



**Wellington da Silva Cruz**

**Síntese, caracterização e estudo teórico de  
bases de Schiff *orto*-substituídas e seus  
complexos de cobre(II) como potenciais  
agentes antitumorais**

**Dissertação de mestrado**

Dissertação apresentada como requisito parcial ao  
Programa de Pós-graduação em Química da PUC-Rio  
para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Nicolás Adrián Rey

Rio de Janeiro  
Fevereiro de 2012



**Wellington da Silva Cruz**

**Síntese, caracterização e estudo teórico de bases de Schiff *orto*-substituídas e seus complexos de cobre(II) como potenciais agentes antitumorais**

Dissertação apresentada como requisito parcial ao Programa de Pós-graduação em Química da PUC-Rio para obtenção do título de Mestre em Química. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo assinada.

**Prof. Nicolás Adrián Rey**

Orientador

Departamento de Química – PUC-Rio

**Prof. Alexandre Cuin**

UFJF

**Prof. Luiz Antônio Sodré Costa**

UFJF

**Profa. Camilla Djenne Buarque Muller**

Departamento de Química – PUC-Rio

**Prof. José Eugenio Leal**

Coordenador Setorial de Pós-Graduação do  
Centro Técnico Científico – PUC-Rio

Rio de Janeiro, 24 de fevereiro de 2012

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, do autor e do orientador.

## Wellington da Silva Cruz

Graduou-se em Farmácia na Universidade Gama Filho em 2009. Ingressou no Mestrado em Química Inorgânica na PUC-Rio em 2010.

### Ficha Catalográfica

Cruz, Wellington da Silva

Síntese, caracterização e estudo teórico de bases de Schiff *orto*-substituídas e seus complexos de cobre(II) como potenciais agentes antitumorais / Wellington da Silva Cruz ; orientador: Nicolás Adrián Rey. – 2012.

164 f. : il. (color.) ; 30 cm

Dissertação (mestrado)—Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2012.

Inclui bibliografia

1. Química – Teses. 2. Bases de Schiff. 3. Complexos de Cobre(II). 4. Análise farmacológica in silico. 5. Agentes antitumorais. I. Rey, Nicolás Adrián. II. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Química. III. Título.

CDD: 540

Dedico o presente trabalho a minha mãe,  
Lenice Oliveira.

## Agradecimentos

A essência divina, a inteligência que permeia o universo, o início de tudo, das causas e efeitos, o imensurável e misterioso ser ao qual todos chamam de Deus; que nos enche de esperança, força e determinação para seguir sempre adiante na realização de nossos sonhos, no caminho da evolução pessoal, do aprendizado, da caridade e do amor.

Aos meus pais, Lenice e Haroldo, e a minha companheira Tatiana pelos incentivos e apoio em todos os instantes.

Ao Professor Nicolás Adrián Rey, um exemplo de como ser um excelente professor e orientador. É uma pessoa de inteligência superior, de máxima dedicação e esforço, que muito tem contribuído para o avanço da ciência. Foi uma honra tê-lo como orientador do curso de mestrado.

À Professora Judith (*in memoriam*) pela colaboração dispondo seus equipamentos e laboratórios para nossa pesquisa. A todos os professores internos e externos à PUC que colaboram com nosso laboratório pelas variadas análises que foram necessárias para a finalização desse trabalho. E a amiga Fátima Almeida por toda orientação e atenção durante o curso de mestrado.

Aos professores que aceitaram participar da banca de mestrado.

A minha amiga Camila Assis, foram muitas as sínteses, análises, acertos e erros, e muitos momentos engraçados e descontraídos nesse longo caminho do curso de mestrado. E a todos os amigos do laboratório LABSO-BIO pelo conhecimento compartilhado e por todos os incentivos.

Ao departamento de Química da PUC-Rio pela oportunidade e ao CNPq pelo apoio financeiro através da bolsa de mestrado.

