

7

Considerações finais e etapas futuras

Seguem as principais conclusões sobre os resultados aqui apresentados, assim como algumas possibilidades para a continuidade futura do trabalho.

- Duas oximas derivadas de 1,2,3-triazóis foram caracterizadas e avaliadas do ponto de vista espectroscópico (IV e RMN de ^1H). Cálculos computacionais permitiram, na ausência de estruturas cristalográficas, propor conformações em fase gás, que foram então transpostas para o estado sólido. Comparações entre os espectros vibracionais obtidos e os calculados a partir da Teoria do Funcional de Densidade mostraram que ambos encontram-se em excelente concordância, o que permite concluir que o modelo adotado descreve satisfatoriamente os sistemas;
- A partir desses ligantes, foram sintetizados quatro complexos metálicos inéditos, sendo dois deles de cobre(II) e os outros dois, de platina(II). Esta é a primeira vez que complexos destes ligantes são descritos. Os compostos de coordenação foram isolados com bons rendimentos e submetidos a vários meios de caracterização com o objetivo de elucidar as suas estruturas químicas;
- O complexo de cobre $[\text{Cu}_2(\mu\text{-}L1)_2(\text{HL}1)(\text{ClO}_4)_2(\text{OH}_2)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**1**) foi caracterizado por cristalografia de raios X, apresentando-se como um composto binuclear, no qual os centros cúpricos coordenam-se de forma assimétrica a três ligantes ambidentados, sendo que apenas um deles mantém-se protonado após a coordenação. O centro Cu1 mostra uma geometria piramidal de base quadrada e está unido ao centro Cu2, tetragonal distorcido, por duas pontes do tipo $L1^-$, as quais exibem diferentes modos de coordenação. Dois íons perclorato ocupam as posições axiais do centro Cu2 e garantem a neutralidade elétrica da estrutura. Finalmente, uma

molécula de água (coordenada a Cu1) e duas moléculas de água de hidratação completam o arranjo cristalino;

- O outro complexo de cobre, *cis*-[Cu(HL2)₂Cl₂], é mononuclear, no qual duas moléculas do triazol se coordenam ao centro metálico de forma bidentada (formando anéis quelatos de seis membros) através de um dos nitrogênios triazólicos e o oxigênio da oxima. A neutralidade elétrica do complexo é mantida por dois íons cloreto, os quais estão coordenados ao metal em posições relativas *cis*;
- Os complexos de platina *cis*-[Pt(HL1)₂Cl₂].H₂O e *cis*-[Pt(HL2)₂Cl₂] são isoestruturais. Nestes, os íons platina(II) apresentam, na sua esfera de coordenação, dois triazóis monodentados, coordenados pelo nitrogênio do grupo oxima. Dois cloretos em configuração *cis* completam a geometria quadrática dos compostos;
- Todos os complexos sintetizados no presente trabalho, assim como um dos ligantes fornecidos pelos nossos colaboradores da UFF (HL1), foram testados em relação à sua atividade citotóxica frente a linhagens humanas de células tumorais leucêmicas, com o intuito de se verificar o potencial antineoplásico dos mesmos. O complexo de cobre que se mostrou mais promissor (**1**), assim como seu respectivo ligante, foram também submetidos a ensaios frente a células sadias do sangue (PBMC), para avaliar o grau de especificidade destes em relação às células tumorais;
- Os complexos de cobre(II) mostraram a capacidade de reduzir a viabilidade celular das linhagens leucêmicas U937 e THP-1 de maneira concentração-dependente. Em relação às células U937, ambos os compostos foram igualmente ativos, com EC₅₀ da ordem de 150 μmol L⁻¹. Já frente à linhagem THP-1, o complexo **1** se mostrou duas vezes mais ativo que **2**, apresentando um EC₅₀ igual a 133 μmol L⁻¹. Por outro lado, o EC₅₀ do composto **1** para as células PBMC foi da ordem de 173 μmol L⁻¹, o que significa que, de fato, o referido complexo apresenta certa seletividade em

relação às células tumorais. O ligante *HL1*, por sua vez, mostrou uma citotoxicidade moderada, reduzindo a viabilidade em 30% na maior concentração testada para ambas as linhagens leucêmicas e não foi tóxico para as células PBMC;

- Os complexos de platina(II) mostraram uma elevada atividade antiproliferativa frente à linhagem celular K562 (leucemia mielóide crônica), com valores de IC_{50} iguais a $4 \mu\text{mol L}^{-1}$. Estes valores são aproximadamente o dobro do valor descrito para o composto de referência cisplatina, porém cinco vezes menores do que o reportado para a droga carboplatina;

Continuidade do trabalho

- Estudo eletroquímico dos complexos de cobre **1** e **2**;
- Novas tentativas de recristalização do complexo **2**;
- Caracterização de **4** por RMN de platina-195;
- Preparação dos análogos de Pt(IV) dos complexos **3** e **4**, via oxidação;
- Realização de testes biológicos para o ligante *HL2* livre;
- Avaliação da citotoxicidade dos compostos **3** e **4** frente a células PBMC;
- Estudo do desempenho antitumoral dos complexos **1** e **2** na presença de agentes redutores, o que pode comprovar o seu potencial como PDAHs.