



Rafaela dos Santos Moraes

**Complexos homo e heterobinucleares de ligantes
derivados da isoniazida como potenciais agentes
antitumorais**

Tese de Doutorado

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

Orientador: Prof. Nicolás Adrián Rey

Rio de Janeiro
Março de 2016



Rafaela dos Santos Moraes

**Complexos homo e heterobinucleares de ligantes
derivados da isoniazida como potenciais agentes
antitumorais**

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

Prof. Nicolás Adrián Rey

Orientador

Departamento de Química – PUC - Rio

Prof. Ana Cecilia González Baró

UNLP

Prof. Elene Cristina Pereira Maia

UFMG

Prof. Marcos Dias Pereira

UFRJ

Prof. Andréa de Moraes Silva

IFRJ

Prof. Camilla Djenne Buarque Müller

Departamento de Química - PUC – Rio

Prof. Jiang Kai

Departamento de Química - PUC - Rio

Prof. Márcio da Silveira Carvalho

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

Rio de Janeiro, 21 de março de 2016

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

Rafaela dos Santos Moraes

Graduou-se em Licenciatura em Química no Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia em fevereiro de 2009. No mesmo ano ingressou no Mestrado em Química Inorgânica com ênfase em bioinorgânica na PUC-Rio. No ano de 2011 ingressou no Doutorado na mesma área de pesquisa.

Ficha Catalográfica

Moraes, Rafaela dos Santos

Complexos homo e heterobinucleares de ligantes derivados da isoniazida como potenciais agentes antitumorais / Rafaela dos Santos Moraes ; orientador: Nicolás Adrián Rey. – 2016.

163 f. ; 30 cm

Tese (doutorado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2016.

Inclui bibliografia

1. Química – Teses. 2. Complexos. 3. Isoniazida. 4. Câncer. I. Rey, Nicolás Adrián. II. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Química. III. Título.

CDD: 540

Dedico a Deus, fiel em todas as Suas promessas.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, por ter me dado saúde, sabedoria e principalmente força não me deixando desistir deste sonho.

A meus pais, Marise e Renato, e ao meu marido João Victor, pelo incentivo e apoio em todos os momentos.

Ao professor e orientador Nicolás pela convivência, dedicação e ensinamentos que contribuíram muito no meu crescimento profissional.

À querida professora Judith (in memoriam) pela imensa gentileza.

Aos meus amigos Vanessa, Leonardo e Aline pela ajuda e parceria contínua no laboratório.

Aos colegas Sumaia, Camila e Wellington por tornarem a convivência tão divertida.

Aos alunos de iniciação científica Kadjna, Ivan, Fernanda e Isabela por estarem sempre prontos a ajudar.

Aos funcionários: Jorge, Caio, Maurício, André, Fátima, Zuzu, Marlene e Oto.

A PUC-Rio e ao departamento de Química, pela oportunidade.

A CAPES, pelo apoio financeiro através da bolsa de doutorado.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

Agradeço a Deus pela vida de todos.

Resumo

Moraes, Rafaela dos Santos; Rey, Nicolás Ádrian. **Complexos homo e heterobinucleares de ligantes derivados da isoniazida como potenciais agentes antitumorais**. Rio de Janeiro, 2016. 163p. Tese de Doutorado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Nas últimas décadas, o câncer ganhou uma dimensão maior, convertendo-se em um evidente problema de saúde pública mundial. Nesse sentido, o presente trabalho visou desenvolver compostos de coordenação que sejam menos tóxicos e mais eficazes, do que os atualmente usados no tratamento clínico, e que causem o mínimo de efeitos colaterais ao paciente no tratamento quimioterápico contra o câncer. Para isso foram sintetizados dois ligantes binucleantes um simétrico, já anteriormente sintetizado por outro grupo de pesquisa, e outro não-simétrico, este inédito. Ambos os ligantes contém como átomos doadores N, O, advindos de braços pendentes contendo grupos, tais como, amida, amina, piridina e fenol. A partir deles foram sintetizados quatro complexos homonucleares e dois heteronucleares. A escolha dos metais visou minimizar a citotóxicidade ao organismo e por isso foram usados metais fisiológicos, encontrados em diversas metaloenzimas do corpo humano. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por diversas técnicas instrumentais de análise. Além disso, os compostos sintetizados neste trabalho e em um trabalho anterior foram testados em linhagens celulares de câncer de pulmão (A549) e de próstata (PC3) e de mama (MCF-7). Dentre os compostos testados, um deles, a saber 10 apresentou ser bastante citotóxico. Os valores de IC_{50} encontrados foram aproximadamente 1,3 μM , 1,4 μM e 1,8 μM na linhagem A549, MCF-7 e PC3, respectivamente. É importante destacar que o complexo 10 se mostrou aproximadamente cem vezes mais ativos que a própria cisplatina frente às linhagens A549 e MCF-7, tornando este estudo extremamente promissor. Nesse estudo foi possível comprovar o potencial terapêutico de compostos de coordenação na terapia do câncer destacando o caráter

