



**Sumaia Hottes**

**Novos complexos de platina(II) e cobre(II) derivados  
de oximas 1,2,3-triazólicas como potenciais  
agentes antitumorais e protótipos de  
pró-drogas biorredutíveis**

**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  
Setembro de 2013



**Sumaia Hottes**

**Novos complexos de platina(II) e cobre(II) derivados  
de oximas 1,2,3-triazólicas como potenciais  
agentes antitumorais e protótipos de  
pró-drogas biorredutíveis**

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

**Profa. Marciela Scarpellini**

UFRJ

**Prof. Marcos Dias Pereira**

UFRJ

**Prof. Maurício Lanznaster**

UFF

**Prof. José Eugenio Leal**

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

Rio de Janeiro, 06 de setembro de 2013

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

### **Sumaia Hottes**

Graduou-se em Bacharelado em Química Industrial pela Universidade Severino Sombra (USS/Vassouras) em 2010. Ingressou no Mestrado em Química na PUC-Rio em 2011.

### Ficha Catalográfica

Hottes, Sumaia

Novos complexos de platina(II) e cobre(II) derivados de oximas 1,2,3-triazólicas como potenciais agentes antitumorais e protótipos de pró-drogas biorredutíveis / Sumaia Hottes; orientador: Nicolás Adrián Rey. – 2013.

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

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2013.

Inclui bibliografia

1. Química – Teses. 2. Câncer. 3. Complexos metálicos. 4. Oximas. 5. Pró-drogas biorredutíveis. I. Rey, Nicolás Adrián. II. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Química. III. Título.

CDD: 540

Dedico este trabalho aos meus  
pais Álvaro e Maria Sônia

## Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por todas as vezes em que eu achei que não conseguiria mais prosseguir e Ele me deu forças para continuar em frente, transpondo todos os obstáculos.

Aos meus pais Álvaro e Maria Sônia pelo apoio incondicional em todos os momentos, pelo qual jamais terei palavras para agradecer o suficiente, e sem o qual eu não teria conseguido. E também ao meu irmão Emanuel.

Ao Prof. Nicolás A. Rey não só pela orientação, dedicação, paciência e compreensão ao longo do trabalho, mas também pelo seu exemplo de amor à pesquisa e entusiasmo a cada conquista. Foi um grande prazer tê-lo como orientador.

A todos os amigos do LABSO-BIO, pela convivência, momentos de descontração, e conhecimentos trocados, sem dúvida alguma eu aprendi muito com cada um de vocês. Em especial à Camila Assis, por sua amizade e tudo mais e ao Wellington Cruz, pela sua amizade, por seus conselhos científicos e não científicos e por sempre se preocupar comigo.

A todos os amigos do Ciclo Básico-CTC. Em especial ao Oto, pelas oportunidades, amizade e preocupação.

A todos os amigos que fiz na PUC e à Fátima Almeida por sua atenção, paciência e amizade.

Aos técnicos e auxiliares do Laboratório de Caracterização Química da PUC-Rio, pela realização das análises. Em especial ao Seu Jorge, por sua atenção e gentileza.

Ao Prof. Dr. Fernando da Silva Carvalho e a Daniel Gonzaga do Instituto de Química da UFF pela síntese e disponibilização dos ligantes.

Ao Rodrigo Gonçalves e ao Douglas pela realização das análises de absorção atômica dos complexos de platina.

Ao Prof. Dr. Adailton Bortoluzzi da UFSC pela determinação estrutural do complexo de cobre com o ligante *HLL*.

Ao Prof. Dr. Odivaldo Cambraia Alves da UFF pela presteza na realização das medidas de EPR.

Ao Prof. Dr. Marcelo Hawrylak Herbst da UFRRJ pela colaboração na realização da análise de RMN.

À Profa. Dra. Elene Cristina Pereira-Maia e à aluna Ivana Marques Marzano da UFMG pela realização dos testes de citotoxicidade dos complexos de platina.

