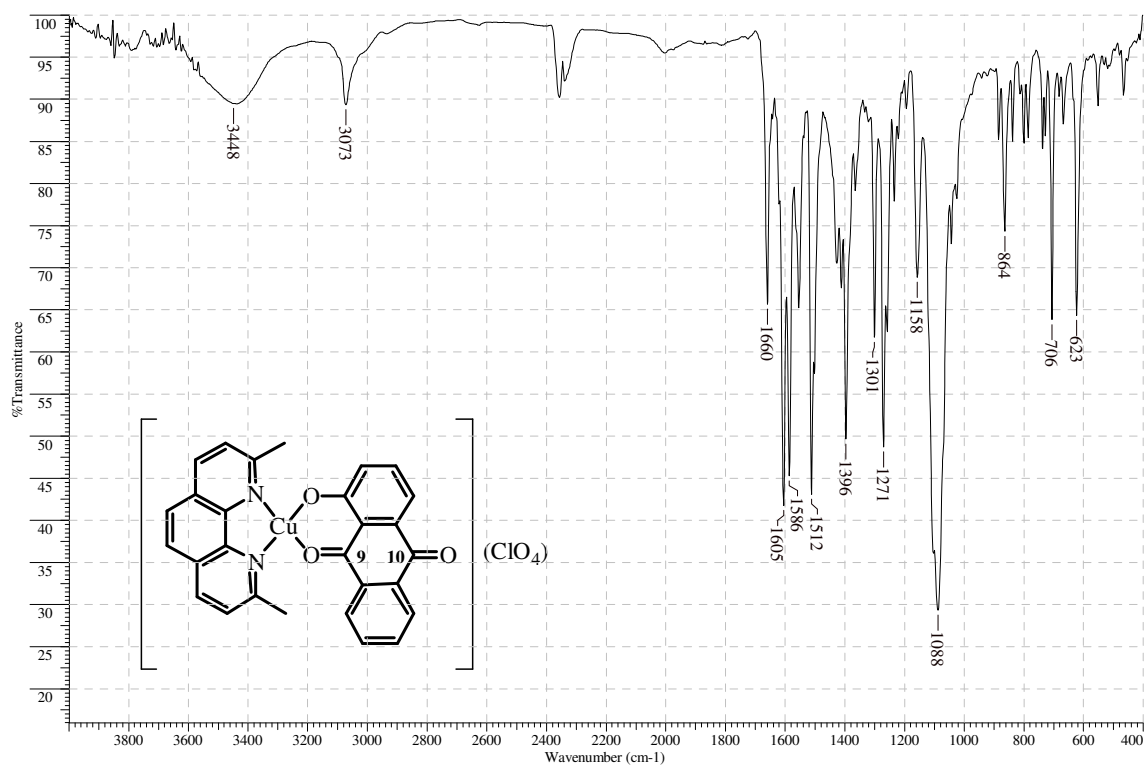


Figura A6: Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) do complexo **8**, $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})](\text{ClO}_4)$, em pastilha de KBr.

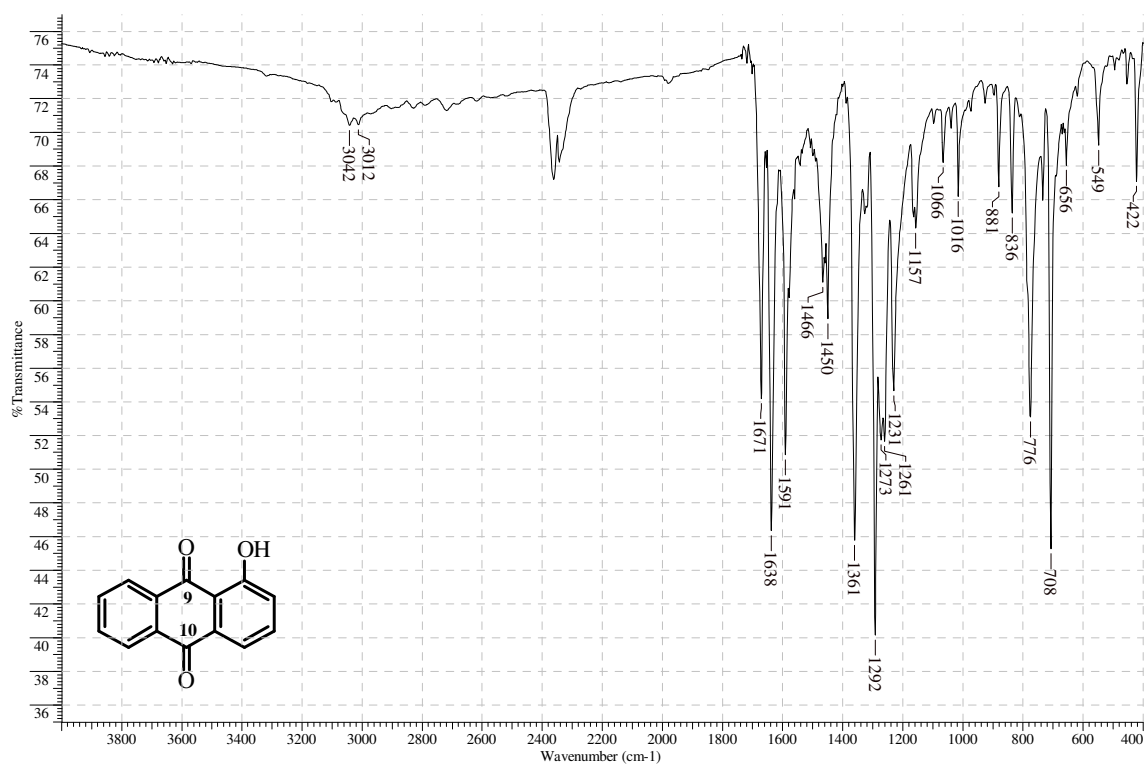


Figura A7: Espectro vibracional na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) de **HL2**, em pastilha de KBr.

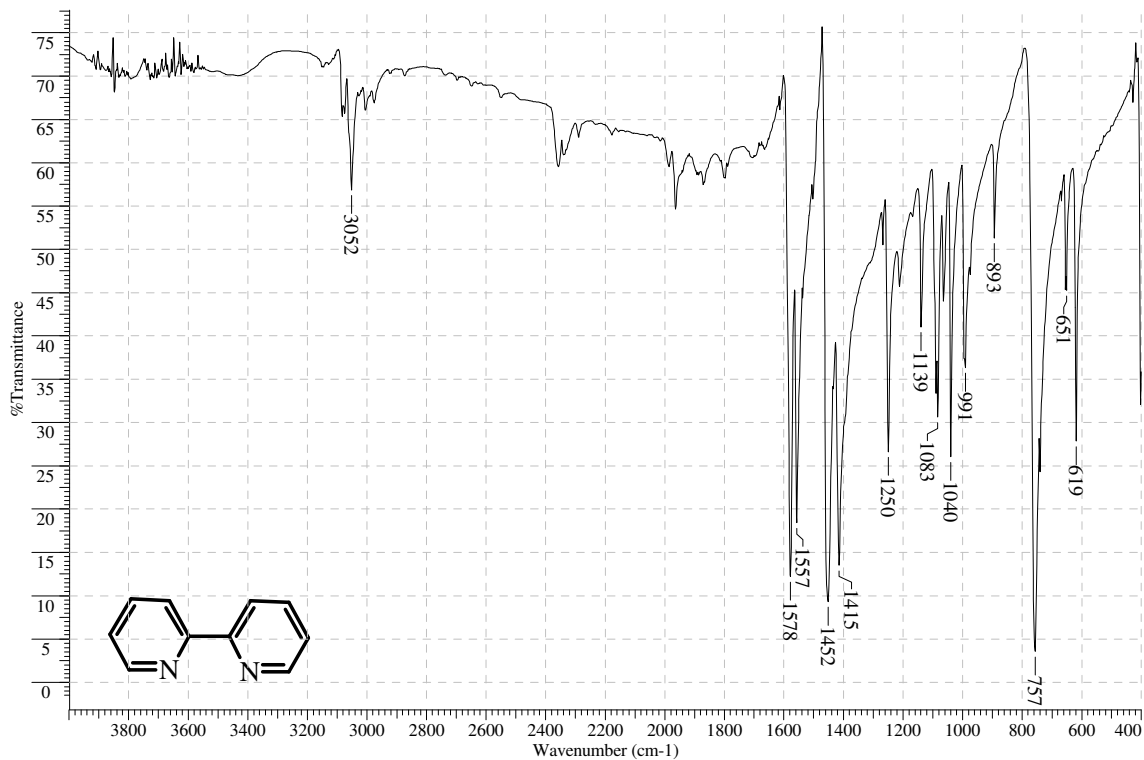


Figura A8: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm⁻¹) de **bpy**, em pastilha de KBr.

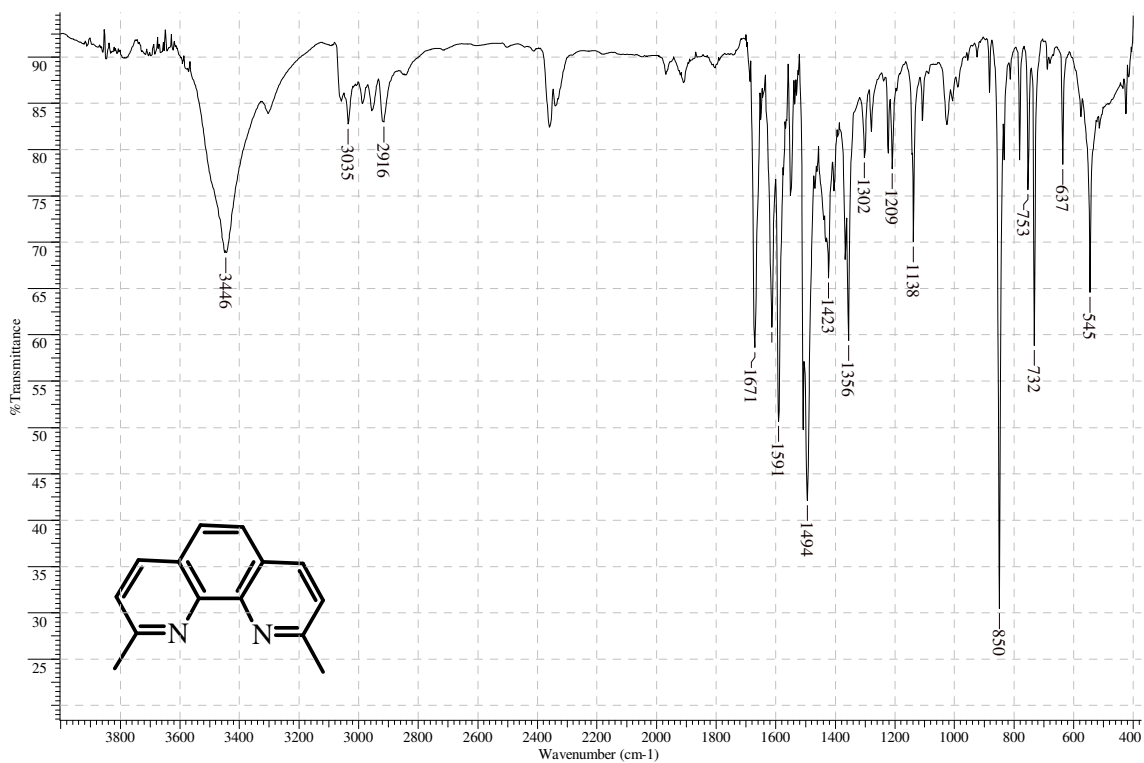


Figura A9: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm⁻¹) de **dmp.H₂O**, em pastilha de KBr.

15 ANEXO 2 – FRAGMENTOS DOS ESPECTROS DE MASSAS ESI-MS(+)

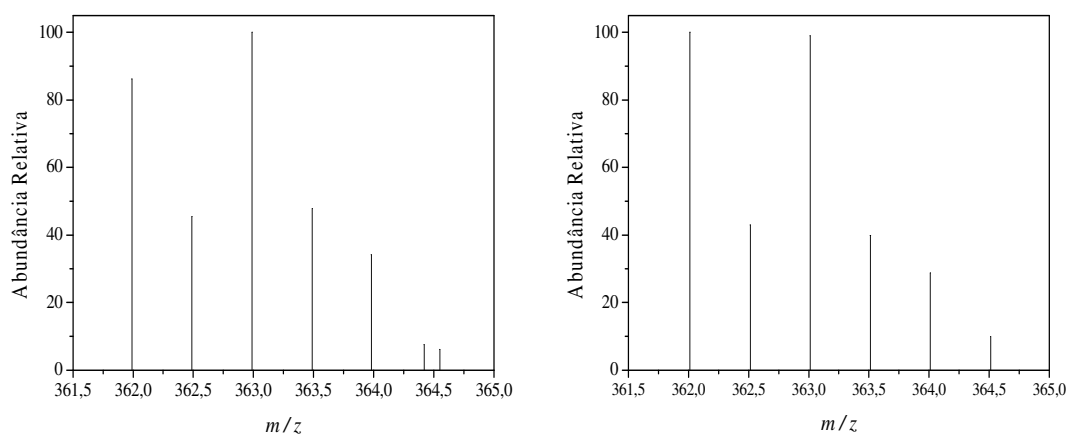


Figura A10: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo **2**, atribuído a $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L1})]^{2+}$ em ACN:MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L1})]^{2+}$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.