## Resumo

Cruz, Wellington da Silva; Rey, Nicolás Adrián. **Síntese, caracterização e estudo teórico de bases de Schiff *orto*-substituídas e seus complexos de cobre(II) como potenciais agentes antitumorais**. Rio de Janeiro, 2012. 164p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Os processos neoplásicos têm sido no mundo atual uma das patologias mais preocupantes. A neoplasia maligna, também denominada de câncer, é o mais agravante processo patológico, que pode levar a morte do portador. Diante desse quadro, diversos medicamentos têm sido planejados com o objetivo de eliminar seletivamente as células cancerígenas, dentre eles, alguns complexos de coordenação, como a cisplatina, a carboplatina e as casiopeínas. No entanto, efeitos colaterais severos e toxicidades são fatores limitantes, sendo necessário, portanto, o desenvolvimento de moléculas mais seletivas, eficazes, menos tóxicas e com efeitos colaterais reduzidos. Este trabalho tem como objetivo a síntese de três ligantes imínicos binucleantes, derivados de aminas aromáticas *orto*-substituídas, um deles com substituinte doador de elétrons (L-NFT), já descrito na literatura, e os outros dois inéditos com substituintes retiradores de elétrons iodo (L-IDA) e nitro (L-NTA). Os ligantes foram caracterizados por ponto de fusão/decomposição, espectroscopia vibracional, espectroscopia eletrônica, análise elementar, análise termogravimétrica e modelagem molecular. Foi resolvida a estrutura cristalina de uma forma parcialmente hidrolisada do ligante L-IDA. Todos os ligantes foram submetidos a uma análise farmacológica *in silico* para a obtenção de seus parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos teóricos. A partir desses ligantes, foram sintetizados os respectivos complexos de cobre(II), todos eles inéditos, os quais foram caracterizados pelas seguintes técnicas: espectroscopia vibracional, espectroscopia eletrônica, análise elementar, análise termogravimétrica, espectroscopia de emissão ótica com plasma indutivamente acoplado, espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica e modelagem molecular. O complexo do ligante L-NFT é binuclear. Entretanto, os ligantes L-IDA e L-NTA sofreram hidrólise parcial no processo de complexação,

gerando espécies mononucleares do tipo  $ML_2$  e geometria quadrática plana. Uma dessas espécies foi caracterizada por difração de raios X. Todas as moléculas obtidas serão submetidas futuramente a testes biológicos com o intuito de comprovar experimentalmente suas possíveis ações antineoplásicas.

### **Palavras-chave**

Bases de Schiff; complexos de cobre(II); análise farmacológica *in silico*; agentes antitumorais.

## Abstract

Cruz, Wellington da Silva; Rey, Nicolás Adrián (Advisor). **Synthesis, characterization and theoretical study of *ortho*-substituted Schiff bases and their copper(II) complexes as potential antitumor agents.** Rio de Janeiro, 2012. 164p. MSc. Dissertation - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Nowadays, the neoplastic processes have been one of the most concern diseases. The malignance tumor, also called cancer, is the most aggravating pathological process, responsible for the death of the patient in most cases. In this context, several drugs have been designed with the objective to eliminate the cancer cells selectively; among them, some coordination complexes, like cisplatin, carboplatin and the casiopeins. However, severe side effects and the development of resistant tumors are limiting factors. For this reason, the search for new molecules (more selective and/or effective, less toxic and with reduced side effects) is a field of extensive research. The present work has as principal purpose the synthesis of three binucleating iminic ligands derived from *ortho*-substituted aromatic amines: one of them containing an electron-donor substituent (L-NFT), a compound already described in literature, and the others, both novel substances, containing electron-withdrawing substituents iodine (L-IDA) or nitro (L-NTA). The ligands were characterized by their fusion/decomposition point, vibrational and electronic spectroscopies, elemental and thermogravimetric analysis and also molecular modeling. The crystalline structure of a partially hydrolyzed form of the L-IDA ligand was resolved too. All of the ligands were submitted to an *in silico* pharmacological analysis to obtain pharmacokinetic and pharmacodynamic theoretical properties. From these ligands, three new copper(II) complexes were synthesized, which were characterized by the following techniques: vibrational and electronic spectroscopies, elemental and thermogravimetric analysis, ICP-OES, electron paramagnetic resonance spectroscopy, and molecular modeling. The complex of L-NFT ligand is dinuclear. However, the L-IDA and L-NTA ligands suffered partial hydrolysis during the complexation reaction producing mononuclear species of the  $ML_2$  type and with square planar geometry. One of



these species was characterized by X-ray diffraction. All synthesized compounds will be submitted to biological tests in order to prove their possible anticancer activity.