promissor deste ramo da ciência. Este trabalho realizou ainda um estudo a respeito da aplicação das hidrazonas na fabricação de OLEDs, utilizando o ligante H_3L1 como componente emissor.

Palavras-chave

Complexos; isoniazida; câncer.

Abstract

Moraes, Rafaela dos Santos; Rey, Nicolás Ádrian (Advisor). **Homo and heterodinuclear complexes containing isoniazid-derived ligands as potential antitumor agents**. Rio de Janeiro, 2016. 163 p. PhD Thesis – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

In the last few decades, cancer has reached a new level, becoming an evident global public health issue. In that direction, the present work aims at developing less toxic and more effective coordination compounds, compared to the ones that are currently being used in clinical treatment, which could lead to minimal side effects to patients in chemotherapy. Therefore, two binucleating ligands were synthesized. A symmetrical one, which was previously created by other research group and a unique non-symmetrical one. Both ligands contain N and O as donor atoms, deriving from pending arms containing groups such as amide, amine, pyridine and phenol. From them, four homonuclear and two heteronuclear complexes were synthesized. The purpose of chosen metals was to minimize the cytotoxicity to the body. Therefore, physiological metals were used, that are found in numerous metalloenzymes in human body. All synthesized compounds were characterized by several instrumental analysis techniques. Also, the compounds synthesized in this work and in a previous one have been tested in cell lines of lung cancer (A549), prostate cancer (PC3) and breast cancer (MCF-7). Among tested compounds, one compound, **10** showed a high cytotoxicity. The found IC₅₀ values were about 1,3 μ M, 1,4 μ M and 1,8 μ M in the A549, MCF-7 and PC3 line, respectively. It is important to note that the complex **10** proved almost one hundred times more active than the very front of cisplatin and A549 lines MCF-7, making this extremely promising study. In this study, it was possible to confirm the therapeutic potential of coordination compounds in cancer therapy, highlighting the promising nature of this branch of science.

This study also conducted a study on the application of hydrazones in the manufacture of OLEDs using the H₃L1 binder as emitting component.

Keywords

Complex; isoniazid; cancer.

Sumário

1.	Introdução	21
1.1.	Câncer: uma doença genética	21
1.2.	Principais características das células tumorais	27
1.3.	Causas do câncer	32
1.4.	A quimioterapia no tratamento do câncer	36
1.4.1.	Classificação das drogas antineoplásicas	37
1.5.	Compostos de coordenação como antitumorais	41
2.	Objetivos	47
2.1.	Objetivo geral	47
2.2.	Objetivo específico	47
3.	Metodologia	48
3.1.	Reagentes e solventes utilizados	48
3.1.1.	Solventes	48
3.1.2.	Reagentes inorgânicos	48
3.1.3.	Reagentes orgânicos	48
3.2.	Metodologia e instrumentação	49
3.2.1.	Análise elementar C,H,N,Cu,Zn e Fe	49
3.2.2.	Temperatura de fusão	49
3.2.3.	Espectroscopia vibracional (Infravermelho e Raman)	49
3.2.4.	Espectroscopia eletrônica (UV-vis)	50
3.2.5.	Análise termogravimétrica	48
3.2.6.	Ressonância magnética nuclear ^1H e de ^{13}C	48
3.2.7.	Manipulação dos ligantes e seus complexos	49
3.2.8.	Cultura das linhagens de células de origem tumoral	49
3.2.9.	Determinação da citotoxicidade através do ensaio de redução de MTT	50
3.2.10.	Determinação da concentração que inibe 50% do crescimento celular	54
3.2.11.	Análises estatísticas	54