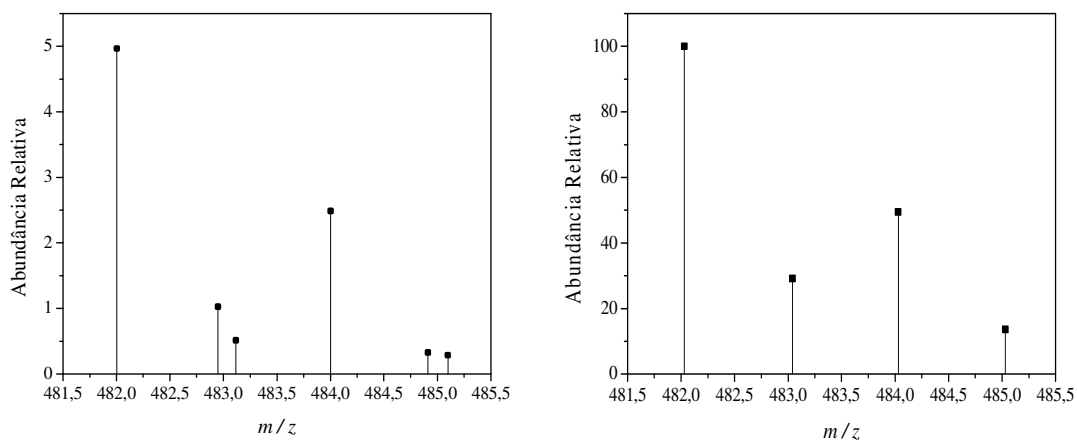


Figura A11: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo **2**, atribuído a $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{HL1})]^+$ em ACN:MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{HL1})]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.

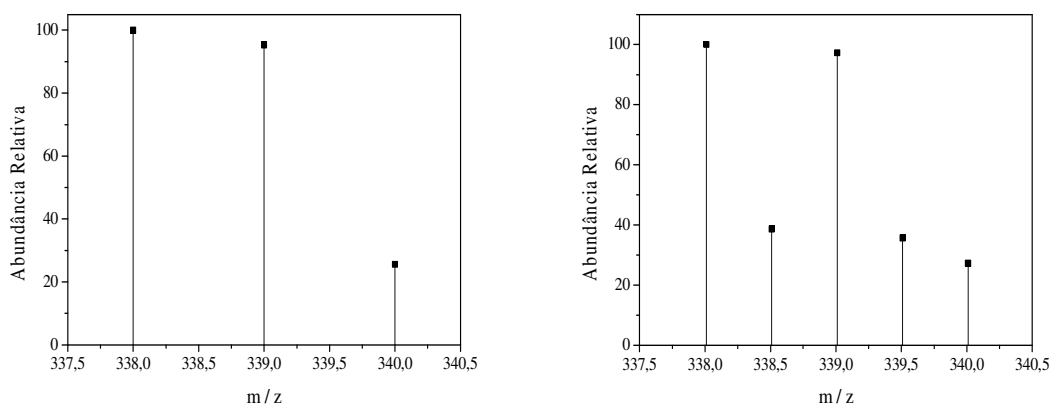


Figura A12: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo **3**, atribuído a $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})]^{2+}$ em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})]^{2+}$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.

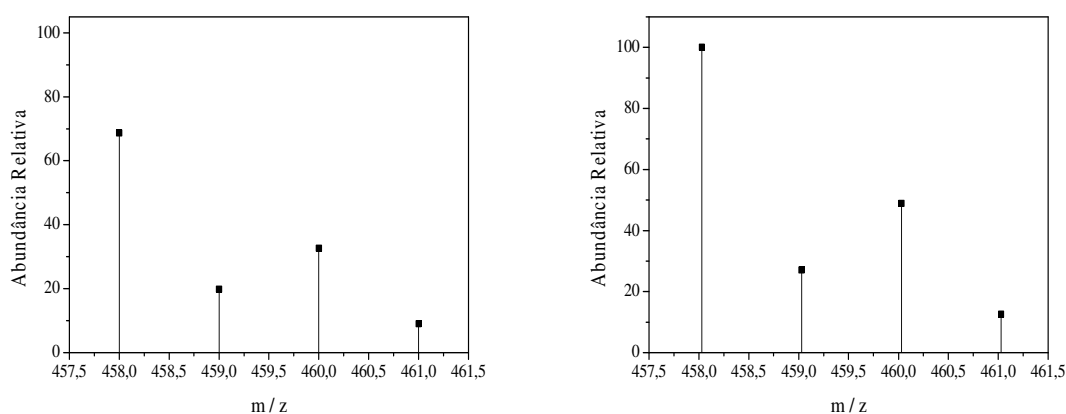


Figura A13: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo **3**, atribuído a $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{HL1})]^+$ em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{HL1})]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.

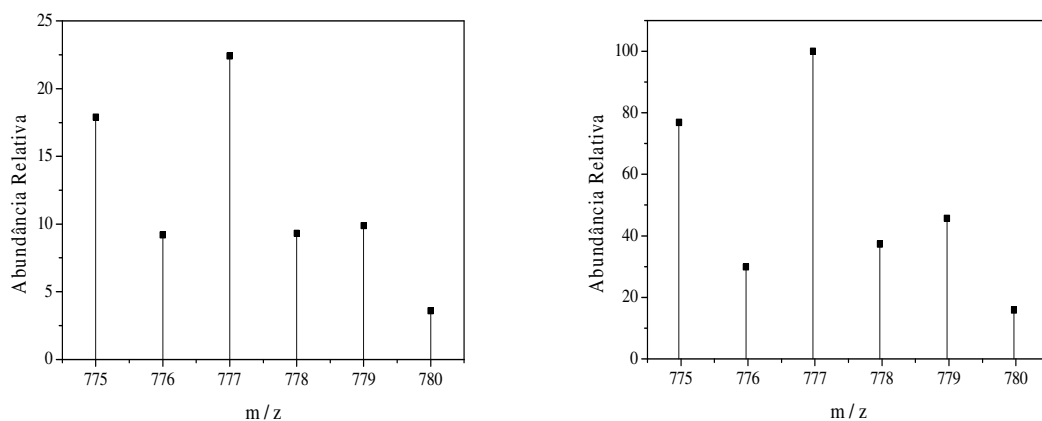


Figura A14: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo **3**, atribuído a $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)]^+$ em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.

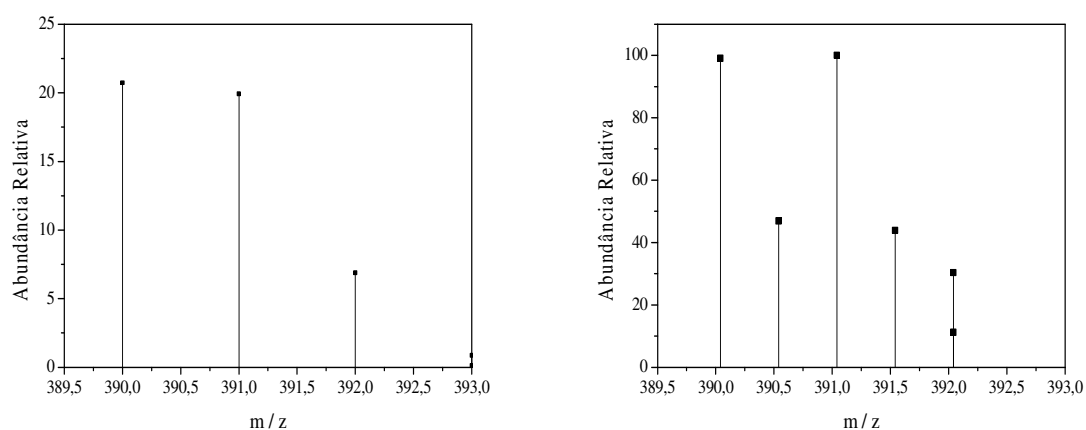


Figura A15: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo **4**, atribuído a $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})]^{2+}$ em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})]^{2+}$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.

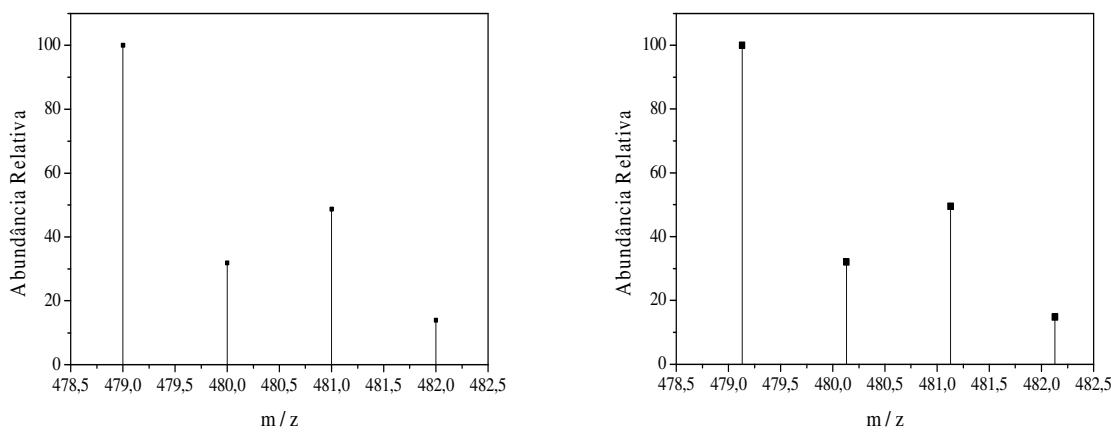


Figura A16: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo **4**, atribuído a $[\text{Cu}(\text{dmp})_2]^+$ em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{dmp})_2]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.

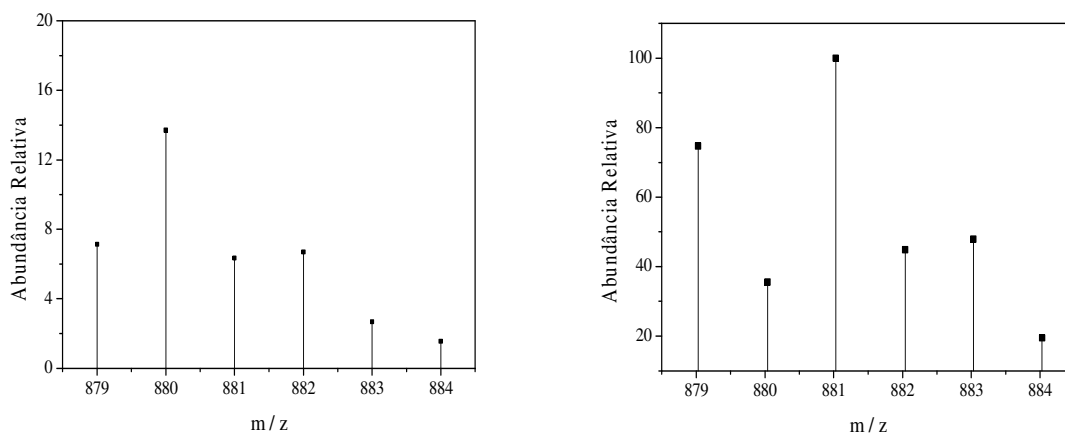


Figura A17: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo **4**, atribuído a $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)]^+$ em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.

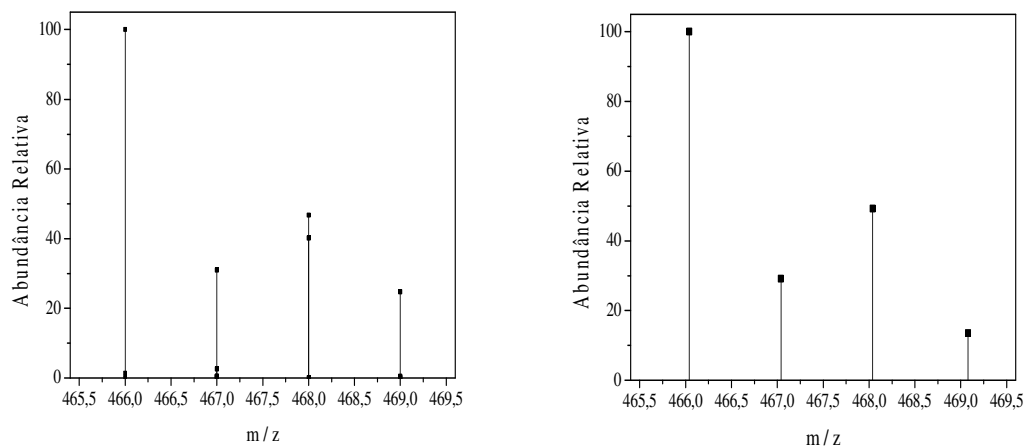


Figura A18: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo **6**, atribuído a $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]^+$ em ACN:MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.