## **Keywords**

Schiff bases; copper(II) complexes; *in silico* pharmacological analysis; antitumor agents.

## Sumário

1 Introdução	27
1.1 Neoplasias	27
1.1.1 Estimativas futuras	29
1.2 Terapia medicamentosa antineoplásica	29
1.3 Compostos de coordenação e iminas como potenciais agentes terapêuticos antineoplásicos	32
1.3.1 Compostos de coordenação como fármacos antineoplásicos utilizados na clínica médica - complexos de platina	32
1.3.2 A busca de compostos de coordenação não-platinados na atuação de agentes antineoplásicos	37
1.3.3 Mecanismos de ações gerais dos metais contra o câncer	38
1.3.4 Cobre, complexos de cobre e ligantes iminas (bases de Schiff)	39
1.3.5 A importância dos ligantes bases de Schiff (iminas) nos complexos de cobre	41
1.3.6 Promissores complexos de cobre em estudo	43
2 Objetivos	46

3 Metodologia	47
3.1 Reagentes utilizados	47
3.2 Instrumentação	47
3.3 Síntese dos ligantes simétricos binucleantes e seu precursor	55
3.4 Síntese dos complexos metálicos	61
4 Resultados e discussão: parte 1 – Ligante L-NFT e seu complexo binuclear de cobre(II)	65
4.1 Caracterização do ligante binucleante simétrico L-NFT	65
4.1.1 Espectroscopia vibracional	66
4.1.2 Espectroscopia eletrônica	67
4.1.3 Análise termogravimétrica	68
4.1.4 Cálculos de modelagem molecular	70
4.1.5 Análise farmacológica teórica	74
4.2 Caracterização do complexo binuclear de cobre(II)	79
4.2.1 Espectroscopia vibracional	80
4.2.2 Espectroscopia eletrônica	82
4.2.3 Análise termogravimétrica	83
4.2.4 Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica	85
4.2.5 Cálculos de modelagem molecular	85
4.2.6 Análise farmacológica teórica	93

5 Resultados e discussão: parte 2 – Ligantes L-IDA e L-NTA, seus derivados hidrolisados e complexos de cobre(II)	97
5.1 Caracterização dos ligantes binucleantes simétricos L-IDA e L-NTA	97
5.1.1 Espectroscopia vibracional	98
5.1.2 Espectroscopia eletrônica	101
5.1.3 Análise termogravimétrica	103
5.1.4 Cálculos de modelagem molecular	106
5.1.5 Estrutura cristalina do ligante L-IDA*, produto de hidrólise de L-IDA	112
5.1.6 Análise farmacológica teórica	118
5.2 Caracterização dos complexos de cobre(II)	123
5.2.1 Estrutura cristalina do complexo 2	124
5.2.2 Espectroscopia vibracional	128
5.2.3 Espectroscopia eletrônica	131
5.2.4 Análise termogravimétrica	133
5.2.5 Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica	136
5.2.6 Cálculos de modelagem molecular	137
5.2.7 Análise farmacológica teórica	148
6 Conclusão	153
7 Referências bibliográficas	156

## Índice de figuras

<b>Figura 1</b> - Representação esquemática de um processo neoplásico	28
<b>Figura 2</b> - População tumoral e limite da detecção clínica. Quando se tem $10^9$ células neoplásicas o tumor apresenta 0,5 cm de diâmetro e é nesse momento que o tratamento antineoplásico é iniciado. O crescimento neoplásico contínuo a partir do limite de detecção clínica podendo levar a paciente a óbito	30
<b>Figura 3</b> - Molécula da cisplatina	32
<b>Figura 4</b> - Tetranucleotídeo de DNA com as quatro bases mais comuns e seus respectivos nitrogênios numerados	34
<b>Figura 5</b> - Análogos da cisplatina. (1) carboplatina; (2) oxaliplatina; (3) picoplatina; (4) nedaplatina; (5) iproplatina	36
<b>Figura 6</b> - Estruturas moleculares de alguns fármacos antineoplásicos contendo grupamentos imínicos (em vermelho). (1) citarabina; (2) capecitabina; (3) 6-tioguanina; (4) letrozol; (5) camptotecina	42
<b>Figura 7</b> - Estrutura da casiopeína sintetizada pelo grupo de pesquisa da Dra. Lena Ruíz Azuara da Facultad de Química de la UNAM	43
<b>Figura 8</b> - Estrutura do complexo de cobre(II) com ponte hidróxo sintetizado pelo pesquisador Dr. Nicolás A. Rey da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro	44
<b>Figura 9</b> - Ligantes binucleantes imínicos com diferentes <i>orto</i> -substituintes: em (1) ligante imina com substituinte doador de elétrons; em (2) com retirador de elétrons fraco; e em (3) com retirador de elétrons forte. Apenas o primeiro deles não é inédito	45