Ao Prof. Dr. Milton Kanashiro Masahiko e à aluna Thaís Rigueti da UENF pela realização dos testes de citotoxicidade dos complexos de cobre e de *HLL*.

A todos os professores que compartilhando seus conhecimentos contribuíram para minha formação profissional.

Ao Departamento de Química da PUC-Rio pelo suporte na realização da pesquisa.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho e para minha formação profissional.

A cada um dos membros da banca examinadora.

## Resumo

Hottes, Sumaia; Rey, Nicolás Adrián. **Novos complexos de platina(II) e cobre(II) derivados de oximas 1,2,3-triazólicas como potenciais agentes antitumorais e protótipos de pró-drogas biorredutíveis.** Rio de Janeiro, 2013. 143p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

O câncer constitui patologia de grande importância, visto que já corresponde à segunda maior causa de mortes em todo o mundo, havendo perspectiva de crescimento em número de casos para os próximos anos. Os tratamentos quimioterápicos atuais caracterizam-se por um elevado custo e índice terapêutico relativamente reduzido, estando associados a diversos efeitos colaterais e de resistência do tumor. Diante disso, muitos esforços têm sido direcionados na busca por novas drogas com melhor perfil farmacológico e com atividade frente a linhagens resistentes de tumor, bem como na viabilização de novas vias de administração. Neste sentido, diferentes abordagens têm sido empregadas para o desenho de drogas anticâncer baseadas em metais, como o desenvolvimento de novos complexos análogos à cisplatina, assim como de complexos que se mostrem mais seletivos ao ambiente tumoral. Uma estratégia bastante promissora compreende a preparação de complexos de metais inertes em elevados estados de oxidação, que possam atuar como pró-drogas, atingindo o tumor alvo sem redução prévia nem grandes transformações. Apenas no interior da massa tumoral, devido à condição de hipóxia (baixa oxigenação), normalmente não encontrada em tecidos normais, estes compostos seriam reduzidos, originando então as espécies ativas, que atacariam o alvo mais facilmente. O cobre, por apresentar dois estados de oxidação cujo potencial de redução é acessível dentro da faixa do potencial redox celular, é um elemento promissor. Nesse contexto, foram sintetizados neste trabalho dois complexos de cobre(II) e dois complexos de platina(II) dos ligantes isoméricos 1- e 2-fenil-1,2,3-triazol-4-carboxaldeído-oxima, nunca antes explorados no contexto da Química de Coordenação, sendo que apenas os complexos de cobre poderiam, a princípio, atuar como pró-drogas biorredutíveis. Os complexos foram caracterizados por análise elementar (CHN e AAS), espectroscopia vibracional e termogravimetria. Estudos de EPR no estado sólido foram realizados para os complexos de cobre(II); já os complexos de platina(II) foram também caracterizados por RMN de  $^{195}\text{Pt}$ . A modelagem computacional foi utilizada como recurso complementar à proposição estrutural e atribuição das bandas vibracionais dos complexos, com exceção do composto  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-LI})_2(\text{HLI})(\text{ClO}_4)_2(\text{OH}_2)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (**1**), cuja estrutura foi determinada por difração de raios X em monocristal. O outro complexo de cobre(II) é mononuclear: *cis-*