3.3. Sínteses dos ligantes binucleantes e de seus precursores	54
3.3.1. Preparação do centro precursor Hdfmp	55
3.3.2. Braços pendentes	55
3.3.3. Síntese do (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA)	56
3.3.4. Síntese do intermediário não simétrico do 3-[2-(hidroxibenzil)-2 (piridilmetil)amina]- 5-metil-salicilaldeído (Hbpamff)	57
3.4. Preparação dos ligantes binucleantes	59
3.4.1. Síntese do ligante simétrico <i>N,N'</i> -diisonicotinoil- 2-hidroxi-5- metilsoftaldeído hidrazona (H_3L1)	59
3.4.2. Síntese do ligante não-simétrico <i>N</i> -isonicotinoil- 2-hidroxi-3-[[2-(hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amino]-metil]-5- metilbenzalaldeído hidrazona (H_3L2)	60
3.5. Síntese dos Complexos	60
3.5.1. Síntese de $[Zn_2(\mu-CH_3COO)(H_2O)(L1)] \cdot 2 H_2O$, composto (1)	60
3.5.2. Síntese de $[Zn_2(\mu-OH)(L1)] \cdot 10 H_2O$, composto (2)	61
3.5.3. Síntese de $[Zn_2(\mu-CH_3COO)(H_2O)(L2)] \cdot \frac{1}{2} H_2O$, composto (3)	62
3.5.4. Síntese de $[Zn_2(\mu-OH)(H_2O)(L2)] \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$, composto (4)	62
3.5.5. Síntese de $[FeCu(\mu-OH)(H_2O)(L2)]ClO_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$, composto (5)	63
3.5.6. Síntese de $[FeZn(\mu-OH)(H_2O)(L2)] ClO_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$, composto (6)	64
4. Resultados e discussão I	65
H_3L1 e seus complexos homobimetálicos de zinco(II)	

4.1. Caracterização do ligante simétrico <i>N,N'</i> -diisonicotinoil-2-hidroxi-5-metilsoftaldeído hidrazona (H_3L1)	65
4.1.1. Espectroscopia vibracional	65
4.1.2. Análise termogravimétrica	70
4.1.3. Ressonância magnética nuclear de 1H e ^{13}C	72
4.1.4. Espectroscopia eletrônica (UV-vis)	76
4.2. Caracterização dos complexos binucleares de zinco(II), (1) e (2)	78
4.2.1. Espectroscopia vibracional	78
4.2.2. Análise termogravimétrica	85
4.2.3. Ressonância magnética nuclear de 1H	90
4.2.4. Espectroscopia eletrônica (UV-vis)	93
5. Resultados e discussão II- H_3L2 e seus complexos homobimetálicos de zinco(II) e heterobimetálicos do tipo ferro(III)cobre(II) e ferro(III)zinco(II)	96
5.1. Caracterização do ligante não-simétrico <i>N</i> -isonicotinoil-2-hidroxi-3-[[<i>(2</i> -hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amino]-metil]-5-metilbenzaldeído hidrazona (H_3L2)	96
5.1.1. Espectroscopia vibracional	97
5.1.2. Análise termogravimétrica	100
5.1.3. Ressonância magnética nuclear de 1H	101
5.1.4. Espectroscopia eletrônica (UV-vis)	106
5.2. Caracterização dos complexos binucleares de zinco(II), (3) e (4)	108
5.2.1. Espectroscopia vibracional	108
5.2.2. Análise termogravimétrica	114
5.2.3. Espectroscopia eletrônica (UV-vis)	118
5.3. Caracterização dos complexos heterobinucleares de	120

FeCu (5) e FeZn (6)	
5.3.1. Espectroscopia vibracional	120
5.3.2. Análise termogravimétrica	125
5.3.3. Espectroscopia eletrônica (UV-vis)	129
6. Resultados e discussão III- Aplicações dos compostos sintetizados	132
6.1. Atividade citotóxica dos compostos: sobrevivência celular nas linhagens tumorais humanas de câncer de pulmão, A549, e de próstata, PC3	132
6.2. Potencial aplicação tecnológica para o ligante simétrico H ₃ L1	141
6.2.1. Estudo das concentrações de dopante nos dispositivos	142
7. Considerações finais	145
8. Referências bibliográficas	148
9. Anexo	158