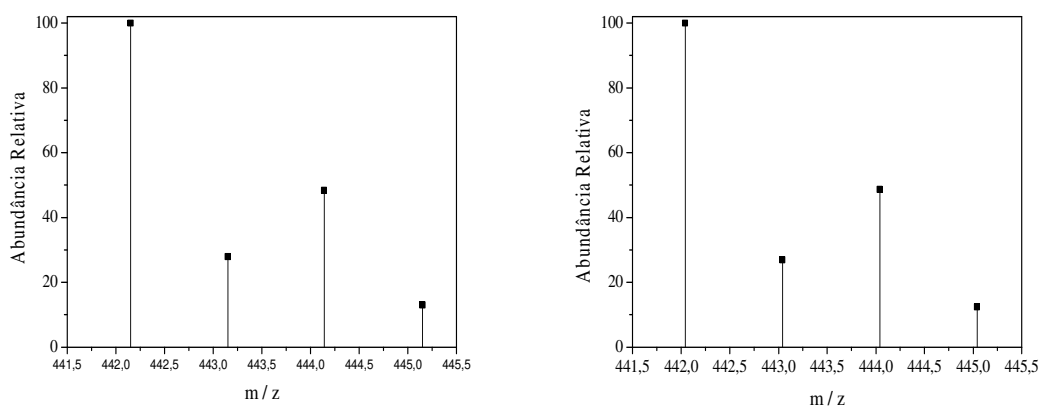


Figura A19: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo **7**, atribuído a $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})]^+$, em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.

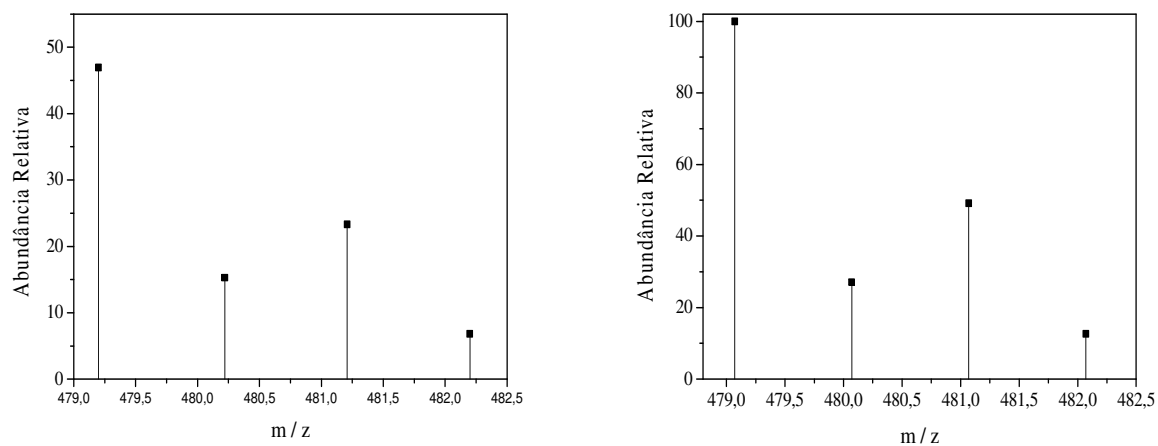


Figura A20: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo **7**, atribuído a $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$, em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.

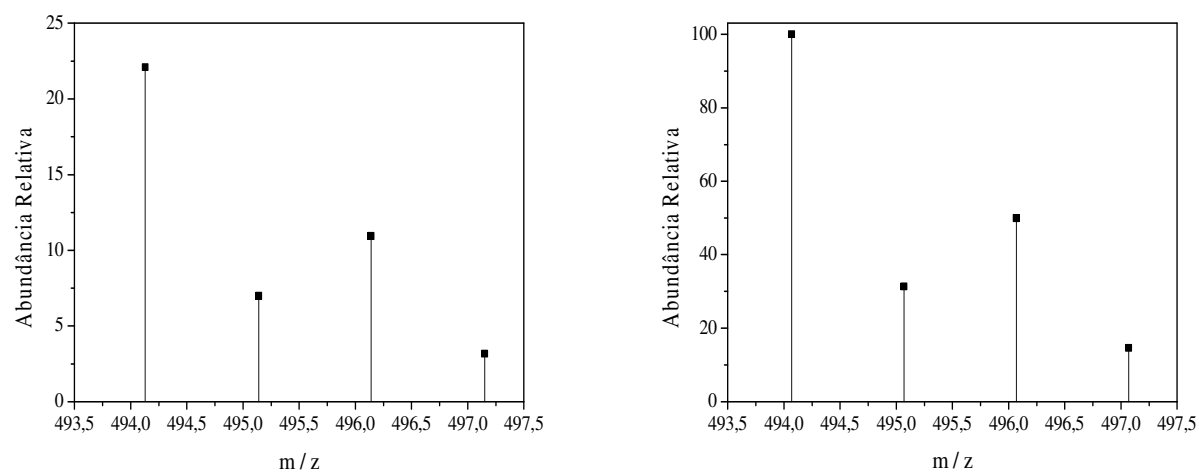


Figura A21: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo **8**, atribuído a $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})]^+$, em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.

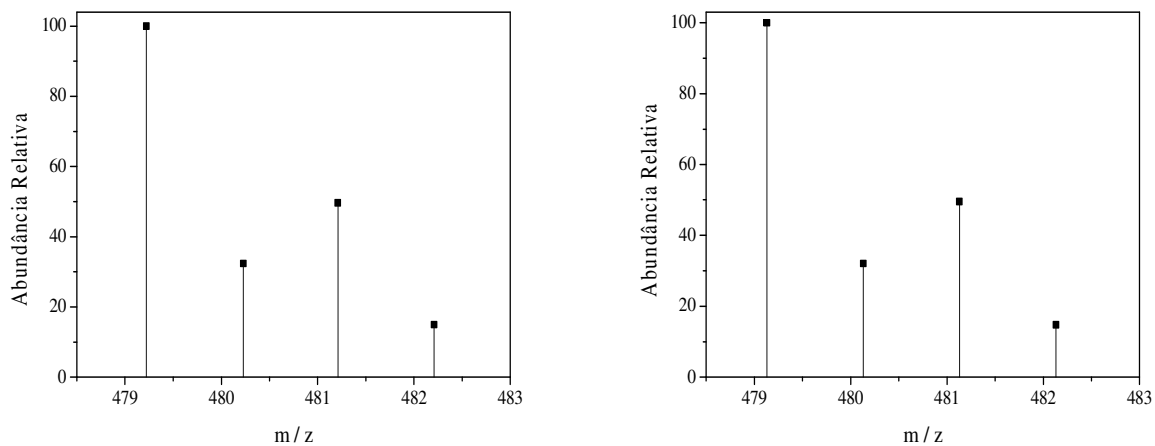


Figura A22: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo **8**, atribuído a $[\text{Cu}(\text{dmp})_2]^+$, em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{dmp})_2]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.

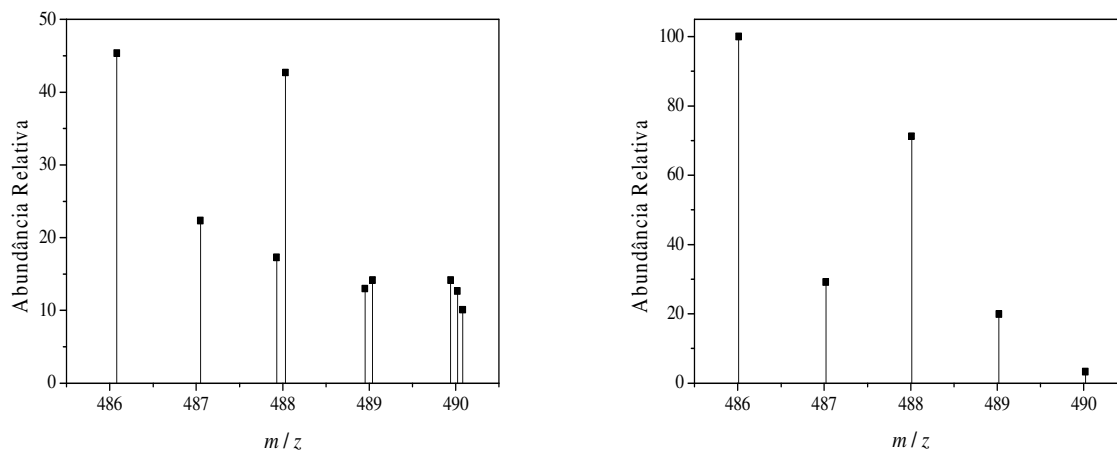


Figura A23: (Esquerda) Fragmento do espectro ESI-MS do complexo **11**, atribuído a $[\text{Ga}(\text{phen})(\text{L1})]^+$ em MeOH e (Direita) Distribuição isotópica para a espécie $[\text{Ga}(\text{phen})(\text{L1})]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis.

16 ANEXO 3 – ESPECTROS DE RPE REGISTRADOS A 298 K

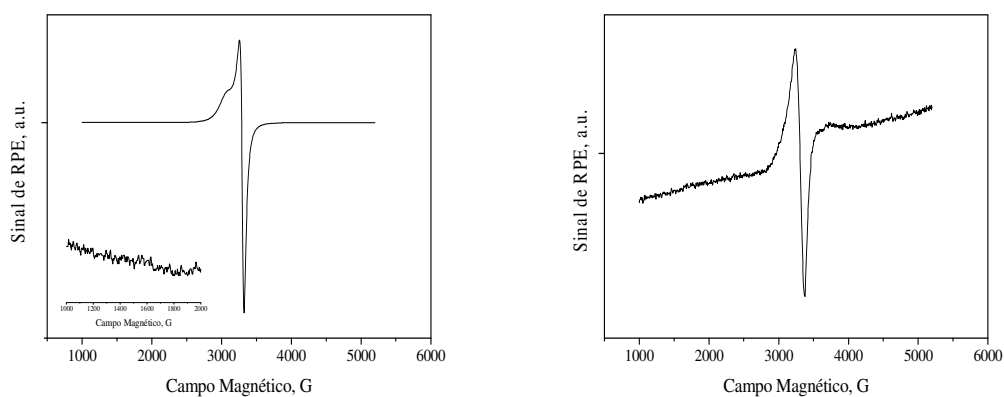


Figura A24: Espectros de RPE para o complexo **2**, $[\text{Cu}_2(\text{phen})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2]$, registrados a 298 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO. Requadro: Espectro de RPE no intervalo de 1000 a 2000 G.

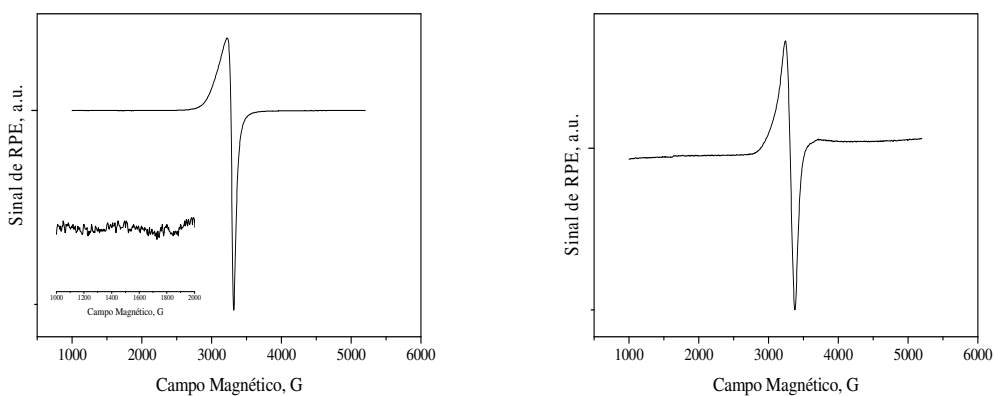


Figura A25: Espectros de RPE para o complexo **3**, $[\text{Cu}_2(\text{bpy})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, registrados a 298 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO. Requadros: Espectros de RPE no intervalo de 1000 a 2000 G.

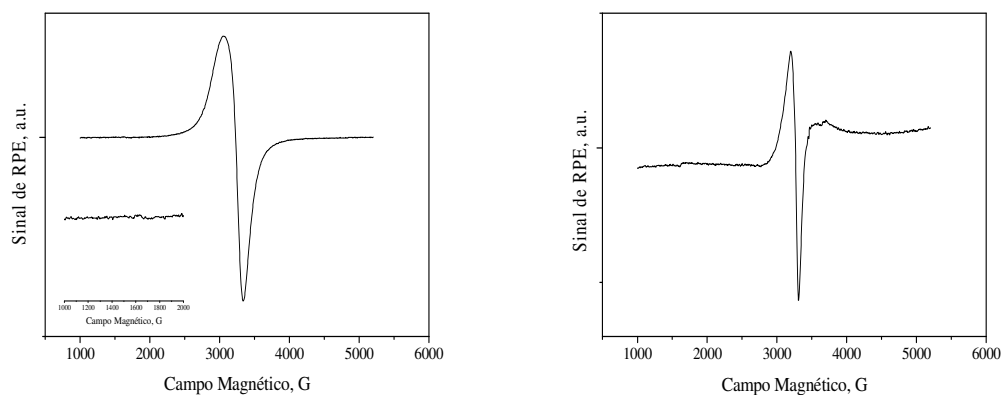


Figura A26: Espectros de RPE para o complexo **4**, $[\text{Cu}_2(\text{dmp})_2(\text{L1})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, registrados a 298 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO. Requadros: Espectros de RPE no intervalo de 1000 a 2000 G.