[Cu(HL2)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**2**). Já os compostos de platina(II) são mononucleares e, como esperado, quadráticos, obedecendo às fórmulas: *cis*-[Pt(HL1)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]•1 H<sub>2</sub>O (**3**) e *cis*-[Pt(HL2)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**4**). Os complexos de cobre foram testados nas linhagens de células leucêmicas U937 e THP-1, sendo o complexo **1** e *HLI* ainda testados em células normais do sangue do tipo PBMC. Nas linhagens tumorais testadas ambos os complexos reduziram a viabilidade celular de maneira concentração-dependente. O perfil de atividade frente às células U937 foi semelhante para **1** e **2**. Entretanto, o composto **1** foi duas vezes mais ativo que **2** contra a linhagem celular THP-1. Cabe ressaltar que **1** foi 23% mais tóxico para a linhagem leucêmica THP-1 do que para as células normais PBMC. *HLI* foi capaz de reduzir a viabilidade celular das linhagens tumorais em aproximadamente 30%, não se mostrando tóxico para as PBMC. Os complexos de platina, por sua vez, foram testados na linhagem K562, de leucemia mielóide crônica, tendo ambos demonstrando toxicidade similar e cerca de 5x maior que a droga carboplatina.

## Palavras-chave

Câncer; complexos metálicos; oximas; pró-drogas biorredutíveis

## Abstract

Hottes, Sumaia; Rey, Nicolás Adrián (Advisor). **New platinum(II) and copper(II) complexes derived from 1,2,3-triazolic oximes as potential antitumor agents and prototypes of bioreductive prodrugs.** Rio de Janeiro, 2013. 143p. MSc. Dissertation – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Cancer pathology is of great importance, since it is the second leading cause of death worldwide, with a prospect of growth in the number of cases for the next decades. Current chemotherapy treatments are characterized by high cost and a relatively low therapeutic index and are associated with several side effects and tumor resistance. Therefore, many efforts have been focused on the search for new drugs with an improved pharmacological profile and tumor-resistant lineage activity, as well as the feasibility of new administration routes. In this regard, different approaches have been employed for the design of metal-based anticancer drugs, such as the development of new cisplatin analogue complexes, as well as complexes that may be more selective to the tumor environment. A very promising strategy involves the preparation of high oxidation state inert metal complexes, which may act as prodrugs, reaching the tumor target without prior reduction or significant transformations. Only inside the tumor mass, due to hypoxia conditions (low oxygen) not normally found in normal tissues, these compounds would be reduced, originating the active species which would then attack the target more easily. Copper, by presenting two oxidation states whose reduction potential is accessible within the range of the cellular redox potential, is a promising element. In this context, two copper(II) complexes and two platinum(II) complexes with the isomeric ligands 1- and 2-phenyl-1,2,3-triazole-4-carboxaldehyde oxime were synthesized in the present study, which have never before been explored in the context of Coordination Chemistry, with only the copper complexes, in theory, demonstrating the potential to act as bioreductive prodrugs. The complexes were characterized by elemental analysis (CHN and AAS), vibrational spectroscopy and thermogravimetry. EPR studies in solid state were performed for the copper(II) complexes, while the platinum(II) complexes were also characterized by  $^{195}\text{Pt}$  NMR. Computer modeling was used as a complementary resource for structural propositions and assignment of the vibrational bands of the complexes, with the exception of coordination compound  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-LI})_2(\text{HLI})(\text{ClO}_4)_2(\text{OH}_2)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (**1**), whose structure was determined by single crystal X-ray diffraction. The other mononuclear copper(II) complex is *cis*- $[\text{Cu}(\text{HL2})_2\text{Cl}_2]$  (**2**). On the other hand, the platinum(II) compounds are mononuclear and as expected, quadratic, according to the formulae *cis*-

[Pt(HLI)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>].1 H<sub>2</sub>O (**3**) and *cis*-[Pt(HL2)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**4**). The copper complexes were tested against the leukemic cell lines U937 and THP-1, with complex **1** and HLI also being tested on normal PBMC blood cells. Both complexes reduced cell viability in a concentration-dependent manner in the tested tumor lines; The activity profile towards U937 cells was similar for **1** and **2**. However, compound **1** was twice as active as **2** against cell line THP-1. It is worth noting that **1** was 23% more toxic against the leukemic cell line THP-1 when compared to normal PBMC cells. The platinum complexes, alternatively, were tested against the K562 cell line, chronic myeloid leukemia, and both demonstrated similar toxicity, approximately 5x higher than carboplatin.