Lista de Figuras

Figura 1.1 - Formação do tumor ou neoplasia	22
Figura 1.2 - As etapas da carcinogênese	23
Figura 1.3 - Genes envolvidos no processo da carcinogênese	25
Figura 1.4 - Genes reparadores de DNA. A troca de uma base produz como resultado um erro na cadeia de DNA. Se esse dano é reparado não há consequências para a célula. No entanto, as mutações nos genes reparadores de DNA podem conduzir ao fracasso na reparação do DNA, que por sua vez permite que as mutações subsequentes se acumulem e leve a célula a transformação maligna	26
Figura 1.5 - Os <i>hallmarks</i> do câncer	27
Figura 1.6 - Esquema do Ciclo celular	28
Figura 1.7 - Estruturas de algumas mostardas nitrogenadas usadas no tratamento quimioterápico	38
Figura 1.8 - Algumas das ligações cruzadas que podem ocorrer entre um agente alquilante bifuncional e o DNA	38
Figura 1.9 - Método para a preparação de ligações cruzadas intercadeias no DNA. Dois precursores de ligações são incorporados no DNA por meio da síntese de DNA na fase sólida e a formação de ligações cruzadas do tipo interfilamentares ocorre através de uma reação seletiva pós-sintética	39
Figura 1.10 - Estruturas de alguns antimetabólitos usados no tratamento de neoplasias	40
Figura 1.11 - Substituição de ligantes do cisplatina no interior da célula	41
Figura 1.12 - Tipos de adutos formados entre cisplatina e as bases do DNA	42
Figura 1.13 - Estrutura do complexo $[\text{Cu}(\text{Phen})_2]^{2+}$	43
Figura 1.14 - Proposta de mecanismo para a clivagem hidrolítica promovida por composto de coordenação, em que M = metal de transição e L = ligante	44

Figura 1.15 - Diversidade de mecanismos propostos para metalohidrolases binucleares. (A) fosfatase ácida púrpura, (B) urease, (C) aminopeptidase leucina, (D) fosfatase alcalina, (E) 3'-5' exonuclease, (F) monofosfatase inositol, (G) fosfotriesterase, e (H) EcoRV endonuclease	45
Figura 1.16 - Propostas de sínteses dos ligantes e seus respectivos complexos	46
Figura 3.1 - Representação da reação de redução do MTT a formazan promovida pela ação da succinato desidrogenase	52
Figura 4.1 - Espectro de infravermelho do ligante H_3L1 e de seus precursores Hdfmp e INH (amostragem: pastilha de KBr)	67
Figura 4.2 - Espectro Raman do ligante H_3L1	67
Figura 4.3 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do ligante H_3L1 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$	71
Figura 4.4 - Estrutura proposta para o ligante simétrico H_3L1	72
Figura 4.5 - Espectro de RMN de ^1H para o ligante H_3L1 em solução de DMSO- d_6 à temperatura ambiente	72
Figura 4.6 - Espectro de RMN de ^{13}C para o ligante H_3L1 em solução de DMSO- d_6 à temperatura ambiente.	73
Figura 4.7 - HSQC para o ligante H_3L1 em solução de DMSO- d_6 à temperatura ambiente	74
Figura 4.8 - HMBC para o ligante H_3L1 em solução de DMSO- d_6 à temperatura ambiente	75
Figura 4.9 - Espectro eletrônico de H_3L1 em solução de DMSO, $[H_3L1] = 1,0 \times 10^{-5}\text{ mol L}^{-1}$	76
Figura 4.10 - Espectro de infravermelho do composto 1 na região (4000-450) cm^{-1} (amostragem: pastilha de KBr)	80
Figura 4.11 - Espectro de infravermelho do composto 2 na região (4000-450) cm^{-1} (amostragem: pastilha de KBr)	80
Figura 4.12 - Espectro Raman do composto 1	81
Figura 4.13 - Espectro Raman do composto 2	81
Figura 4.14 - Modos de coordenação do íon carboxilato a um ou	84