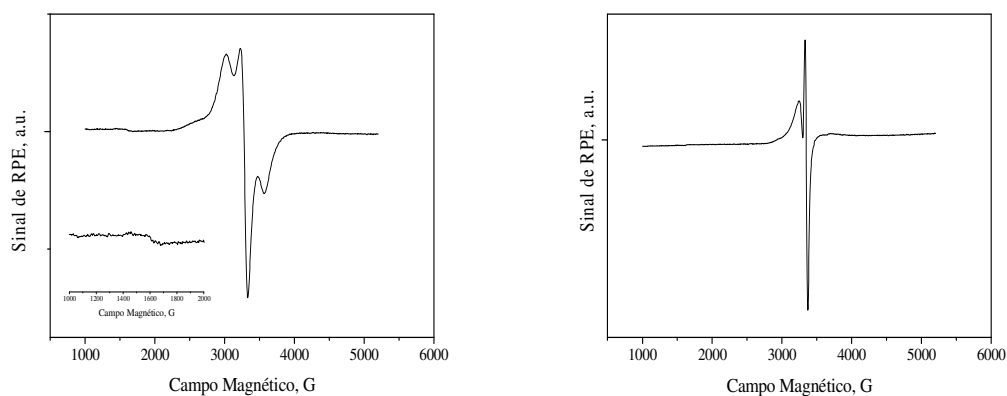


Figura A27: Espectros de RPE para o complexo **6**, $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})_2(\text{ClO}_4)_2]$, registrados a 298 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO. Requadro: Espectro de RPE no intervalo de 1000 a 2000 G.

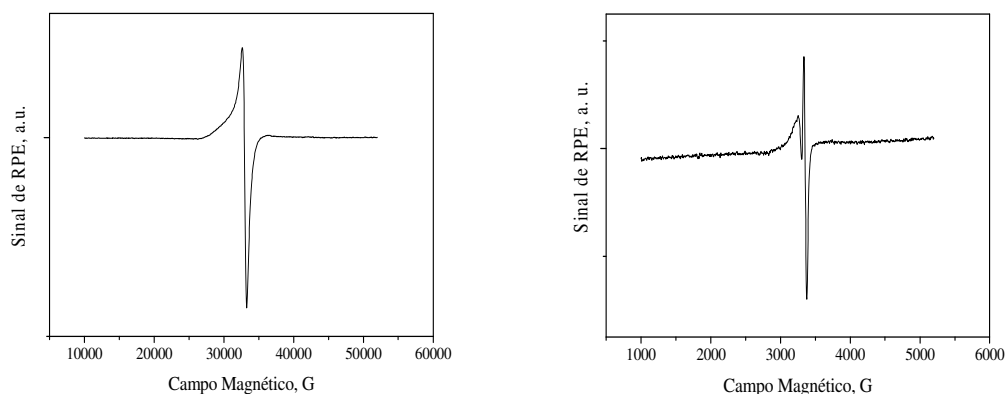


Figura A28: Espectros de RPE para o complexo **7**, $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]_2(\text{ClO}_4)_2$, registrados a 298 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO.

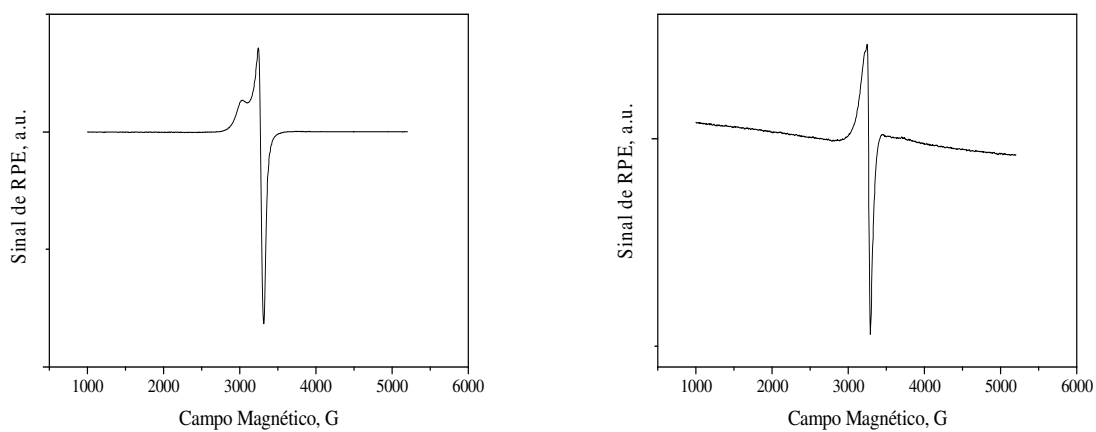


Figura A29: Espectros de RPE para o complexo **8**, $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})]_2(\text{ClO}_4)_2$, registrados a 298 K, modular 15 G, (esquerda) em fase sólida e (direita) em solução de DMSO.

17 ANEXO 4 – TABELAS COMPLETAS: COMPRIMENTOS E ÂNGULOS DE LIGAÇÃO DETERMINADOS PARA OS COMPLEXOS 2.1 E 6

Tabela A1: Comprimentos de ligação, em Å, para os átomos na estrutura do complexo 2.1. Os desvios são mostrados entre parênteses.

Identificação	Comprimento / Å	Identificação	Comprimento / Å
Cu1–O2	1,905 (4)	C44–H44	0,9500
Cu1–O1	1,910 (4)	C45–C46	1,363 (9)
Cu1–N2	2,008 (5)	C45–H44	0,4554
Cu1–N1	2,015 (4)	C45–H45	0,9500
Cu1–O5	2,272 (5)	C46–C47	1,376 (10)
Cu2–O4	1,900 (4)	C46–H46	0,9500
Cu2–O3	1,911 (4)	C47–C48	1,386 (9)
Cu2–N4	2,006 (4)	C47–H47	0,9500
Cu2–N3	2,016 (5)	C48–C49	1,356 (8)
Cu2–O6	2,288(4)	C48–H48	0,9500
C1–N1	1,320 (8)	C48–H49	0,4062
C1–C2	1,389 (9)	C49–C50	1,472 (8)
C1–H1	0,9500	C49–H49	0,9500
C2 –C3	1,370 (10)	C50–O3	1,277 (7)
C2–H2	0,9500	C50–C51	1,409 (8)
C3–C4	1,413 (9)	C51–C52	1,438 (8)
C3–H3	0,9500	C52–O4	1,270 (7)
C4–C5	1,406 (8)	C52–C53	1,432 (8)
C4–C6	1,422 (9)	C53–C54	1,3900
C5–N1	1,357 (8)	C53–C48'	1,3900
C5–C9	1,431 (8)	C53–H53	0,9472
C6–C7	1,367 (10)	C54–C45'	1,3900
C6–H6	0,9500	C54–H54	0,9453
C7–C8	1,419 (9)	C45'–C46'	1,3900
C7–H7	0,9500	C45'–H54	0,6300
C8–C9	1,398 (9)	C45'–H45'	0,9500

C8-C10	1,410 (9)	C46'-C47'	1,3900
C9-N2	1,364 (7)	C46'-H46'	0,9520
C10-C11	1,370 (10)	C47'-C48'	1,3900
C10-H10	0,9500	C47'-H47'	0,9519
C11-C12	1,391 (9)	C48'-H53	0,6213
C11-H11	0,9500	C48'-H48'	0,9500
C12-N2	1,337 (8)	C61-S1	1,802 (9)
C12-H12	0,9500	C61-H(61A)	0,9800
C21-N3	1,322 (8)	C61-H(61B)	0,9800
C21-C22	1,397 (9)	C61-H(61C)	0,9800
C21-H21	0,9500	C62-S1	1,778 (11)
C22-C23	1,348 (9)	C62-H(62A)	0,9800
C22-H22	0,9500	C62-H(62B)	0,9800
C23-C24	1,422 (9)	C62-H(62C)	0,9800
C23-H23	0,9500	C71-S2	1,783 (7)
C24-C25	1,403 (8)	C71-H(71A)	0,9800
C24-C26	1,422 (9)	C71-H(71B)	0,9800
C25-N3	1,358 (7)	C71-H(71C)	0,9800
C25-C29	1,428 (8)	C72-S2	1,782 (8)
C26-C27	1,371 (9)	C72-H(72A)	0,9800
C26-H26	0,9500	C72-H(72B)	0,9800
C27-C28	1,424 (9)	C72-H(72C)	0,9800
C27-H27	0,9500	S1-O5	1,502 (5)
C28-C29	1,385 (8)	S2-O6	1,506 (4)
C28-C30	1,408 (9)	P1-F2	1,526 (6)
C29-N4	1,356 (7)	P1-F4'	1,529 (13)
C30-C31	1,380 (9)	P1-F6'	1,530 (14)
C30-H30	0,9500	P1-F3	1,534 (10)
C31-C32	1,393 (8)	P1-F3'	1,538 (13)
C31-H31	0,9500	P1-F6	1,542 (11)
C32-N4	1,323 (7)	P1-F4	1,561 (9)
C32-H32	0,9500	P1-F5'	1,565 (14)
C41-O2	1,280 (7)	P1-F1	1,573 (7)

C41–C42	1,417 (8)	P1–F5	1,590 (10)
C41–C54	1,438 (8)	P2–F11	1,570 (5)
C42–C43	1,438 (8)	P2–F7	1,578 (4)
C42–C51	1,456 (8)	P2–F8	1,582 (5)
C43–O1	1,258 (7)	P2–F12	1,583 (5)
C43–C44	1,456 (8)	P2–F10	1,585 (5)
C44–C49	1,398 (8)	P2–F9	1,585 (5)
C44–C45	1,404 (8)		

Operações de simetria foram usadas para gerar átomos equivalentes

Tabela A2: Ângulos de ligação, em °, para os átomos na estrutura do complexo **2.1**. Os desvios são mostrados entre parênteses.

Identificação	Ângulo / °	Identificação	Ângulo / °
O2–Cu1–O1	91,34 (17)	O3–C50–C51	126,2 (5)
O2–Cu1–N2	93,33 (18)	O3–C50–C49	114,2 (5)
O1–Cu1–N2	165,8 (2)	C51–C50–C49	119,6 (5)
O2–Cu1–N1	172,0 (2)	C50–C51–C52	119,8 (5)
O1–Cu1–N1	91,33 (18)	C50–C51–C42	120,8 (5)
N2–Cu1–N1	82,36 (19)	C52–C51–C42	119,4 (5)
O2–Cu1–O5	95,63 (19)	O4–C52–C53	115,2 (5)
O1–Cu1–O5	97,4 (2)	O4–C52–C51	126,1 (5)
N2–Cu1–O5	95,5 (2)	C53–C52–C51	118,7 (5)
N1–Cu1–O5	91,52 (19)	C54–C53–C48'	120,0
O4–Cu2–O3	91,66 (16)	C54–C53–C52	121,7 (5)
O4–Cu2–N4	92,61 (18)	C48'–C53–C52	113,8 (7)
O3–Cu2–N4	171,91 (19)	C54–C53–H53	119,2
O4–Cu2–N3	167,2 (2)	C48'–C53–H53	21,9
O3–Cu2–N3	92,45 (18)	C52–C53–H53	119,1
N4–Cu2–N3	81,96 (19)	C53–C54–C45'	120,0
O4–Cu2–O6	93,34 (18)	C53–C54–C41	120,5 (5)
O3–Cu2–O6	94,65 (16)	C45'–C54–C41	114,4 (7)
N4–Cu2–O6	91,95 (18)	C53–C54–H54	120,0
N3–Cu2–O6	98,41 (18)	C45'–C54–H54	22,4

N1-C1-C2	122,3 (6)	C41-C54-H54	119,5
N1-C1-H1	118,9	C54-C45'-C46'	120,0
C2-C1-H1	118,9	C54-C45'-H54	35,0
C3-C2-C1	120,0 (6)	C46'-C45'-H54	117,8
C3-C2-H2	120,0	C54-C45'-H45'	120,2
C1-C2-H2	120,0	C46'-C45'-H45'	119,8
C2-C3-C4	119,5 (6)	H54-C45'-H45'	110,8
C2-C3-H3	120,2	C47'-C46'-C45'	120,0
C4-C3-H3	120,2	C47'-C46'-H46'	119,9
C5-C4-C3	116,3 (6)	C45'-C46'-H46'	120,1
C5-C4-C6	118,9 (6)	C46'-C47'-C48'	120,0
C3-C4-C6	124,8 (6)	C46'-C47'-H47'	120,0
N1-C5-C4	123,3 (6)	C48'-C47'-H47'	120,0
N1-C5-C9	117,2 (5)	C47'-C48'-C53	120,0
C4-C5-C9	119,5 (6)	C47'-C48'-H53	116,6
C7-C6-C4	120,8 (6)	C53-C48'-H53	34,6
C7-C6-H6	119,6	C47'-C48'-H48'	119,9
C4-C6-H6	119,6	C53-C48'-H48'	120,1
C6-C7-C8	121,6 (6)	H53-C48'-H48'	112,1
C6-C7-H7	119,2	S1-C61-H(61A)	109,5
C8-C7-H7	119,2	S1-C61-H(61B)	109,5
C9-C8-C10	117,0 (6)	H(61A)-C61-H(61B)	109,5
C9-C8-C7	118,2 (6)	S1-C61-H(61C)	109,5
C10-C8-C7	124,7 (6)	H(61A)-C61-H(61C)	109,5
N2-C9-C8	123,2 (6)	H(61B)-C61-H(61C)	109,5
N2-C9-C5	115,9 (5)	S1-C62-H(62A)	109,5
C8-C9-C5	120,8 (5)	S1-C62-H(62B)	109,5
C11-C10-C8	119,2 (6)	H(62A)-C62-H(62B)	109,5
C11-C10-H10	120,4	S1-C62-H(62C)	109,5
C8-C10-H10	120,4	H(62A)-C62-H(62C)	109,5
C10-C11-C12	120,5 (6)	H(62B)-C62-H(62C)	109,5
C10-C11-H11	119,7	S2-C71-H(71A)	109,5
C12-C11-H11	119,7	S2-C71-H(71B)	109,5