## Keywords

Cancer; metal complexes; oximes; bioreductive prodrugs

# Sumário

1. Introdução	25
1.1 Câncer: aspectos gerais	25
1.1.2 Estratégias de combate ao câncer	28
1.2 Compostos inorgânicos na terapia do câncer: re-descoberta da cisplatina	29
1.3 Cisplatina	31
1.3.1 Mecanismo de ação e entrada na célula	31
1.3.2 Toxicidade e mecanismos de resistência à cisplatina	34
1.3.3 Análogos da cisplatina de segunda e terceira geração	35
1.4 Novas estratégias de combate ao câncer	37
1.4.1 Pró-drogas biorredutíveis ativadas por hipóxia (PDAHs)	37
1.4.2 Complexos de cobre: aspectos gerais e seu emprego como PDAHs	40
1.5 Heterociclos 1,2,3-triazólicos e oximas: propriedades e importância biológica	42
2. Proposta e objetivos do trabalho	46
3. Parte Experimental	48
3.1 Reagentes, instrumentação e metodologia	48
3.1.1 Reagentes e solventes	48
3.1.2 Instrumentação	48

3.1.3 Sínteses	53
3.1.3.1 Ligantes 1- e 2-fenil-1,2,3-triazol-4-carboxaldeído-oxima (HL1 e HL2)	53
3.1.3.2 Síntese do complexo de cobre(II) com HL1 (composto 1)	54
3.1.3.3 Síntese do complexo de cobre(II) com HL2 (composto 2)	55
3.1.3.4 Síntese do complexo de platina(II) com HL1 (composto 3)	57
3.1.3.5 Síntese do complexo de platina(II) com HL2 (composto 4)	59
4. Resultados e discussão: parte 1 Caracterização e estudo computacional dos ligantes	61
4.1 Caracterização dos ligantes HL1 e HL2	61
4.1.1 Espectroscopia vibracional	62
4.1.2 Análise termogravimétrica	67
4.1.3 Ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup> H	69
4.1.4 Cálculo de modelagem computacional	72
5. Resultados e discussão: parte 2 – Caracterização dos complexos de Cu(II) com os ligantes HL1 e HL2	78
5.1 Métodos de caracterização dos complexos de cobre(II)	78
5.1.1 Estrutura cristalina	79
5.1.2 Espectroscopia vibracional	84
5.1.3 Análise Térmica	89
5.1.4 Medida da condutividade	91
5.1.5 Ressonância paramagnética eletrônica	91
5.1.6 Modelagem Computacional	93

5.1.7 Avaliação do efeito dos compostos na viabilidade celular por metabolização do MTT	97
5.1.8 Avaliação da Externalização de fosfatidilserina (marcação com Anexina V e Iodeto de Propídio)	100
6. Resultados e discussão: parte 3 – Caracterização dos complexos de Pt(II) com os ligantes HL1 e HL2	103
6.1 Métodos de caracterização dos complexos de platina	103
6.1.1 Espectroscopia vibracional	104
6.1.2 Análise térmica	109
6.1.3 Medida da condutividade	111
6.1.4 Ressonância magnética nuclear de $^{195}\text{Pt}$	111
6.1.5 Modelagem Computacional	112
6.1.6 Ensaios de citotoxicidade dos complexos de platina(II) por exclusão com azul de Trypan	119
7. Considerações finais e etapas futuras	120
8. Referências Bibliográficas	123
Apêndice	135
Dados cristalográficos suplementares para $[\text{Cu}_2(\mu\text{-L } 1)_2(\text{HL } 1)(\text{ClO}_4)_2(\text{OH}_2)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	135