<b>Figura 10</b> - Avaliação da lipossolubilidade dos fármacos comerciais	51
<b>Figura 11</b> - Avaliação teórica da toxicidade dos fármacos comerciais	52
<b>Figura 12</b> - Avaliação do peso molecular dos fármacos comerciais	54
<b>Figura 13</b> - Mecanismo de formação de iminas	55
<b>Figura 14</b> - Síntese do dialdeído precursor HDFMP	56
<b>Figura 15.</b> Reação de Duff. Mecanismo de formilação do para-cresol pela urotropina na síntese do HDFMP	57
<b>Figura 16</b> - Síntese do ligante L-NFT	58
<b>Figura 17</b> - Síntese do ligante L-IDA	59
<b>Figura 18</b> - Síntese do ligante L-NTA	60
<b>Figura 19</b> - Síntese do complexo 1	61
<b>Figura 20</b> - Síntese do complexo 2	62
<b>Figura 21</b> - Síntese do complexo 3	63
<b>Figura 22</b> - Estrutura proposta para o ligante L-NFT	65
<b>Figura 23</b> - Espectro vibracional do ligante L-NTA (amostragem: pastilha de KBr)	66
<b>Figura 24</b> - Espectro eletrônico do ligante L-NTA em solução de DMSO $10^{-4}$ mol L <sup>-1</sup> , na região espectral de 280 a 800 nm	68
<b>Figura 25</b> - Curvas termogravimétricas (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do ligante L-NFT. Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min <sup>-1</sup>	69
<b>Figura 26</b> - Estrutura em fase gás otimizada para o ligante L-NFT (nível de teoria usado: B3LYP/6-31G*). Visão frontal (acima, à esquerda), visão lateral (acima, à direita)	71

<b>Figura 27</b> - Átomos da região complexante de L-NFT (em preto), suas principais distâncias interatômicas (em vermelho) e seus principais ângulos de ligação (em verde)	71
<b>Figura 28</b> - Mapa de potencial eletrostático para L-NFT. A visão superior corresponde à molécula com os braços coordenantes para frente do plano	76
<b>Figura 29</b> - Densidade dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO do ligante L-NFT	77
<b>Figura 30</b> - Estrutura proposta para o complexo <b>1</b>	79
<b>Figura 31</b> - Espectro vibracional do complexo <b>1</b> (amostragem: pastilha de KBr)	80
<b>Figura 32</b> - Espectros eletrônicos do complexo <b>1</b> (vermelho, $5 \times 10^{-5}$ mol L <sup>-1</sup> ) e do ligante de origem L-NFT (azul, $10^{-4}$ mol L <sup>-1</sup> ) em solução de DMSO na região de 280 a 800 nm	82
<b>Figura 33</b> - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do complexo <b>1</b> . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min <sup>-1</sup>	84
<b>Figura 34</b> - Espectro de EPR experimental (em preto) e simulado (rosa) do complexo <b>1</b> . Amostra no estado sólido (material policristalino), temperatura ambiente	85
<b>Figura 35</b> - Estrutura em fase gasosa otimizada para o complexo <b>1</b> (nível de teoria usado: B3LYP/6-31G*). Visão frontal (acima, à esquerda), visão lateral (acima, à direita), átomos pertencentes à esfera de coordenação primária sem os hidrogênios (abaixo, ao centro)	86

**Figura 36** - Esfera de coordenação primária de **1**. Acima, principais ângulos de ligação (em verde, ângulos formados por ligações ortogonais; em amarelo, ângulos formados por ligações diametralmente opostas). Abaixo, principais distâncias interatômicas (em vermelho, distâncias interatômicas dos ligantes equatoriais; em verde, dos ligantes axiais; em azul, distância intermetálica). Em preto, os átomos que compõem a esfera de coordenação primária 89