N2-C12-C11	121,7 (6)	H(71A)-C71-H(71B)	109,5
N2-C12-H12	119,2	S2-C71-H(71C)	109,5
C11-C12-H12	119,2	H(71A)-C71-H(71C)	109,5
N3-C21-C22	122,0 (6)	H(71B)-C71-H(71C)	109,5
N3-C21-H21	119,0	S2-C72-H(72A)	109,5
C22-C21-H21	119,0	S2-C72-H(72B)	109,5
C23-C22-C21	120,3 (6)	H(72A)-C72-H(72B)	109,5
C23-C22-H22	119,8	S2-C72-H(72C)	109,5
C21-C22-H22	119,8	H(72A)-C72-H(72C)	109,5
C22-C23-C24	119,6 (6)	H(72B)-C72-H(72C)	109,5
C22-C23-H23	120,2	C1-N1-C5	118,6 (5)
C24-C23-H23	120,2	C1-N1-Cu1	129,5 (4)
C25-C24-C23	116,4 (5)	C5-N1-Cu1	111,9 (4)
C25-C24-C26	119,0 (6)	C12-N2-C9	118,3 (5)
C23-C24-C26	124,6 (6)	C12-N2-Cu1	129,3 (4)
N3-C25-C24	123,0 (5)	C9-N2-Cu1	112,5 (4)
N3-C25-C29	117,1 (5)	C21-N3-C25	118,6 (5)
C24-C25-C29	119,9 (5)	C21-N3-Cu2	129,5 (4)
C27-C26-C24	120,9 (6)	C25-N3-Cu2	111,9 (4)
C27-C26-H26	119,6	C32-N4-C29	118,1 (5)
C24-C26-H26	119,6	C32-N4-Cu2	128,8 (4)
C26-C27-C28	120,4 (5)	C29-N4-Cu2	113,0 (4)
C26-C27-H27	119,8	C43-O1-Cu1	129,0 (4)
C28-C27-H27	119,8	C41-O2-Cu1	127,2 (4)
C29-C28-C30	116,5 (5)	C50-O3-Cu2	127,5 (4)
C29-C28-C27	119,6 (6)	C52-O4-Cu2	127,8 (4)
C30-C28-C27	123,9 (5)	O5-S1-C62	108,2 (4)
N4-C29-C28	124,0 (5)	O5-S1-C61	105,2 (4)
N4-C29-C25	115,9 (5)	C62-S1-C61	99,5 (5)
C28-C29-C25	120,2 (5)	S1-O5-Cu1	138,4 (3)
C31-C30-C28	119,8 (5)	O6-S2-C72	106,0 (3)
C31-C30-H30	120,1	O6-S2-C71	107,1 (3)
C28-C30-H30	120,1	C72-S2-C71	97,9 (3)

C30-C31-C32	118,9 (6)	S2-O6-Cu2	140,8 (3)
C30-C31-H31	120,5	F2-P1-F4'	91,1 (6)
C32-C31-H31	120,5	F2-P1-F6'	93,1 (6)
N4-C32-C31	122,6 (5)	F4'-P1-F6'	88,3 (17)
N4-C32-H32	118,7	F2-P1-F3	89,7 (5)
C31-C32-H32	118,7	F2-P1-F3'	90,5 (5)
O2-C41-C42	126,0 (5)	F4'-P1-F3'	177,5 (14)
O2-C41-C54	114,5 (5)	F6'-P1-F3'	89,6 (15)
C42-C41-C54	119,5 (5)	F2-P1-F6	92,0 (6)
C41-C42-C43	120,3 (5)	F3-P1-F6	91,4 (10)
C41-C42-C51	120,2 (5)	F2-P1-F4	92,3 (4)
C43-C42-C51	119,5 (5)	F3-P1-F4	177,7 (6)
O1-C43-C42	124,9 (5)	F6-P1-F4	87,5 (8)
O1-C43-C44	116,3 (5)	F2-P1-F5'	88,9 (6)
C42-C43-C44	118,8 (5)	F4'-P1-F5'	85,0 (15)
C49-C44-C45	119,6 (5)	F6'-P1-F5'	173,0 (16)
C49-C44-C43	121,6 (5)	F3'-P1-F5'	97,0 (15)
C45-C44-C43	118,8 (5)	F2-P1-F1	177,7 (4)
C49-C44-H44	119,0	F4'-P1-F1	89,7 (6)
C45-C44-H44	1,6	F6'-P1-F1	89,0 (5)
C43-C44-H44	119,4	F3-P1-F1	90,7 (5)
C46-C45-C44	119,5 (6)	F3'-P1-F1	88,7 (5)
C46-C45-H44	118,2	F6-P1-F1	90,3 (6)
C44-C45-H44	3,3	F4-P1-F1	87,3 (4)
C46-C45-H45	120,2	F5'-P1-F1	89,0 (6)
C44-C45-H45	120,3	F2-P1-F5	89,0(5)
H44-C45-H45	121,4	F3-P1-F5	89,8 (9)
C45-C46-C47	120,5 (6)	F6-P1-F5	178,4 (8)
C45-C46-H46	119,7	F4-P1-F5	91,3 (8)
C47-C46-H46	119,7	F1-P1-F5	88,7 (5)
C46-C47-C48	120,0 (6)	F11-P2-F7	91,0 (3)
C46-C47-H47	120,0	F11-P2-F8	89,6 (3)
C48-C47-H47	120,0	F7-P2-F8	178,9 (3)

C49–C48–C47	120,8 (6)	F11–P2–F12	179,5 (3)
C49–C48–H48	119,6	F7–P2–F12	88,5 (3)
C47–C48–H48	119,6	F8–P2–F12	90,9 (3)
C49–C48–H49	2,3	F11–P2–F10	89,6 (3)
C47–C48–H49	122,1	F7–P2–F10	90,6 (3)
H48–C48–H49	118,2	F8–P2–F10	88,5 (3)
C48–C49–C44	119,5 (5)	F12–P2–F10	90,4 (4)
C48–C49–C50	120,9 (5)	F11–P2–F9	90,8 (3)
C44–C49–C50	119,5 (5)	F7–P2–F9	90,1 (3)
C48–C49–H49	1,0	F8–P2–F9	90,8 (3)
C44–C49–H49	120,1	F12–P2–F9	89,1 (3)
C50–C49–H49	120,3	F10–P2–F9	179,1 (4)

Operações de simetria foram usadas para gerar átomos equivalentes

Tabela A3: Comprimentos de ligação, em Å, para os átomos na estrutura do complexo **6**. Átomos rotulados (‘) estão no componente menor de desordem e os desvios são mostrados entre parênteses.

Identificação	Comprimento / Å	Identificação	Comprimento / Å
Cu1—O1	1,919 (3)	Cu1'—O1'	1,931 (10)
Cu1—O2 ⁱ	3,011 (4)	Cu1'—O2'	1,862 (10)
Cu1—O2	1,886 (3)	Cu1'—O3 ⁱⁱⁱ	2,502 (17)
Cu1—O3 ⁱⁱ	2,456 (4)	Cu1'—N1'	1,996 (13)
Cu1—N1	1,982 (6)	Cu1'—N2'	1,952 (13)
Cu1—N2	1,997 (5)	O1'—C1'	1,289 (15)
O1—C1	1,276 (6)	O2'—C2'	1,303 (13)
O2—C3	1,292 (5)	O3'—C8'	1,246 (15)
O3—C8	1,242 (5)	C1'—C3'	1,445 (15)
C1—C2	1,433 (6)	C1'—C14'	1,468 (15)
C1—C14	1,474 (7)	C3'—C2'	1,419 (15)
C2—C3	1,421 (7)	C3'—C7'	1,445 (16)
C2—C7	1,447 (7)	C2'—C4'	1,42 (2)
C3—C4	1,419 (9)	C4'—C5'	1,36 (2)
C4—C5	1,368 (10)	C5'—C6'	1,383 (17)
C5—C6	1,402 (7)	C6'—C7'	1,365 (16)
C6—C7	1,370 (8)	C7'—C8'	1,466 (14)

C7—C8	1,476 (6)	C8'—C9'	1,435 (16)
C8—C9	1,445 (8)	C9'—C10'	1,423 (17)
C9—C10	1,415 (8)	C9'—C14'	1,409 (16)
C9—C14	1,401 (7)	C10'—C11'	1,387 (17)
C10—C11	1,387 (7)	C11'—C12'	1,384 (17)
C11—C12	1,384 (7)	C12'—C13'	1,39 (2)
C12—C13	1,383 (9)	C13'—C14'	1,41 (2)
C13—C14	1,403 (9)	N1'—C21'	1,336 (17)
N1—C21	1,323 (8)	N1'—C32'	1,373 (18)
N1—C32	1,365 (7)	N2'—C30'	1,324 (17)
N2—C30	1,324 (8)	N2'—C31'	1,377 (19)
N2—C31	1,365 (8)	C21'—C22'	1,389 (18)
C21—C22	1,398 (8)	C22'—C23'	1,359 (19)
C22—C23	1,355 (10)	C23'—C24'	1,42 (2)
C23—C24	1,416 (11)	C24'—C25'	1,43 (2)
C24—C25	1,438 (12)	C24'—C32'	1,41 (2)
C24—C32	1,407 (10)	C25'—C26'	1,338 (17)
C25—C26	1,334 (11)	C26'—C27'	1,45 (2)
C26—C27	1,448 (13)	C27'—C28'	1,41 (2)
C27—C28	1,409 (9)	C27'—C31'	1,39 (2)
C27—C31	1,394 (11)	C28'—C29'	1,356 (19)
C28—C29	1,362 (9)	C29'—C30'	1,404 (18)
C29—C30	1,412 (8)	C31'—C32'	1,441 (16)
C31—C32	1,434 (9)	C11'—O11'	1,415 (18)
C11—O11	1,439 (6)	C11'—O12'	1,384 (18)
C11—O12	1,414 (5)	C11'—O13'	1,493 (19)
C11—O13	1,453 (6)	C11'—O14'	1,396 (18)
C11—O14	1,391 (6)		

Códigos de simetria: (i) $-x+1, -y+1, -z+1$; (ii) $-x, -y+1, -z+1$.

Tabela A4: Ângulos de ligação, em $^{\circ}$, para os átomos na estrutura do complexo **6**. Átomos rotulados (') estão no componente menor de desordem e os desvios são mostrados entre parênteses.

Identificação	Ângulo / $^{\circ}$	Identificação	Ângulo / $^{\circ}$
O1—Cu1—O3 ⁱⁱ	88,80 (13)	O1'—Cu1'—O3 ⁱⁱⁱ	87,7 (5)
O1—Cu1—N1	94,30 (17)	O1'—Cu1'—N1'	91,1 (6)

O1—Cu1—N2	176,00 (17)	O1'—Cu1'—N2'	171,6 (8)
O2—Cu1—O1	91,55 (14)	O2'—Cu1'—O1'	92,6 (5)
O2—Cu1—O3 ⁱⁱ	93,30 (15)	O2'—Cu1'—O3 ⁱⁱⁱ	93,3 (5)
O2—Cu1—N1	169,64 (19)	O2'—Cu1'—N1'	175,6 (6)
O2—Cu1—N2	90,75 (17)	O2'—Cu1'—N2'	92,8 (6)
N1—Cu1—O3 ⁱⁱ	95,35 (18)	N1'—Cu1'—O3 ⁱⁱⁱ	89,2 (7)
N1—Cu1—N2	82,95 (18)	N2'—Cu1'—O3 ⁱⁱⁱ	98,5 (8)
N2—Cu1—O3 ⁱⁱ	94,34 (16)	N2'—Cu1'—N1'	83,3 (6)
C1—O1—Cu1	126,5 (3)	C1'—O1'—Cu1'	127,0 (10)
C3—O2—Cu1	126,0 (3)	C2'—O2'—Cu1'	126,5 (10)
O1—C1—C2	124,0 (5)	O1'—C1'—C3'	120,7 (12)
O1—C1—C14	116,1 (4)	O1'—C1'—C14'	117,6 (12)
C2—C1—C14	119,8 (5)	C3'—C1'—C14'	121,5 (11)
C1—C2—C7	119,6 (4)	C1'—C3'—C7'	116,8 (12)
C3—C2—C1	122,1 (5)	C2'—C3'—C1'	123,9 (12)
C3—C2—C7	118,3 (4)	C2'—C3'—C7'	119,3 (12)
O2—C3—C2	123,8 (5)	O2'—C2'—C3'	124,7 (12)
O2—C3—C4	117,9 (5)	O2'—C2'—C4'	116,9 (14)
C4—C3—C2	118,2 (5)	C4'—C2'—C3'	118,4 (15)
C5—C4—C3	122,2 (7)	C5'—C4'—C2'	121 (2)
C4—C5—C6	120,2 (6)	C4'—C5'—C6'	120,9 (18)
C7—C6—C5	120,2 (5)	C7'—C6'—C5'	121,8 (17)
C2—C7—C8	119,8 (4)	C3'—C7'—C8'	121,7 (13)
C6—C7—C2	121,0 (4)	C6'—C7'—C3'	118,6 (14)
C6—C7—C8	119,1 (4)	C6'—C7'—C8'	119,6 (13)
O3—C8—C7	121,6 (4)	O3'—C8'—C7'	124,2 (13)
O3—C8—C9	120,3 (5)	O3'—C8'—C9'	116,9 (13)
C9—C8—C7	118,1 (4)	C9'—C8'—C7'	118,8 (13)
C10—C9—C8	120,4 (5)	C10'—C9'—C8'	121,6 (14)
C14—C9—C8	121,6 (6)	C14'—C9'—C8'	120,6 (15)
C14—C9—C10	118,0 (5)	C14'—C9'—C10'	117,8 (14)
C11—C10—C9	121,0 (5)	C11'—C10'—C9'	120,8 (15)
C12—C11—C10	119,6 (5)	C12'—C11'—C10'	120,7 (15)
C13—C12—C11	121,2 (6)	C11'—C12'—C13'	119,6 (17)
C12—C13—C14	119,3 (6)	C12'—C13'—C14'	121 (2)
C9—C14—C1	119,8 (5)	C9'—C14'—C1'	119,8 (13)
C9—C14—C13	120,9 (5)	C9'—C14'—C13'	120,1 (15)
C13—C14—C1	119,4 (5)	C13'—C14'—C1'	120,0 (14)