## Índice de figuras

Figura 1. Tipos mais incidentes de câncer por sexo no Brasil em 2012, números arredondados para 10 ou múltiplos de 10 (extraído da ref. 1).	26
Figura 2. Alterações nos protooncogenes e o surgimento do câncer (adaptado da ref. 10).	27
Figura 3. Estruturas representativas dos isômeros <i>trans</i> e <i>cis</i> -diaminodichloroplatina(II).	29
Figura 4. Estrutura molecular do dicloreto de titanoceno.	31
Figura 5. Possíveis vias para a reação de hidrólise da cisplatina (extraído da ref. 19)	32
Figura 6. Esquema da entrada da cisplatina (cis-DDP) na célula, o processo de hidrólise e sua posterior interação com o seu principal alvo: o DNA (extraído da ref. 20).	33
Figura 7. Possíveis modos de ligação entre a cisplatina e o DNA (extraído da ref. 38).	34
Figura 8. Complexos de platina de segunda e terceira geração aprovados para uso clínico (extraído da ref. 20).	36
Figura 9. Complexos de platina(II) e platina(IV) em fase de triagem clínica (extraído da ref. 20).	36
Figura 10. Concentração de oxigênio no tumor em relação à distância capilar (ref. 43).	38
Figura 11. Casiopeína® Ilgly, exemplo de casiopeína com atividade antineoplásica (ref. 79).	41
Figura 12. Mecanismo de redução de pró-droga baseada em complexo de cobre(II) com um ligante derivado de mostarda nitrogenada (extraído da ref. 81).	42
Figura 13. Diversas atividades de compostos derivados de 1,2,3-triazóis (extraído da ref. 89).	43

Figura 14. Estruturas tautoméricas do composto 1,2,3-triazol (adaptado da ref. 88).	44
Figura 15. Possíveis modos de coordenação de oximas a íons metálicos (extraído da ref. 103)	45
Figura 16. Reação de obtenção do complexo de Cu(II) com o ligante oxima HL1.	54
Figura 17. Composto 1: solução formada após complexação com o metal (esquerda) e cristais observados após 12 h de repouso da solução (direita).	55
Figura 18. Reação de obtenção do complexo de Cu(II) com o ligante oxima HL2.	55
Figura 19. Composto 2: suspensão formada após a complexação (esquerda) e sólido de coloração verde-limão isolado por filtração (direita).	57
Figura 20. Reação de obtenção do complexo de Pt(II) com o ligante oxima HL1.	57
Figura 21. Composto 3: montagem experimental utilizada na preparação do composto (esquerda) e sólido amarelo claro obtido após filtração (direita).	58
Figura 22. Reação de obtenção do complexo de Pt(II) com o ligante oxima HL2.	59
Figura 23. Composto 4: suspensão formada após 72 h de reação (esquerda) e sólido amarelo claro obtido após separação por filtração (direita).	60
Figura 24. Espectro na região do IV médio do ligante HL1 (amostragem: pastilha de KBr).	63
Figura 25. Espectro na região do IV médio do ligante HL2 (amostragem: pastilha de KBr).	63
Figura 26. Espectro na região do IV afastado do ligante HL1 (amostragem: polietileno).	66
Figura 27. Espectro na região do IV afastado do ligante HL2 (amostragem: polietileno).	66
Figura 28. Curva termogravimétrica (TG, em vermelho) e primeira derivada (DTG, em azul) do ligante HL1 em atmosfera de nitrogênio e com taxa de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> .	67