**Figura 37** - Visão poliédrica mostrando a geometria piramidal quadrática distorcida do complexo **1**. Acima, dois centros metálicos na visão superior e lateral, respectivamente; abaixo, apenas um centro metálico na visão superior e lateral, respectivamente. Átomos em vermelho correspondem ao oxigênio; em azul, ao nitrogênio; em cinza, ao carbono, e o centro poliédrico em salmão corresponde ao íon metálico 90

**Figura 38** - Mapa de potencial eletrostático do complexo **1**. A visão superior corresponde ao dobramento angular do anel central e da ponte metóxido 95

**Figura 39** - Densidade dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO do complexo **1** 96

**Figura 40** - Estruturas propostas para os ligantes L-IDA (acima) e L-NTA (abaixo) 97

**Figura 41** - Espectros vibracionais dos ligantes L-IDA (acima) e L-NTA (abaixo). Amostragem: pastilha de KBr 99

**Figura 42** - Espectros eletrônicos dos ligantes L-IDA (em azul) e L-NTA (em vermelho) em solução de DMSO  $10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>, na região espectral de 280 a 800 nm 102



- Figura 43** - Curvas termogravimétricas (TG, vermelho) e primeiras derivadas (DTG, azul) dos ligantes binucleantes L-IDA (acima) e L-NTA (abaixo). Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min<sup>-1</sup> 105
- Figura 44** - Estruturas em fase gasosa otimizadas para os ligantes L-IDA e L-NTA (nível de teoria usado: B3LYP/6-31G\* e LanL2DZ para os átomos de iodo). Visão frontal (acima, à esquerda de cada ligante), visão lateral (acima, à direita de cada ligante) e átomos devidamente numerados pertencentes à região complexante (abaixo, ao centro de cada ligante) 107
- Figura 45** - Átomos da região complexante de L-IDA e L-NTA (em preto), suas principais distâncias interatômicas (em vermelho) e seus principais ângulos de ligação (em verde) 108
- Figura 46** - ORTEP do ligante L-IDA\*, de fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>I 113
- Figura 47** - Mapa do potencial eletrostático calculado para o ligante L-IDA. A denominada visão superior corresponde aos átomos de iodo para trás 120
- Figura 48** - Mapa do potencial eletrostático calculado para o ligante L-NTA. A chamada vista superior corresponde aos grupamentos nitro para frente 121
- Figura 49** - Densidade dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO do ligante L-NTA 122
- Figura 50** - Estruturas propostas para os complexos **2** e **3**, respectivamente. A estrutura do complexo **2** foi confirmada experimentalmente por cristalografia de raios X 123
- Figura 51** - ORTEP para o complexo **2**, cuja fórmula molecular é C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>I<sub>2</sub>Cu 125

- Figura 52** - Interações de hidrogênio intermoleculares na célula cristalina do complexo **2** 127
- Figura 53** - Espectros vibracionais dos complexos **2** (acima) e **3** (abaixo). Amostragem: pastilha de KBr 129
- Figura 54** - Espectros eletrônicos do complexo **2** (vermelho,  $5 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>) e do ligante de origem L-IDA (azul,  $10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>), apresentados na imagem superior, e do complexo **3** (vermelho,  $5 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>) e do ligante de origem L-NTA (azul,  $10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>), vistos na imagem inferior, ambos em solução de DMSO na região de 280 a 800 nm 132
- Figura 55** - Curvas termogravimétricas (TG, vermelho) e primeiras derivadas (DTG, azul) para **2** (acima) e **3** (abaixo). Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min<sup>-1</sup> 135
- Figura 56** - Espectros de EPR experimentais (em preto) e simulados (azul ou vermelho) dos complexos **2** (acima) e **3** (abaixo). Amostra no estado sólido, temperatura ambiente 137
- Figura 57** - Estrutura em fase gasosa otimizada para o complexo **2** (nível de teoria usado: B3LYP/6-31G\* e LanL2DZ para os átomos de iodo). Visão frontal (acima, esquerda), visão lateral (acima, direita) e átomos pertencentes à esfera de coordenação primária sem os hidrogênios (abaixo, ao centro) 139
- Figura 58** - Estrutura em fase gasosa otimizada para o complexo **3** (nível de teoria usado: B3LYP/6-31G\*). Visão frontal (acima, esquerda), visão lateral (acima, direita) e átomos pertencentes à esfera de coordenação primária sem os hidrogênios (abaixo, ao centro) 140
- Figura 59** - Esfera de coordenação primária de **2**. Em verde, principais ângulos de ligação; em vermelho, principais distâncias interatômicas; em preto, átomos que compõem a esfera de coordenação 143