dois metais; (a) monodentado; (b) bidentado (quelato); (c) bidentado (em ponte); (d) monodentado (em ponte)	
Figura 4.15 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do composto 1 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min ⁻¹	87
Figura 4.16 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do composto 2 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min ⁻¹	87
Figura 4.17 - Estrutura para os compostos 1 e 2	89
Figura 4.18 - Espectro de RMN de ¹ H para o composto 1 em solução de DMSO- <i>d</i> ₆ à temperatura ambiente	90
Figura 4.19 - Espectro de RMN de ¹ H para o composto 2 em solução de DMSO- <i>d</i> ₆ à temperatura ambiente	91
Figura 4.20 - Espectro eletrônico de 1 em solução de DMSO, [composto 1] = 2,0 x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ .	94
Figura 4.21 - Espectro eletrônico de 2 em solução de DMSO, [composto 2] = 2,0 x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	94
Figura 5.1 - ORTEP para o ligante binucleante H ₃ L ₂ , de fórmula molecular C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₃	96
Figura 5.2 - Espectro de infravermelho do ligante H ₃ L ₂ e de seus precursores Hbpamff e INH (amostragem: pastilha de KBr).	98
Figura 5.3 - Espectro Raman do ligante H ₃ L ₂	98
Figura 5.4 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do ligante H ₃ L ₂ . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min ⁻¹	101
Figura 5.5 - Espectro de RMN de ¹ H para o ligante H ₃ L ₂ em solução de DMSO- <i>d</i> ₆ à temperatura ambiente	102
Figura 5.6 - Mapa de contornos COSY para o ligante H ₃ L ₂ em solução de DMSO- <i>d</i> ₆ à temperatura ambiente	103
Figura 5.7 - Mapa de contornos COSY para o ligante H ₃ L ₂ em solução de DMSO- <i>d</i> ₆ à temperatura ambiente, centrado na região dos deslocamentos químicos dos hidrogênios piridínicos e fenólicos	104
Figura 5.8 - Espectro eletrônico de H ₃ L ₂ em solução de DMSO,	106

$[H_3L\ 1] = 1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$

Figura 5.9 - Espectro de infravermelho do composto 3 (amostragem: pastilha de KBr)	110
Figura 5.10 - Espectro de infravermelho do composto 4 (amostragem: pastilha de KBr)	110
Figura 5.11 - Espectro Raman do composto 3	111
Figura 5.12 - Espectro Raman do composto 4	111
Figura 5.13 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do composto 3 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00 \text{ °C min}^{-1}$	116
Figura 5.14 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do composto 4 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00 \text{ °C min}^{-1}$	116
Figura 5.15 - Estrutura para os compostos 3 e 4	117
Figura 5.16 - Espectro eletrônico do composto 3 em solução de DMSO, $[composto\ 3] = 2,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	118
Figura 5.17 - Espectro eletrônico do composto 4 em solução de DMSO, $[composto\ 4] = 2,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	118
Figura 5.18 - Espectro de infravermelho do composto 5 (amostragem: pastilha de KBr)	121
Figura 5.19 - Espectro de infravermelho do composto 6 (amostragem: pastilha de KBr)	121
Figura 5.20 - Espectro Raman do composto 5	122
Figura 5.21 - Espectro Raman do composto 6	122
Figura 5.22 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do composto 5 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00 \text{ °C min}^{-1}$	127
Figura 5.23 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do composto 6 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00 \text{ °C min}^{-1}$	127
Figura 5.24 - Estrutura para os compostos 5 e 6	128
Figura 5.25 - Espectro eletrônico de 5 em solução de DMSO, $[composto\ 5] = 2,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	129