Figura 29. Curva termogravimétrica (TG, em vermelho) e primeira derivada (DTG, em azul) do ligante HL2 em atmosfera de nitrogênio e com taxa de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> .	68
Figura 30. Formas isoméricas do ligante HL1, <i>trans</i> -HL1 (esquerda) e <i>cis</i> -HL1 (direita).	70
Figura 31. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz) do ligante HL1 em solução de DMSO a 25°C.	70
Figura 32. Formas isoméricas do ligante HL2, <i>trans</i> -HL2 (esquerda) e <i>cis</i> -HL2 (direita).	71
Figura 33. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz) do ligante HL2 em solução de DMSO a 25°C.	72
Figura 34. Visão frontal (esquerda) e lateral (direita) da estrutura otimizada em fase gás para ligante HL1 [nível de teoria: B3LYP/6-311G(d,p)], com a numeração dos principais átomos.	73
Figura 35. Visão frontal (esquerda) e lateral (direita) da estrutura otimizada em fase gás para ligante HL2 [nível de teoria: B3LYP/6-311G(d,p)], com a numeração dos principais átomos.	75
Figura 36. Complexos de cobre(II) com os ligantes HL1 ( <b>1</b> , esquerda) e HL2 ( <b>2</b> , direita).	78
Figura 37. ORTEP do complexo binuclear de cobre(II) [Cu <sub>2</sub> (μ-L1) <sub>2</sub> (HL1)(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (OH <sub>2</sub> )].2H <sub>2</sub> O ( <b>1</b> ). Todos os átomos de hidrogênio foram omitidos por motivos de simplificação.	79
Figura 38. Empacotamento das moléculas de [Cu <sub>2</sub> (μ-L1) <sub>2</sub> (HL1)(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (OH <sub>2</sub> )].2H <sub>2</sub> O, mostrando as interações de hidrogênio intra e intermoleculares.	83
Figura 39. Espectro na região do IV médio do complexo <b>1</b> (amostragem: pastilha de KBr).	85
Figura 40. Espectro na região do IV médio do complexo <b>2</b> (amostragem: pastilha de KBr).	86
Figura 41. Comparativo entre os espectros de HL1 e do complexo <b>1</b> na região do IV afastado. (amostragem: pastilha de polietileno).	88
Figura 42. Comparativo entre os espectros de HL2 e do complexo <b>2</b> na região do IV afastado. (amostragem: pastilha de polietileno).	88

- Figura 43. Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) referente ao complexo **2** em atmosfera: nitrogênio, sob taxa de aquecimento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ . 90
- Figura 44. Espectro de EPR experimental (em preto) e simulado (vermelho) para o complexo **1**. Amostra no estado sólido, temperatura ambiente. 92
- Figura 45. Espectro de EPR experimental (em preto) e simulado (vermelho) para o complexo **2**. Amostra no estado sólido, temperatura ambiente. 92
- Figura 46. Estrutura em fase gás para o complexo **2** (nível teórico B3LYP/6-31G), visão frontal (1), visão superior (2), visão lateral (3). 94
- Figura 47. Esfera de coordenação primária do complexo **2** com átomos numerados. 94
- Figura 48. Visão poliédrica mostrando a geometria aproximadamente octaédrica em torno do centro metálico, sob diferentes perspectivas. Átomos representados: cloro em verde, nitrogênio em azul, centro de cobre(II) como um octaedro distorcido laranja. 97
- Figura 49. Efeito citotóxico do composto **1**, ligante HL1 e composto **2** frente às células U937 e THP-1 após 36 horas de incubação. A avaliação foi feita através do ensaio colorimétrico utilizando MTT. Controle de viabilidade com DMSO. 98
- Figura 50. Efeito citotóxico do complexo **1** e seu ligante frente às células humanas mononucleares normais do sangue periférico (PBMC) após 36 horas de incubação. A avaliação foi feita através do microensaio colorimétrico utilizando MTT. 99
- Figura 51. Porcentagem de morte celular por necrose (quadrante A), apoptose tardia (quadrante B) e apoptose primária (quadrante D) induzida por cisplatina e pelo composto **1** na linhagem leucêmica U937 após 24 horas de incubação. O Quadrante C corresponde as células normais. 101
- Figura 52. Porcentagem de morte celular por necrose (quadrante A), apoptose tardia (quadrante B) e apoptose primária (quadrante D) induzida por cisplatina e pelo composto **1** na linhagem leucêmica THP-1 após 24 horas de incubação. O Quadrante C corresponde as células normais. 102