**Figura 60** - Esfera de coordenação primária de **3**. Em verde, principais ângulos de ligação; em vermelho, principais distâncias interatômicas; em preto, átomos que compõem a esfera de coordenação 144

**Figura 61** - Visão poliédrica mostrando a geometria quadrática plana distorcida de **2** (acima) e de **3** (abaixo). Do lado esquerdo, uma visão superior da esfera de coordenação primária e, à direita, uma visão lateral. Átomos em vermelho correspondem ao oxigênio; em azul, ao nitrogênio; e o centro poliédrico em salmão corresponde ao íon metálico 145

**Figura 62** - Mapa do potencial eletrostático do complexo **2**. A visão superior corresponde aos átomos de iodo para trás 150

**Figura 63** - Mapa do potencial eletrostático do complexo **3**. A visão superior corresponde aos grupamentos nitro para frente 151

**Figura 64** - Densidade dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO para o complexo **3** 152

## Índice de tabelas

<b>Tabela 1-</b> Análise termogravimétrica do ligante L-NFT	69
<b>Tabela 2-</b> Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para o ligante L-NFT	72
<b>Tabela 3 -</b> Ângulos de diedro dos braços coordenantes calculados para L-NFT	72
<b>Tabela 4 -</b> Propriedades moleculares e termodinâmicas do Ligante L-IDA	73
<b>Tabela 5 -</b> Resultados da avaliação da regra dos cinco de Lipinski para L-NFT	74
<b>Tabela 6 -</b> Análise termogravimétrica do complexo 1	83
<b>Tabela 7 -</b> Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para o complexo 1	87
<b>Tabela 8 -</b> Distâncias interatômicas dos principais átomos não-metálicos do complexo 1	87
<b>Tabela 9 -</b> Ângulos de ligação envolvendo principais átomos não-metálicos de 1	88
<b>Tabela 10 -</b> Propriedades moleculares e termodinâmicas do complexo 1	92
<b>Tabela 11 -</b> Resultados da avaliação da regra dos cinco de Lipinski para 1	93
<b>Tabela 12 -</b> Análises termogravimétricas dos ligantes L-IDA e L-NTA	104

<b>Tabela 13</b> - Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para L-IDA e L-NTA	109
<b>Tabela 14</b> - Ângulos de diedro dos braços coordenantes calculados para L-NFT e L-NTA	110
<b>Tabela 15</b> - Propriedades moleculares e termodinâmicas do ligante L-IDA	111
<b>Tabela 16</b> - Propriedades moleculares e termodinâmicas do ligante L-NTA	112
<b>Tabela 17</b> - Dados cristalográficos e parâmetros para determinação estrutural de L-IDA*	114
<b>Tabela 18</b> - Distâncias interatômicas e ângulos de ligação experimentais para L-IDA*	116
<b>Tabela 19</b> - Distâncias interatômicas e ângulos de ligação calculados dos átomos em comum da região coordenante de L-IDA em comparação com os obtidos para L-IDA*	117
<b>Tabela 20</b> - Resultados da avaliação da regra dos cinco de Lipinski para L-IDA e L-NTA	118
<b>Tabela 21</b> - Dados cristalográficos e parâmetros para determinação estrutural de <b>2</b>	125
<b>Tabela 22</b> - Distâncias de ligação (Å) da esfera de coordenação primária do complexo <b>2</b>	126
<b>Tabela 23</b> - Interações de hidrogênio presentes na célula cristalina do complexo <b>2</b>	128
<b>Tabela 24</b> - Análises termogravimétricas dos complexos <b>2</b> e <b>3</b>	134
<b>Tabela 25</b> - Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para os complexos <b>2</b> e <b>3</b>	141