C21—N1—Cu1	129,9 (4)	C21'—N1'—Cu1'	131,9 (12)
C21—N1—C32	117,3 (6)	C21'—N1'—C32'	115,8 (15)
C32—N1—Cu1	112,3 (5)	C32'—N1'—Cu1'	112,3 (12)
C30—N2—Cu1	129,2 (4)	C30'—N2'—Cu1'	129,4 (15)
C30—N2—C31	118,8 (6)	C30'—N2'—C31'	117,1 (15)
C31—N2—Cu1	111,9 (5)	C31'—N2'—Cu1'	113,3 (12)
N1—C21—C22	123,0 (6)	N1'—C21'—C22'	123,4 (17)
C23—C22—C21	119,8 (6)	C23'—C22'—C21'	120,8 (17)
C22—C23—C24	120,1 (7)	C22'—C23'—C24'	118,6 (17)
C23—C24—C25	125,8 (8)	C23'—C24'—C25'	124 (2)
C32—C24—C23	115,9 (8)	C32'—C24'—C23'	116,2 (19)
C32—C24—C25	118,3 (8)	C32'—C24'—C25'	118,4 (19)
C26—C25—C24	121,3 (8)	C26'—C25'—C24'	121 (3)
C25—C26—C27	122,0 (8)	C25'—C26'—C27'	122 (3)
C28—C27—C26	125,1 (7)	C28'—C27'—C26'	125 (2)
C31—C27—C26	117,6 (7)	C31'—C27'—C26'	118,5 (19)
C31—C27—C28	117,2 (8)	C31'—C27'—C28'	116,3 (19)
C29—C28—C27	119,4 (6)	C29'—C28'—C27'	120,0 (19)
C28—C29—C30	120,3 (6)	C28'—C29'—C30'	119,8 (19)
N2—C30—C29	121,3 (5)	N2'—C30'—C29'	121,9 (18)
N2—C31—C27	123,1 (8)	N2'—C31'—C27'	123,1 (19)
N2—C31—C32	116,1 (8)	N2'—C31'—C32'	115,6 (18)
C27—C31—C32	120,8 (7)	C27'—C31'—C32'	119 (2)
N1—C32—C24	124,0 (8)	N1'—C32'—C24'	123,7 (18)
N1—C32—C31	116,0 (8)	N1'—C32'—C31'	115,2 (17)
C24—C32—C31	119,9 (7)	C24'—C32'—C31'	120,6 (19)
O11—C11—O13	107,1 (4)	O11'—C11'—O13'	110 (2)
O12—C11—O11	107,4 (3)	O12'—C11'—O11'	109,0 (19)
O12—C11—O13	107,2 (4)	O12'—C11'—O13'	102,4 (19)
O14—C11—O11	110,2 (4)	O12'—C11'—O14'	116 (2)
O14—C11—O12	112,9 (4)	O14'—C11'—O11'	112 (2)
O14—C11—O13	111,8 (5)	O14'—C11'—O13'	107 (2)

Códigos de simetria: (i) $-x+1, -y+1, -z+1$; (ii) $-x, -y+1, -z+1$.

18 ANEXO 5 – ESPECTROS OBTIDOS NA CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS 9 E 10

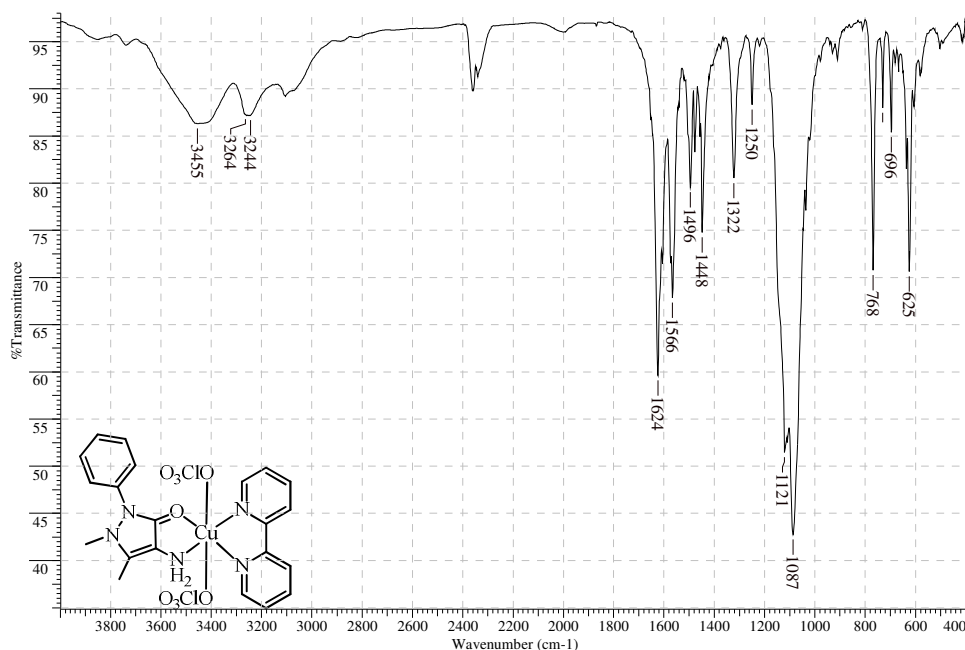


Figura A30: Espectro vibracional na região do infravermelho (4000–400 cm^{-1}) do complexo 10, $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{bpy})(\text{ClO}_4)_2]$, em pastilha de KBr.

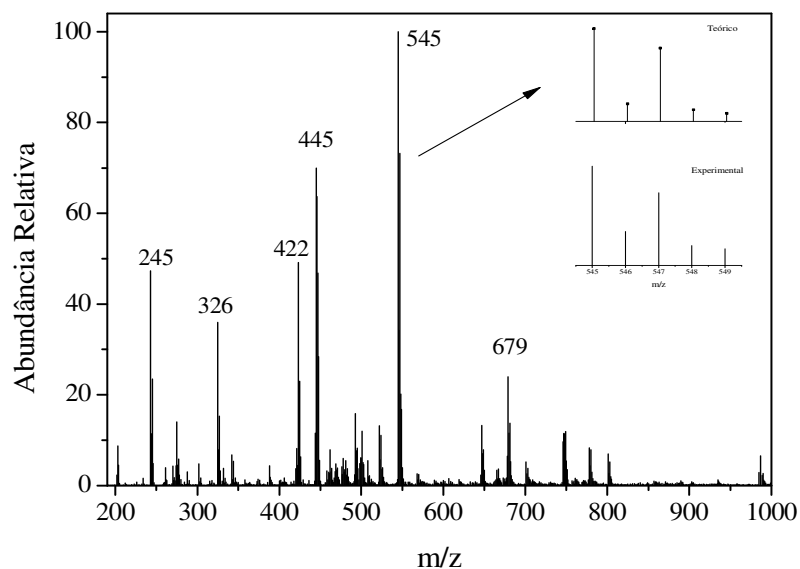


Figura A31: Espectro ESI-MS de 9, $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{phen})(\text{ClO}_4)]^+$, em solução MeOH:H₂O (9:1). Os requadros mostram a distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{phen})(\text{ClO}_4)]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis e um fragmento do espectro.

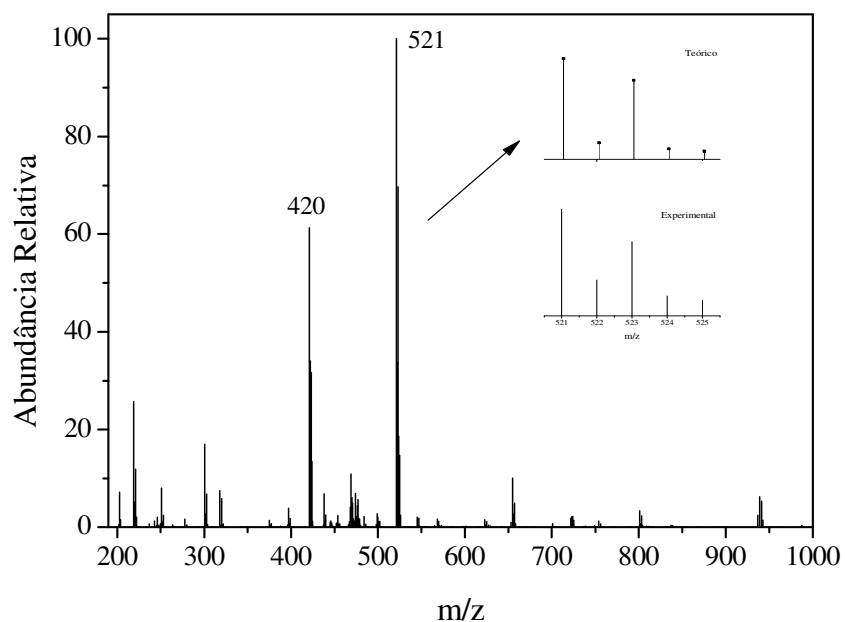


Figura A32: Espectro ESI-MS de **10**, $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{bpy})(\text{ClO}_4)]^+$, em solução MeOH:H₂O (9:1). Os requadros mostram a distribuição isotópica para a espécie $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{bpy})(\text{ClO}_4)]^+$ simulada com o auxílio do programa computacional LCMS Postrun Analysis e um fragmento do espectro.

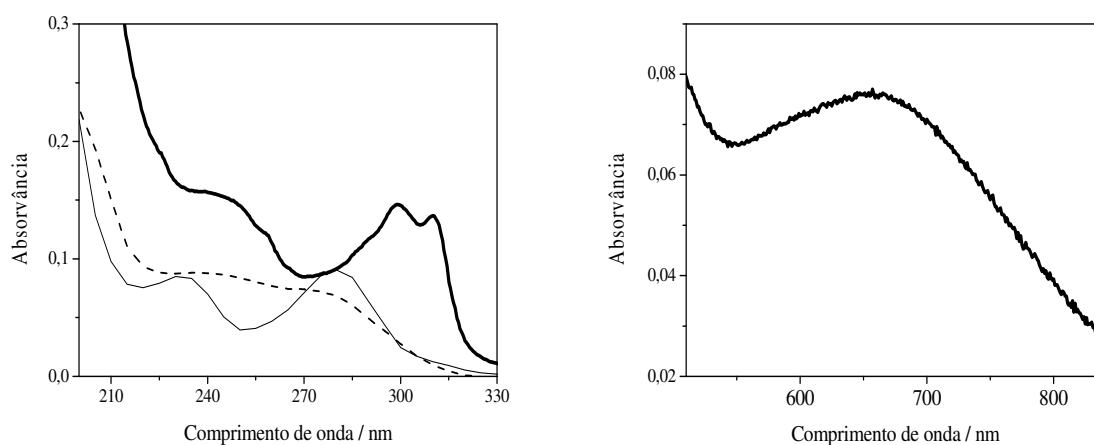


Figura A33: Espectros eletrônicos de soluções aquosas (esquerda) do complexo **10** (—) e seus ligantes, aap (.....) e bpy (---) nas concentrações (esquerda) $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e (direita) de **10** a $5,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

19 ANEXO 6 – CURVAS DOSE-RESPOSTA, INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO CELULAR *VERSUS* CONCENTRAÇÃO DO COMPOSTO, PARA OS COMPLEXOS TERNÁRIOS DE COBRE(II) E SEUS LIGANTES

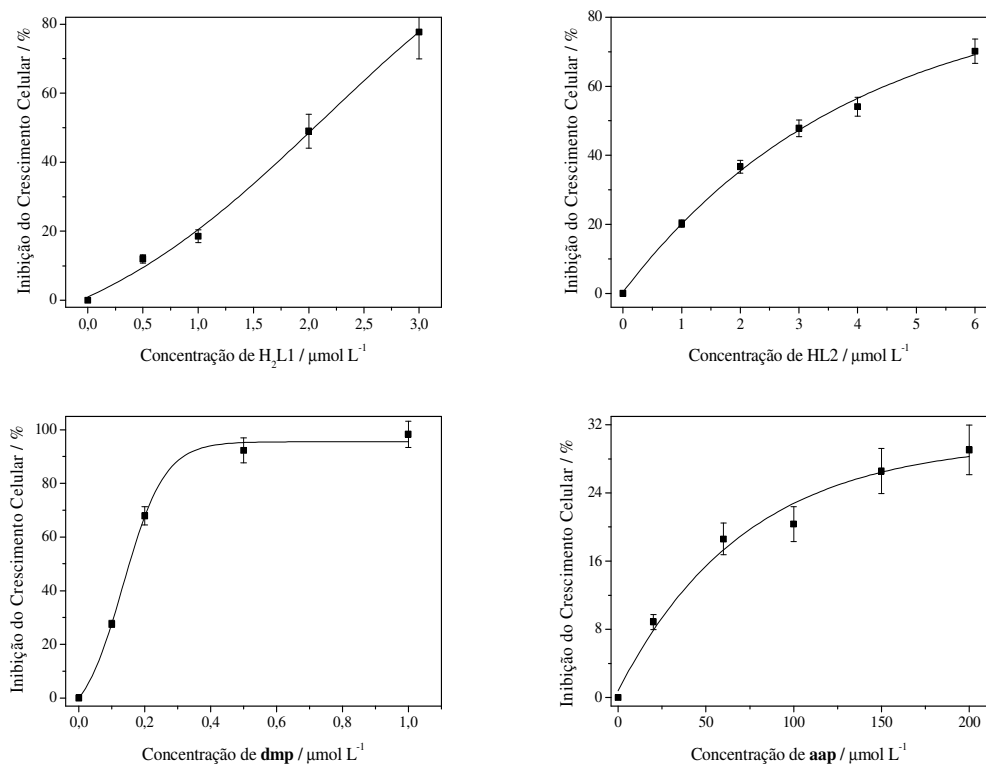


Figura A34: Curva dose-resposta dos ligantes livre, H₂L1, HL2, dmp e aap. Os gráficos foram construídos a partir da média de três experimentos independentes.