Figura 53. Estrutura proposta para os complexos de platina(II) com HL1 (composto <b>3</b> ) e HL2 (composto <b>4</b> )	103
Figura 54. Espectro na região do IV médio do complexo <b>3</b> (amostragem: pastilha de KBr).	105
Figura 55. Espectro na região do IV médio do complexo <b>4</b> (amostragem: pastilha de KBr).	106
Figura 56. Comparativo entre os espectros de HL1 e do complexo <b>3</b> na região do IV afastado (amostragem: pastilha de polietileno).	108
Figura 57. Comparativo entre os espectros de HL2 e do complexo <b>4</b> na região do IV afastado (amostragem: pastilha de polietileno).	108
Figura 58. Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) referente ao complexo <b>3</b> , em atmosfera de nitrogênio, sob taxa de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> .	110
Figura 59. Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) referente ao complexo <b>4</b> , em atmosfera de nitrogênio, sob taxa de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> .	111
Figura 60. Espectro de RMN de <sup>195</sup> Pt para o complexo <b>3</b> em solução de DMSO a 25 °C.	112
Figura 61. Estrutura em fase gás para o complexo <b>3</b> (nível teórico B3LYP/LANL2DZ), visão frontal (1), visão lateral (2), visão superior (3).	113
Figura 62. Esfera de coordenação primária do complexo <b>3</b> com átomos numerados.	114
Figura 63. Estrutura em fase gás para o complexo <b>4</b> (nível teórico B3LYP/LANL2DZ), visão frontal (1), visão lateral (2), visão superior (3).	116
Figura 64. Esfera de coordenação primária do complexo <b>4</b> com átomos numerados.	116

## Índice de tabelas

Tabela 1. Principais bandas no IV médio, experimentais e teóricas, para o ligante HL1	73
Tabela 2. Principais distâncias interatômicas calculadas para o ligante HL1	74
Tabela 3. Principais ângulos de ligação calculados para o ligante HL1	74
Tabela 4. Principais bandas no IV médio, experimentais e teóricas, para o ligante HL2	75
Tabela 5. Principais distâncias interatômicas calculadas para o ligante HL2	76
Tabela 6. Principais ângulos de ligação calculados para o ligante HL2	76
Tabela 7. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o complexo binuclear de cobre(II), <b>1</b>	80
Tabela 8. Comprimentos de ligação selecionados (Å) para $[\text{Cu}_2(\mu\text{-L1})_2(\text{HL1})(\text{ClO}_4)_2(\text{OH}_2)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	81
Tabela 9. Ângulos (°) de ligação selecionados para $[\text{Cu}_2(\mu\text{-L1})_2(\text{HL1})(\text{ClO}_4)_2(\text{OH}_2)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	82
Tabela 10. Ligações de hidrogênio presentes no cristal de $[\text{Cu}_2(\mu\text{-L1})_2(\text{HL1})(\text{ClO}_4)_2(\text{OH}_2)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	83
Tabela 11. Comparação entre as bandas do espectro de HL1 livre e seu respectivo complexo	85
Tabela 12. Comparação entre as bandas do espectro de HL2 livre e seu respectivo complexo <b>2</b>	87
Tabela 13. Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para o complexo <b>2</b>	95
Tabela 14. Distâncias interatômicas calculadas para os átomos envolvidos na esfera de coordenação primária do complexo <b>2</b>	95