<b>Tabela 26</b> - Distâncias interatômicas dos principais átomos não-metálicos para <b>2</b> e <b>3</b>	142
<b>Tabela 27</b> - Ângulos de ligação envolvendo os principais átomos não-metálicos de <b>2</b> e <b>3</b>	143
<b>Tabela 28</b> - Propriedades moleculares e termodinâmicas do complexo <b>2</b>	146
<b>Tabela 29</b> - Propriedades moleculares e termodinâmicas do complexo <b>3</b>	147
<b>Tabela 30</b> - Resultados da avaliação da regra dos cinco de Lipinski para <b>2</b> e <b>3</b>	148

## Índice de siglas, abreviaturas e símbolos

°C	Graus Celsius
1D e 2D-QSAR	Relação quantitativa estrutura-atividade – método 1D e 2D
Å	Angstrom
<i>Ab initio</i>	Dos princípios
Au	Unidades atômicas
B3LYP	Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr. Funcional híbrido da teoria do funcional de densidade (DFT).
BHE	Barreira hematoencefálica
Caq	Fase aquosa do coeficiente de partição
CHNS	Análise elementar de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre
<i>cis</i> -DDP, ou CDDP	Cisplatina
cLogP	Coeficiente de partição hidrófilo-lipófilo
Corg	Fase orgânica do coeficiente de partição
Cv	Capacidade calorífica a volume constante
Db	Debye
DFT	Teoria do funcional de densidade
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSC	Calorimetria diferencial de varredura

EECL	Energia de estabilização do campo ligante
EGA-FTIR	Análise de gases acoplada à espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier
EGA-MS	Análise de gases acoplada ao espectrômetro de massas
EPR	Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica
ET	Transferência de elétrons
eV	Elétron-volt
GAP	Diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO
GSH	Molécula glutatona, é produzida no processo de metabolismo de xenobióticos na fase de conjugação objetivando a hidrofiliabilidade da molécula a ser metabolizada
GST	Enzima Glutathione S-transferase
HBA	Átomos aceptores de hidrogênio
HBD	Átomos doadores de hidrogênio
HDFMP	2-hidroxi-5-metilsoftaldeído
HIV	Vírus da imunodeficiência adquirida
HOMO	Orbital molecular ocupado de mais alta energia
HTLV	Vírus da leucemia de células T humanas
ICP-OES	Espectrofotômetro de emissão ótica
<i>In silico</i>	Análise por simulação computacional
<i>In situ</i>	Análise no exato local onde ocorre o fato
<i>In vivo</i>	Análise por meio de um organismo vivo
IV	Infravermelho
L-IDA	2,6-bis(( <i>E</i> )-[(2-iodofenil)imina]metil)-4-metilfenol



L-IDA*	2-hidroxi-3- $\{ (E) - [(2\text{-iodofenil})\text{imina}]\text{metil} \}$ -5-metilbenzaldeído
L-NFT	4-metil-2,6-bis $\{ (E) - (\text{naftil-1-imina})\text{metil} \}$ fenol
L-NTA	4-metil-2,6-bis $\{ (E) - [(2\text{-nitrofenil})\text{imina}]\text{metil} \}$ fenol
L-NTA*	2-hidroxi-5-metil-3- $\{ (E) - [(2\text{-nitrofenil})\text{imina}]\text{metil} \}$ benzaldeído
LUMO	Orbital molecular desocupado de mais baixa energia
MEP	Mapa do potencial eletrostático
OMS	Organização mundial da saúde
PM	Peso molecular
PSA	Área de superfície polar
REDOX	Redução-oxidação
RNA	Ácido ribonucleico
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SNC	Sistema nervoso central
TCLM	Transferência de carga ligante-metal
TG/DTG	Termogravimetria/termogravimetria diferencial
uma	Unidade de massa atômica
UV-Vis	Ultravioleta – visível
Vd	Volume de distribuição plasmática
VHB	Vírus da hepatite B
$\delta$	Vibração angular assimétrica no plano
$\nu$	Vibração de estiramento
$\tau$	Parâmetro de Addison
$\omega$	Vibração angular simétrica fora do plano

*“Para achar água é preciso descer terra adentro, encharcar-se no lodo. Mas há os que preferem olhar os céus e esperar pelas chuvas...”*

Oduvaldo Vianna Filho, em *Cúmplice da paixão*.