Figura 5.26 - Espectro eletrônico de 6 em solução de DMSO, [composto 6] = $2,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	129
Figura 6.1 - Estruturas dos ligantes $\text{H}_3\text{L1}$ e $\text{H}_3\text{L2}$	132
Figura 6.2 - Estruturas dos complexos 1 e 2	133
Figura 6.3 - Estruturas dos complexos 3 e 4	133
Figura 6.4 - Estruturas dos complexos 5 e 6	133
Figura 6.5 - Estruturas dos complexos 7 e 8	134
Figura 6.6 - Estruturas dos complexos 9 e 10	134
Figura 6.7 - Sobrevivência celular da linhagem de câncer de pulmão A549 nos compostos $\text{H}_3\text{L2}$, 4 , 5 , 6 , 8 , 9 , 10 e cisplatina. Cada ponto da curva de sobrevivência celular representa a média \pm desvio padrão de um experimento realizado em duplicata, nas concentrações de composto ativo 10, 25, 50, 75 e 100 μM	135
Figura 6.8 - Sobrevivência celular da linhagem de câncer de próstata PC3 nos compostos 4 , 6 , 9 , 10 e cisplatina. Cada ponto da curva de sobrevivência celular representa a média \pm desvio padrão de um experimento realizado em duplicata, nas concentrações de composto ativo 10, 25, 50, 75 e 100 μM	136
Figura 6.9 - Estrutura do diéster ativado 2,4-bis(dinitrofenil)fosfato (BDNPP)	138
Figura 6.10 - Estrutura do cátion complexo $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{ON}_6)]^{2+}$	138
Figura 6.11 - Sobrevivência celular da linhagem de câncer de pulmão A549 ao composto 10	140
Figura 6.12 - Sobrevivência celular da linhagem de câncer de mama (MCF-7) ao composto 10	140
Figura 6.13 - Espectro de eletroluminescência (EL) dos Dispositivos testados	143

Lista de tabelas

Tabela 1.1 - Algumas características desenvolvidas pelas células tumorais	31
Tabela 1.2 - Classificação de alguns compostos com relação ao risco carcinogênico para o homem	33
Tabela 1.3 - Exemplos de vírus relevantes na carcinogênese em seres humano	35
Tabela 4.1 - Análise termogravimétrica do ligante H ₃ L1	70
Tabela 4. 2 - Principais bandas de IV e Raman experimental para H ₃ L1, compostos 1 e 2	79
Tabela 4.3 - Análise termogravimétrica do composto 1.	86
Tabela 4.4 - Análise termogravimétrica do composto 2	86
Tabela 5.1 - Análise termogravimétrica do ligante H ₃ L2	100
Tabela 5.2 - Dados de RMN de ¹ H para o ligante H ₃ L2, em DMSO- <i>d</i> ₆ , à temperatura ambiente	105
Tabela 5. 3 - Principais bandas de IV e Raman experimental para H ₃ L1, compostos 1 e 2	109
Tabela 5.4 - Análise Termogravimétrica do composto 3	114
Tabela 5.5 - Análise Termogravimétrica do composto 4	115
Tabela 5.6- Principais bandas de IV e Raman experimental para H ₃ L1, compostos 5 e 6	121
Tabela 5.7 - Análise Termogravimétrica do composto 5	125
Tabela 5.8 - Análise Termogravimétrica do composto 6	126
Tabela 6.1 - IC ₅₀ (μM) dos compostos nas linhagens de câncer de pulmão A549 e câncer de próstata PC3, baseado no ensaio de redução de MTT. Estes valores foram calculados a partir das curvas dose-resposta (Figuras 6.7 e 6.8), utilizando o programa GraphPadPrism 5	136
Tabela 6.2 - IC ₅₀ (μM) do composto 10 nas linhagens de câncer de pulmão A549, câncer de próstata PC-3 e câncer de mama MCF-7, baseado num ensaio de redução de MTT de 24 h	141
Tabela 6.3 - Arquiteturas dos Dispositivos testados	142

“Nas Estrelas”

*Nas estrelas vejo a sua mão.
E no vento ouço a sua voz,
Deus domina sobre terra e mar:
O que ele é pra mim?*

*Eu sei o sentido do Natal
Pois na história tem o seu lugar
Cristo veio para nos salvar
O que ele é pra mim?*

*Té que um dia o seu amor senti,
Sua imensa graça recebi,
Descobri, então, que Deus não vive
Longe, lá no céu, sem se importar
comigo.*

*Mas agora ao meu lado está,
Cada dia sinto o seu cuidar,
Ajudando-me a caminhar
Tudo ele é pra mim!!!*

João Alexandre