Tabela 15. Principais ângulos de ligação calculados para os átomos que compõem a esfera de coordenação primária do complexo <b>2</b>	96
Tabela 16. Valores de EC <sub>50</sub> dos compostos de cobre, do ligante HL1 e da cisplatina frente as linhagens U937, THP-1 e PBMC. Os valores são dados em µM e o desvio-padrão é também incluído	99
Tabela 17. Comparação entre as bandas do espectro de HL1 livre e seu respectivo complexo <b>3</b>	105
Tabela 18. Comparação entre as bandas do espectro de HL2 livre e seu respectivo complexo <b>4</b>	106
Tabela 19. Análise termogravimétrica do composto <b>3</b>	110
Tabela 20. Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para o complexo <b>3</b>	114
Tabela 21. Distâncias interatômicas selecionadas para os átomos do complexo <b>3</b>	115
Tabela 22. Principais ângulos de ligação calculados para os átomos que compõem a esfera de coordenação primária do complexo <b>3</b>	115
Tabela 23. Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para o complexo <b>4</b>	117
Tabela 24. Distâncias interatômicas selecionadas para os átomos do complexo <b>4</b>	117
Tabela 25. Principais ângulos de ligação calculados para os átomos que compõem a esfera de coordenação primária do complexo <b>4</b>	118
Tabela 26. Valores de IC <sub>50</sub> para os complexos <b>3</b> , <b>4</b> , e para as drogas de referência cisplatina e carboplatina	119
Tabela A. Comprimentos de ligação selecionados [Å] para [Cu <sub>2</sub> (µ-L1) <sub>2</sub> (HL1)(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (OH <sub>2</sub> )]·2H <sub>2</sub> O	135
Tabela B. Ângulos de ligação selecionados [°] para [Cu <sub>2</sub> (µ-L1) <sub>2</sub> (HL1)(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (OH <sub>2</sub> )]·2H <sub>2</sub> O	138

## Lista de siglas e abreviações

INCA	Instituto Nacional do Câncer
HPV	Papiloma vírus humano
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FDA	Food and Drug Administration
cis-Pt(II) ou (cis-DDP)	Cis-diaminodicloroplatina(II)
TCO	Transportadores catiônicos orgânicos
G-G	Guanina-guanina
A-G	Adenina-guanina
HMG (High Mobility Group)	Grupo de alta mobilidade
RNA	Ácido ribonucleico
PDAH	Pró-droga ativada por hipóxia
$E^0$	Potencial de redução
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
CHN	Análise elementar de carbono, hidrogênio, nitrogênio

FT-IR / FT-FIR	Infravermelho com transformada de Fourier e infravermelho afastado com transformada de Fourier
TG/DTG	Termogravimetria e termogravimetria diferencial
TGA	Análise termogravimétrica
DTG	Termogravimetria diferencial
DMF	Dimetilformamida
DMSO- $d_6$	Dimetilsulfóxido deuterado
$\delta$	Deslocamento químico
ppm	Partes por milhão
$J$	Constante de acoplamento
EPR	Ressonância paramagnética eletrônica
DFT	Teoria do Funcional de Densidade
B3LYP	Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr
LANL2DZ	Los Alamos National Laboratory 2-double- z
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)- 2,5-2,5-difeniltetrazólio
U937	Linhagem celular de linfoma histiocítico
THP-1	Linhagem celular de leucemia monocítica aguda
PBMC	Células mononucleares do sangue periférico

K562	Linhagem celular de leucemia mielóide crônica
HL1	1-fenil-1,2,3-triazol-4-carboxaldeído-oxima
HL2	2-fenil-1,2,3-triazol-4-carboxaldeído-oxima
MeOH	Metanol
DSC	Calorimetria diferencial de varredura
EGA-FTIR	Análise de gases acoplada à espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier
EGA-MS	Análise de gases acoplada ao espectrômetro de massas
$\nu$	Vibração de estiramento
$\delta$	Vibração de deformação angular
Å	Ângstron
NC	Número de coordenação
$\tau$	Parâmetro de Addison
Å	Ângstron
$g$	Razão giromagnética do elétron
EC <sub>50</sub>	Concentração capaz de provocar redução de 50% na população de células tratadas
IC <sub>50</sub>	Concentração da droga necessária para inibir 50% do crescimento celular

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo, fará coisas admiráveis.”

*José de Alencar*