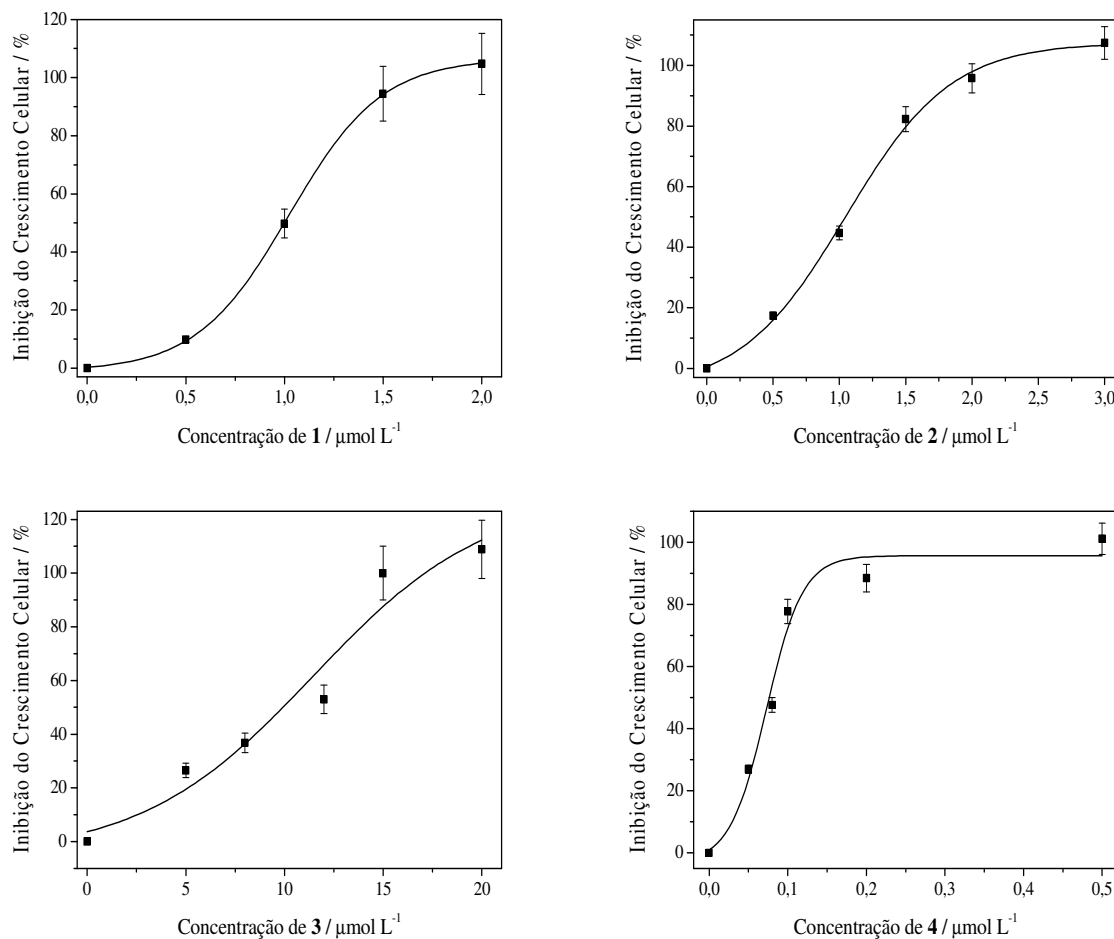


Figura A35: Curva dose-resposta dos complexos contendo **H₂L1** e ligantes *N,N*-doadores na esfera de coordenação do íon metálico*. Os gráficos foram construídos a partir da média de três experimentos independentes.

* **1**, [Cu(HL1)₂], **2**, [Cu₂(phen)₂(L1)(ClO₄)₂], **3**, [Cu₂(bpy)₂(L1)(ClO₄)₂(H₂O)₂], **4**, [Cu₂(dmp)₂(L1)(ClO₄)₂(H₂O)₂].

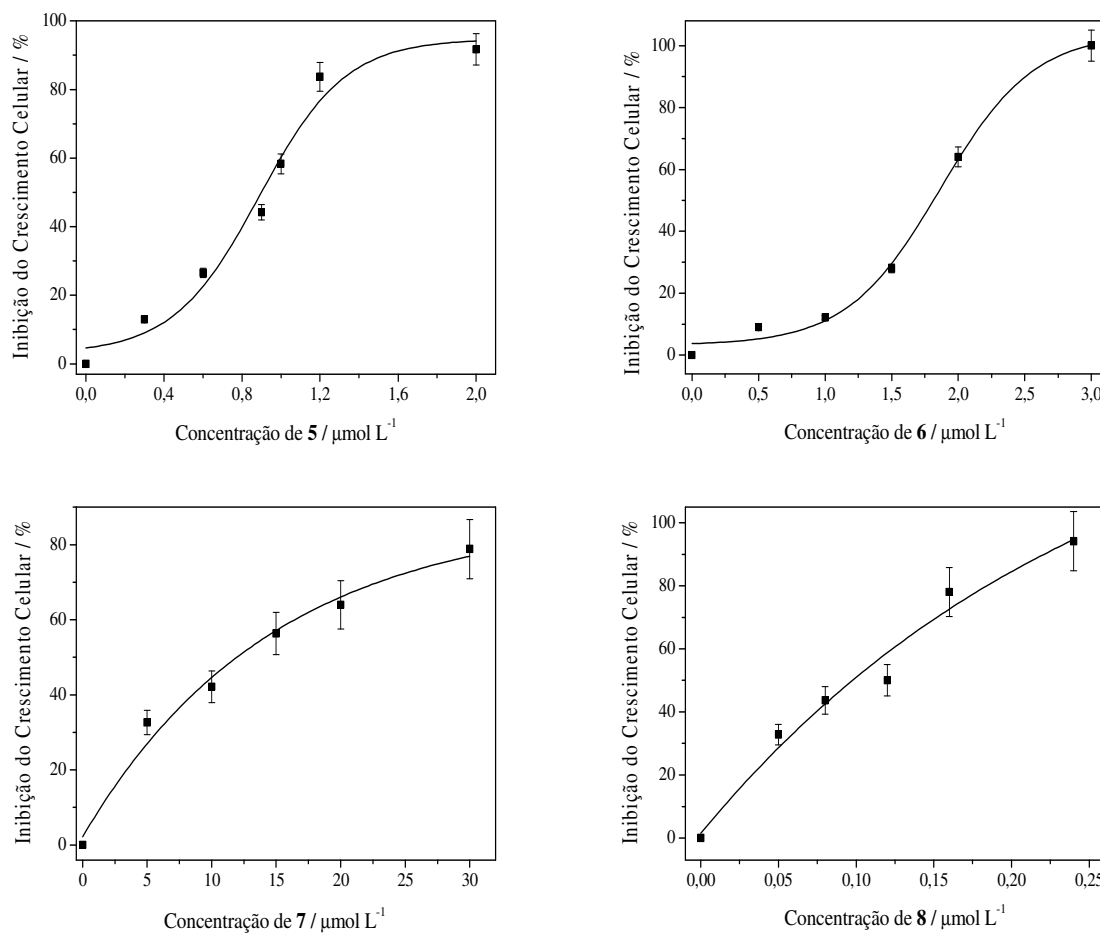


Figura A36: Curva dose-resposta dos complexos contendo **HL2** e ligantes *N,N*-doadores na esfera de coordenação do íon metálico*. Os gráficos foram construídos a partir da média de três experimentos independentes.

* **5**, $[\text{Cu}(\text{L2})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, **6**, $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{L2})](\text{ClO}_4)$, **7**, $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)$, **8**, $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{L2})](\text{ClO}_4)$.

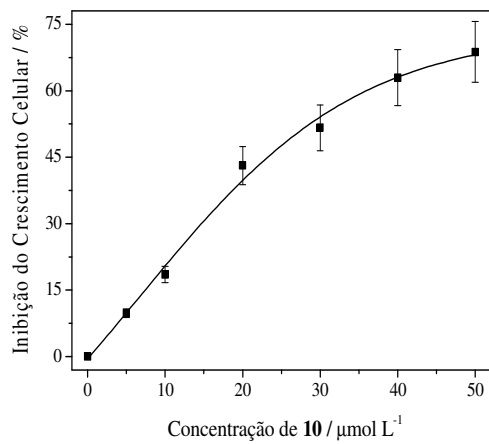
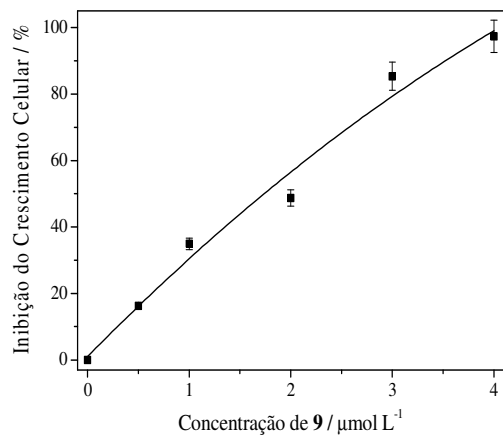


Figura A37: Curva dose-resposta dos complexos contendo 4-aminoantipirina e ligantes *N,N*-doadores na esfera de coordenação do íon metálico*. Os gráficos foram construídos a partir da média de três experimentos independentes.

* 9, $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{phen})(\text{ClO}_4)_2]$, e 10, $[\text{Cu}(\text{aap})(\text{phen})(\text{ClO}_4)_2]$.

