

5 Conclusões e etapas futuras do trabalho

Com o propósito de dar uma contribuição à pesquisa de novos fármacos inorgânicos, veio a necessidade de buscar fármacos mais eficazes e menos tóxicos do que os já existentes para o tratamento do câncer. Para isto, novos compostos de coordenação foram sintetizados a partir do ligante binucleante LIT. Desta forma, podemos citar, como principais conclusões deste trabalho:

1. Um ligante binucleante sulfonado derivado da taurina, já descrito na literatura, foi sintetizado e caracterizado por análise elementar (CHNS), espectroscopia vibracional (IV), espectroscopia eletrônica (UV-Vis), análise termogravimétrica (TG/DTG) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H). Cálculos teóricos computacionais, a partir do procedimento DFT: nível de teoria B3LYP/6-31G, foram usados para se determinar a conformação mais estável deste ligante, em fase gás, assim como para se fazer uma atribuição completa das bandas vibracionais;
2. A partir deste ligante, três novos compostos de coordenação binucleares foram sintetizados, contendo os íons Zn(II), Cu(II) e Ni(II) como centros metálicos. Os referidos complexos são: $[\text{Zn}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{LIT})] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{LIT})] \cdot \frac{1}{2} \text{CH}_3\text{OH}$ (**2**) e $[\text{Ni}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{LIT}^*)_2] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (**3**), neste último caso, LIT* representa uma forma parcialmente hidrolisada de LIT. Eles foram caracterizados por análise elementar de CHNS, análise termogravimétrica, espectroscopias vibracional e eletrônica e ressonância paramagnética eletrônica (EPR), no estado sólido. Como no caso do ligante, estudos de modelagem computacional com o procedimento DFT: B3LYP/6-31G ajudaram na atribuição total dos modos vibracionais dos complexos e na obtenção de vários parâmetros estruturais de interesse. O composto **1** apresenta dois centros tetraédricos de zinco(II). Os metais são ligados por uma ponte endógena fenólica e uma ponte exógena acetato coordenada de modo bidentado. Um nitrogênio imínico e

um oxigênio de sulfonato completam a esfera de coordenação de cada íon zinco(II). O composto **2** possui dois centros de cobre(II), também tetracoordenados, porém com geometria quadrática. Uma ponte endógena fenólica e uma ponte exógena acetato coordenada de forma monodentada ligam os metais. Este modo de coordenação da ponte acetato está de acordo com o cálculo de geometria e o forte acoplamento antiferromagnético observado no resultado da análise de EPR. Assim como em **1**, um nitrogênio imínico e um oxigênio de sulfonato completam a esfera de coordenação das espécies centrais. Já para o composto **3**, que não é propriamente do ligante LIT, mas de uma forma parcialmente hidrolisada deste (denominada LIT*), dois centros hexacoordenados de níquel(II) apresentando uma geometria octaédrica levemente distorcida e ligados por pontes endógenas fenólicas são observados. Cabe destacar, mais uma vez, que **1** e **2** são os primeiros complexos binucleares de LIT reportados.

3. O ensaio de toxicidade aguda contra *Artemia salina* mostrou que **1** é aproximadamente 4 vezes mais ativo que o ligante livre, o que indica que a atividade biológica do ligante pode ser modulada pela coordenação deste a íons metálicos. Esse experimento mostra boa correlação com a atividade citotóxica frente a alguns tumores sólidos humanos. Portanto, propriedades antitumorais poderiam, a princípio, ser esperadas para o composto **1**, assim como para LIT. Além disso, ambos os compostos são hidrossolúveis, o que poderá facilitar futuramente os ensaios de toxicidade *in vivo*.

Esperamos, com a realização do presente trabalho, ter contribuído para uma melhor compreensão da química dos ligantes binucleantes, especialmente de aqueles contendo grupos sulfonato, e seus complexos metálicos, abrindo assim novas perspectivas para o desenvolvimento de fármacos antitumorais.

Próximas etapas propostas para o trabalho

1. Caracterização dos compostos **1**, **2** e **3** por RMN de ^1H ;
2. Estudos eletroquímicos para o ligante e os complexos **2** e **3**;
3. Análise da susceptibilidade magnética de **2** e **3** em função da temperatura;

4. Cálculos DFT para o ligante hidrolisado LIT*;
5. Ensaio de toxicidade aguda em *Artemia* para os demais complexos;
6. Os complexos mais promissores serão ainda testados frente a linhagens de células tumorais sensíveis e resistentes à terapia convencional, em parceria com o grupo da Profa. Dra. Elene Cristina Pereira-Maia (DQ/UFMG).