

Considerações finais

Neste trabalho, deu-se continuidade ao projeto iniciado no mestrado, em que dois ligantes binucleantes derivados do agente tuberculostático isoniazida, a saber, H_3LI (simétrico) e H_3L2 (não-simétrico) foram sintetizados. Os ligantes foram isolados e caracterizados através de análise elementar, análise termogravimétrica, espectroscopia vibracional e eletrônica. Foi realizado ainda um estudo detalhado de ressonância magnética nuclear de 1H e ^{13}C para o ligante H_3LI .

A assimetria do ligante H_3L2 é especialmente apropriada para a obtenção de complexos heterobinucleares e/ou de valência mista, visto que proporciona a presença de sítios de coordenação mais duros, constituídos pelos nitrogênios amínico e piridínico e pelos oxigênios do grupamento fenólico (lateral e central). Já os sítios de coordenação mais macios, seriam formados pelo nitrogênio imínico e pelo oxigênio enólico.

A partir desses ligantes, seis novos complexos binucleares foram sintetizados e caracterizados. Desses compostos, quatro foram complexos binucleares de zinco(II) contendo uma ponte exógena do tipo acetato ou do tipo hidroxio (dois de H_3LI e dois de H_3L2). Já os outros dois compostos, ambos do ligante não-simétrico H_3L2 , foram complexos heterobinucleares, sendo um deles do tipo $Fe^{III}Cu^{II}$ e o outro, $Fe^{III}Zn^{II}$, ambos contendo uma ponte exógena μ -hidroxio. As caracterizações iniciais foram feitas através da análise elementar de CHN e ICP-OES, espectroscopia vibracional (IV e Raman) e eletrônica e análise termogravimétrica TG/DTG. O estudo de ressonância magnética nuclear de 1H pôde ser feito somente nos compostos com solubilidade adequada para a análise. Com base nos resultados obtidos por meio dessas análises, foi possível propor estruturas para todos os compostos.

Em ambos os complexos binucleares de zinco(II) derivados do ligante H_3LI , um dos íons zinco(II) estaria coordenado a cinco átomos doadores (NC=5), enquanto que o outro íon Zn^{+2} estaria coordenado a quatro átomos doadores (NC=4). Nestes casos a geometria mais observada para o número de coordenação cinco foi pirâmide de base quadrada e para NC=4 foi a tetraédrica. Já nos compostos homobinucleares derivados de H_3L2 , ambos os centros metálicos de Zn^{+2} estariam pentacoordenados.

A pentacoordenação, para os diferentes íons metálicos, também foi proposta para os cátions complexos heterobinucleares de $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Cu}^{\text{II}}$ e $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Zn}^{\text{II}}$, onde íon $\text{Fe}(\text{III})$ estaria ligado ao sítio mais duro e os íons $\text{Cu}(\text{II})$, em **5**, e $\text{Zn}(\text{II})$, em **6**, estariam coordenados aos sítios mais macios.

Todos os compostos sintetizados no presente trabalho e no trabalho anterior de mestrado foram testados em linhagens celulares de câncer de pulmão (A549) e de próstata (PC-3). Dentre os compostos testados os que mostraram maior atividade foram os derivados de $\text{H}_3\text{L2}$ que possuíam ponte μ -hidroxo. Dentre os compostos testados, dois deles, a saber, **9** e **10** mostraram ser bastante citotóxicos em ambas as linhagens. Os valores de IC_{50} encontrados foram aproximadamente $1,3 \mu\text{M}$ e $1,4 \mu\text{M}$ na linhagem A549 e MCF-7, respectivamente, para o composto **9** e de $1,7 \mu\text{M}$ (A549), $1,8 \mu\text{M}$ (PC3) e $1,4 \mu\text{M}$ (MCF-7) para **10**. É importante destacar que os complexos **9** e **10** se mostraram quase cem vezes mais ativos que a própria cisplatina frente às linhagens A549 e MCF-7, tornando este estudo extremamente promissor.

Dada a similaridade estrutural dos compostos ativos com aquele publicado por Rey e colaboradores, principalmente no que diz respeito à presença da ponte hidroxo na forma ativa do complexo, pode-se inferir que o DNA possa ser o alvo molecular da ação antitumoral. Acredita-se que, uma vez dentro da célula neoplásica, estes complexos sejam capazes de ativar os grupos fosfato do DNA via coordenação e, então, clivar hidroliticamente este biopolímero através de ataque nucleofílico por parte da ponte hidroxo sobre o átomo de fósforo [95].

Neste trabalho também foi desenvolvido um estudo em parceria com o Laboratório de Optoeletrônica Molecular (LOEM) do Departamento de Física da PUC-Rio, sobre a aplicação dos compostos sintetizados neste trabalho na fabricação de OLEDs. O composto que se mostrou mais promissor foi o ligante $\text{H}_3\text{L1}$ e com o qual foram fabricados dispositivos com diferentes concentrações do mesmo. O melhor desempenho na emissão luminosa foi obtido utilizando-se uma concentração de $\text{H}_3\text{L1}$ na matriz BSBF igual a 35%. Nestas condições, obteve-se uma luminância máxima de 35 cd m^{-2} .

Neste trabalho, foi possível comprovar o potencial terapêutico de compostos de coordenação no tratamento do câncer, destacando o caráter promissor desta abordagem. Esperamos, com a realização do presente estudo, ter contribuído para uma melhor

compreensão da Química dos ligantes binucleantes derivados da isoniazida e seus complexos metálicos, abrindo assim novas perspectivas para o desenvolvimento de fármacos antitumorais.

Este trabalho realizou ainda um estudo a respeito da aplicação das hidrazonas na fabricação de OLEDs, contribuindo assim para as investigações sobre as propriedades e aplicações destes grupamento químico no ramo tecnológico.

7.1

Perspectivas Futuras

Pretende-se ainda realizar estudos eletroquímicos para os complexos heteronucleares e encontrar um solvente adequado que permita a análise por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C para dar continuidade à caracterização dos compostos de coordenação. Além disso, pretendemos realizar o aprofundamento no estudo do mecanismo de morte celular das linhagens tratadas com os compostos **9** e **10** e investigar as interações desses compostos com DNA plasmidial, no sentido de testar a hipótese desta biomolécula ser um alvo biológico destes complexos.