20 ANEXO 7: ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C DOS LIGANTES: PHEN E $\text{H}_2\text{L1}$

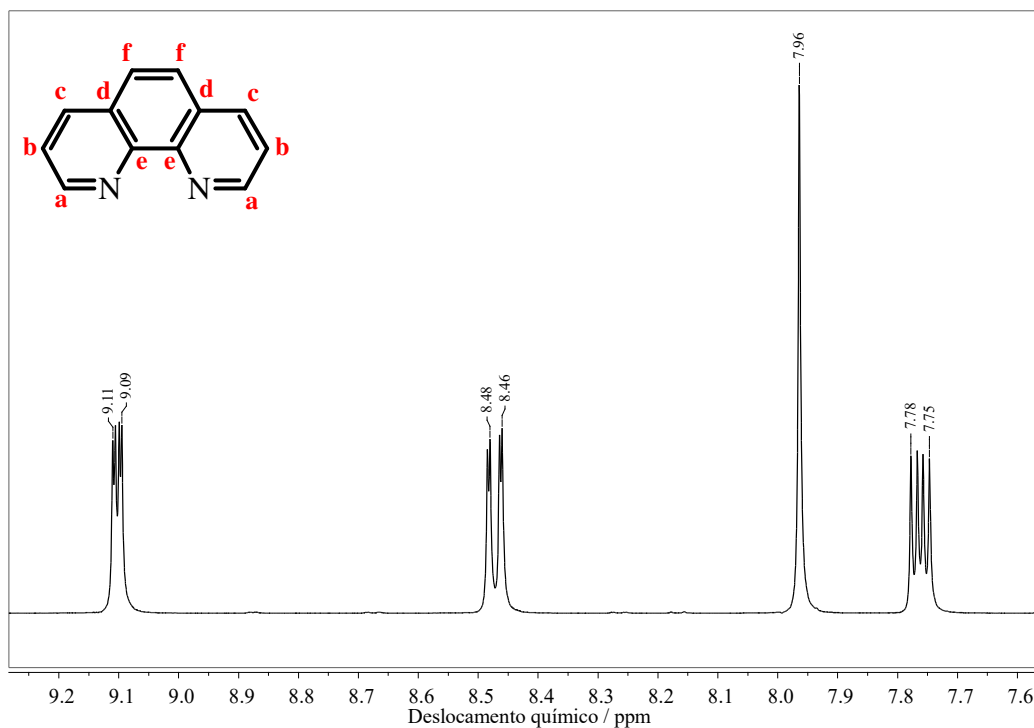


Figura A38: Espectro de RMN de ^1H de **phen**, em $\text{DMSO}-d_6$

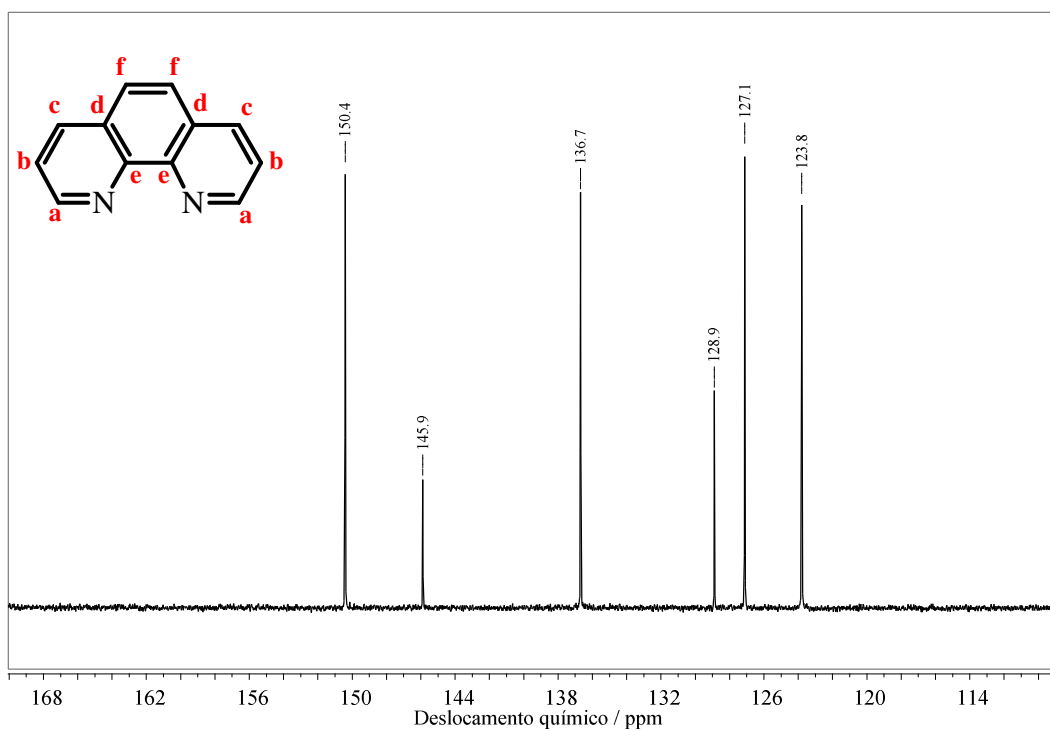


Figura A39: Espectro de RMN de ^{13}C de **phen**, em $\text{DMSO}-d_6$

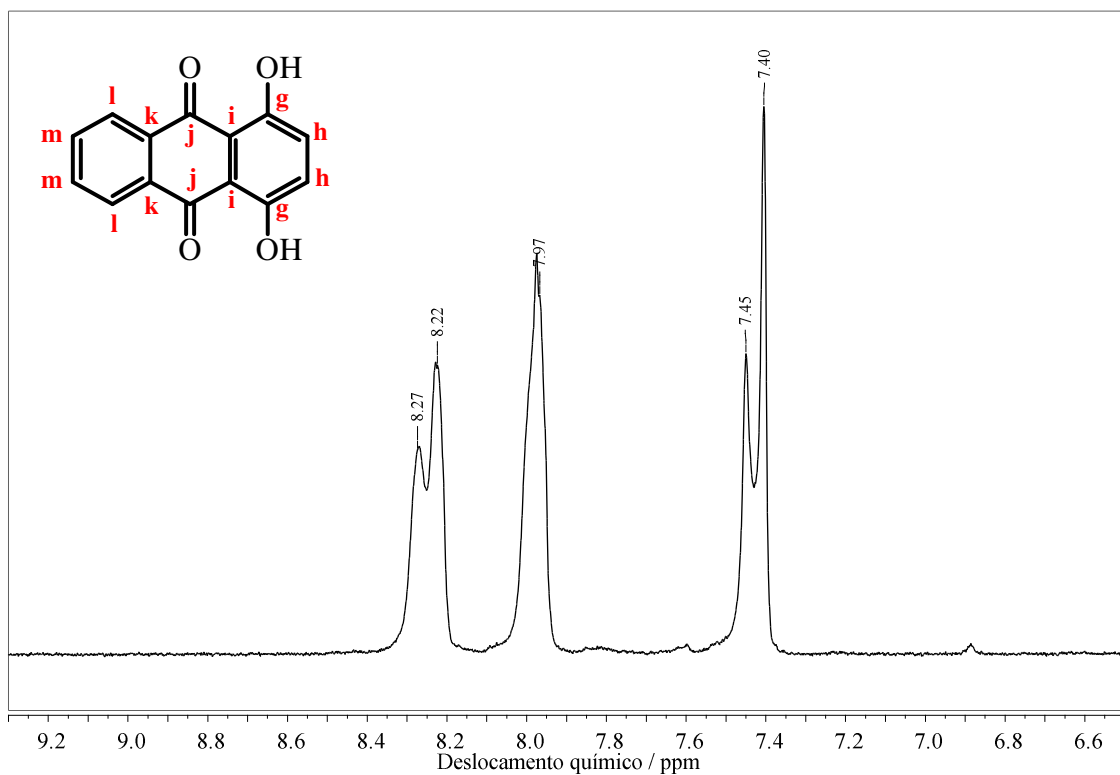


Figura A40: Espectro de RMN de ¹H de **H₂L1**, em DMSO d₆

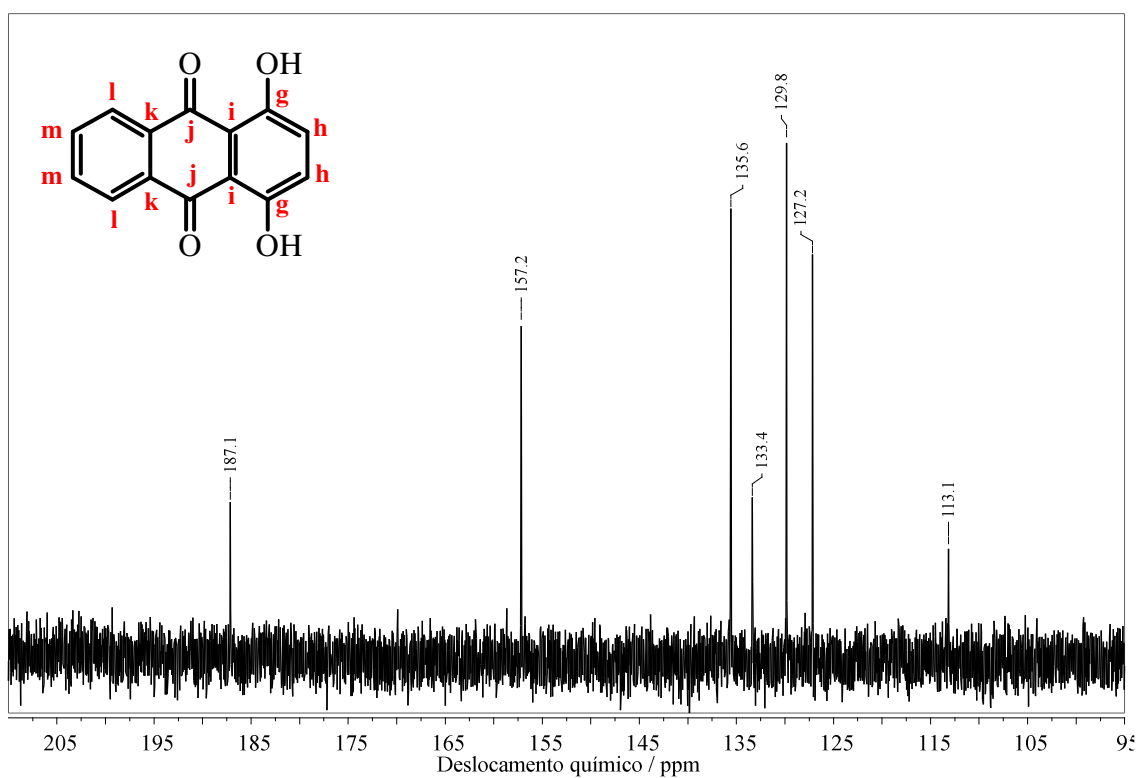


Figura A41: Espectro de RMN de ¹³C de **H₂L1**, em DMSO d₆

21 ANEXO 8 – TRABALHOS CIENTÍFICOS 2014/2018

Trabalhos apresentados em congressos

1) PINHEIRO, J.M.S; PINHEIRO, A.B.; GOMES, R.G.; **SOUZA, I.P.**; CUIN, A.; PEREIRA-MAIA, E.C.; REY, N.A. New Studies on the Pyrazinamide-derived Antitumor Compound cis-[PtCl₂(PZA)₂].2H₂O: Powder Diffraction Structure and Interactions with DNA and Guanosine-5'-Monophosphate. **XVIII Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, 7th Brazilian Meeting on Rare Earths**, 2016, São Pedro, SP.

2) SILVA-CALDEIRA, P.P.; CARVALHO, A.B.; MACHADO, B.P.; NETO, M.S.; BINATTI, I.; VIEIRA, M.L.A.; **SOUZA, I.P.**; PEREIRA-MAIA, E.C. Antitumoral and Antibacterial Activities of three Ternary Cu(II) Complexes with Polypyridines, 4-aminoantipyrine and its Derivative. **18th International Conference on Biological Inorganic Chemistry**, 2017, Florianópolis, SC.

3) **SOUZA, I.P.**; MACHADO, B.P.; CARVALHO, A.B.; BINATTI, I.; KELLETT, A.; PEREIRA-MAIA, E.C.; SILVA-CALDEIRA, P.P. Exploring DNA Binding and Cleavage, Topo I Inhibition, and Cytotoxic Activity of two new Cu(II) Compounds containing 4-aminoantipyrine. **41^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2018, Foz do Iguaçu, PR.

4) **SOUZA, I.P.**; RODRIGUES, B.L.; MELO, A.C.C; FAZZI, R.B.; FERREIRA, A.M.C.; McKEE, V.; KELLETT, A.; PEREIRA-MAIA, E.C. Synthesis and Characterization of Ternary Copper(II) Complexes with Hydroxyanthraquinones. **XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry, VIII Brazilian Meeting on Rare Earths**, 2018, Fortaleza, CE.

5) **SOUZA, I.P.**; MOLPHY, Z.; KELLETT, A.; PEREIRA-MAIA, E.C. Effect of Copper(II) Complexes with Hydroxyanthraquinones on DNA and Topoisomerase I. **XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry, VIII Brazilian Meeting on Rare Earths**, 2018, Fortaleza, CE.

6) OLIVEIRA, L.P.; LIMA, M.F.; PAIXÃO, D.A.; **SOUZA, I.P.**; PEREIRA, C.S.; SILVA, H.; PEREIRA-MAIA, E.C.; GUERRA, W. Solvolysis and Cytotoxic Activity of Platinum(II) Complexes containig Hydrazides and DMSO. **XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry, VIII Brazilian Meeting on Rare Earths**, 2018, Fortaleza, CE.

Trabalho a ser apresentado em congresso

1) SOUZA, I. P.; CARVALHO, A. B.; ANDRADE, L. M.; BINATTI, I.; PEDROSO, E. F.; OLIVEIRA, W. X. C.; PEREIRA-MAIA, E. C.; SILVA-CALDEIRA, P. P. **Antitumoral Activity of a Novel Copper(II) Coordination Polymer with Nalidixic Acid and 8-Hydroxyquinoline. XXXII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química de Minas Gerais, 2018, Juiz de Fora, MG.**

Patente Depositada

1) PEREIRA-MAIA, E.C.; **SOUZA, I.P.** Complexos Heterolépticos de Cobre(II), Processo de Obtenção, Composições Farmacêuticas e Uso. 2018, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do Registro: BR10201801339. Instituição de Registro: INPI. Depósito: 28/06/2018.

Artigos Publicados

1) PEREIRA-MAIA, E.C.; **SOUZA, I.P.**; NUNES, K.J.R.C.; CASTRO, A.A.; RAMALHO, T.C.; STEFFLER, F.; DUARTE, H.A.; PACHELI, A.; CHAGAS, P.; OLIVEIRA, L.C.A. Peroxonioibium Inhibits Leukemia Cell Growth. RSC Advances, 8, 10310-10313, 2018.

2) CARVALHO, A.B.; **SOUZA, I.P.**; ANDRADRE, L. M.; BINATTI, I.; PEDROSO, E.F.; KRAMBROCK, K.; OLIVEIRA, W.X.C.; PEREIRA-MAIA, E.C.; SILVA-CALDEIRA, P.P. Novel Copper(II) Cordination Polymer containing the drugs Nalidixic

Acid and 8-Hydroxyquinoline: Evaluation of the Structural, Magnetic, Electronic, and Antitumor Properties. *Polyhedron*, 156, 312-319, 2018.

3) **SOUZA, I.P.**; MACHADO, B.P.; CARVALHO, A.B.; BINATTI, I.; KRAMBROCK, K.; MOLPHY, Z.; KELLETT, A.; PEREIRA-MAIA, E.C.; SILVA-CALDEIRA, P.P. Exploring DNA Binding, Oxidative Cleavage, and Cytotoxic Properties of New Ternary Copper(II) Compounds containing 4-aminoantipyrine and N,N-heterocyclic co-ligands. *Journal Molecular Structure*, 1178, 18-28, 2018.