



**Rafaela dos Santos Moraes**

**Síntese e caracterização de ligantes  
binucleantes derivados da isoniazida e  
seus complexos binucleares de cobre(II)**

**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  
fevereiro de 2011



**Rafaela dos Santos Moraes**

**Síntese e caracterização de ligantes  
binucleantes derivados da isoniazida e  
seus complexos binucleares de cobre(II)**

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

**Prof. Ana Cecilia González Baró**

UNLP

**Prof. Maurício Lanznaster**

UFF

**Prof. Judith Felcman**

Departamento de Química – PUC-Rio

**Prof. José Eugenio Leal**

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

Rio de Janeiro, 23 de fevereiro de 2011

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

### **Rafaela dos Santos Moraes**

Graduou-se em Licenciatura em Química no Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia (IFRJ) em 2009. Ingressou no Mestrado em Química Inorgânica na PUC-Rio em 2009.

#### Ficha Catalográfica

Moraes, Rafaela dos Santos

Síntese e caracterização de ligantes binucleantes derivados da isoniazida e seus complexos binucleares de cobre (II) / Rafaela dos Santos Moraes ; orientador: Nicolás Adrián Rey. – 2011.

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

Dissertação (mestrado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2011.

Inclui bibliografia

CDD: 540

Dedico a Deus e a minha família pela presença e ajuda constante, durante todo este percurso.

## Agradecimentos

Agradeço a Deus, por ter me dado saúde, sabedoria, força e principalmente por me fazer acreditar que tudo é possível, para aquele que nele crê.

A meus pais, Marise e Renato, e a minha irmã Renata, pelo incentivo e apoio incondicional em todos os momentos.

A todos os meus familiares que sempre acreditaram no meu potencial.

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

À professora Judith, pela gentileza ao dispor todos os seus equipamentos e laboratórios a nossa pesquisa.

A minha amiga Vanessa, pela ajuda e parceria contínua no laboratório, o que só fez estreitar e fortalecer mais a nossa amizade.

Ao meu amigo, e irmão, Léo, por seu valioso caráter, que apesar de tanto tempo de convivência ainda me surpreende, de tão grande.

Aos colegas: Bruna, Dani, Lucas, Beatriz, Ivan, Laís, Vanessa, Tuani, Luciene, Taty, Jef, Fernanda, Flávia, Carol, Eider, Soraya, Flávio, Ricardo, Bia e Eliane (Lili), com quem partilhei momentos muito agradáveis.

Ao professor Odivaldo Cambraia (CBPF), pelas medidas de EPR.

À professora Andrea Moraes (IFRJ), pelo incentivo de fazer mestrado em química inorgânica.

À professora Tatiana, pelas análises de ICP-OES

À colega Luciana, por estar sempre pronta a ajudar.

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

Ao departamento de química da PUC-Rio, pela oportunidade.

Ao CNPq e à FAPERJ, pelo apoio financeiro através da bolsa de mestrado.

## Resumo

Moraes, Rafaela dos Santos; Rey, Nicolás Ádrian. **Síntese e caracterização de ligantes binucleantes derivados da isoniazida e seus complexos binucleares de cobre (II)**. Rio de Janeiro, 2011. 106p. Dissertação de Mestrado - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Diante das limitações e dos efeitos colaterais indesejáveis observados na terapia do câncer com os derivados de platina, muitos esforços têm sido feitos com o objetivo de obter novas drogas mais eficazes e menos tóxicas, capazes de promover a clivagem oxidativa ou hidrolítica da cadeia do DNA e de outras estruturas subcelulares fundamentais. Até o presente momento, alguns complexos de cobre já foram desenvolvidos, e mostraram excelente atividade *in vitro* contra uma variedade de tumores. Assim, o conhecimento sobre a citotoxicidade e seletividade dos complexos de cobre(II) contendo ponte de hidróxido é, portanto, de importância na busca por novos fármacos para o tratamento do câncer. Além disso, por se tratar de um metal fisiológico, os compostos de cobre costumam ser menos tóxicos que os derivados de platina, diminuindo assim efeitos colaterais indesejados e com isso possibilitando o aumento do arsenal quimioterápico disponível para o tratamento da doença. Neste contexto, foram desenvolvidos no presente trabalho dois ligantes binucleantes derivados da isoniazida (INH). Um desses ligantes, o não-simétrico *N*-isonicotinoil-2-hidroxi-3-[[2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amino]-metil]-5-metilbenzaldeído hidrazona, é inédito. Já o outro, o ligante simétrico *N,N'*-diisonicotinoil-2-hidroxi-5-metilsoftaldeído diidrazona, foi originalmente sintetizado por uma equipe liderada por Chen, em 1992. A partir destes ligantes, quatro novos complexos binucleares de Cu(II) contendo pontes exógenas hidroxó e acetato, todos eles contendo uma ponte do tipo -hidroxó entre os metais, foram sintetizados e caracterizados por diversas técnicas instrumentais de análise. Além disso, foram feitos cálculos teóricos com o objetivo de auxiliar

as propostas quanto à estrutura dos compostos. Trabalhos futuros serão realizados a fim de investigar a atividade biológica destes complexos.

## **Palavras-chave**

Isoniazida; cobre(II); câncer.

## Abstract

Moraes, Rafaela dos Santos; Rey, Nicolás Adrián (Advisor). **Synthesis and characterization of binucleating ligands derived from the isoniazid and their dinuclear copper(II) complexes.** Rio de Janeiro, 2011. 106p. MSc. Dissertation - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Considering the limitations and undesirable side effects observed in cancer therapy with platinum derivatives, many efforts have been made with the aim of obtaining new drugs more effective and less toxic, able to promote the hydrolytic cleavage or oxidative DNA chain other subcellular structures critical. Until now, some copper complexes have been developed and showed excellent in vitro activity against a variety of experimental tumors. Thus, knowledge on the cytotoxicity and selectivity compounds of copper (II) containing bridging hydroxide is therefore of importance in the search for new drugs for cancer treatment. Moreover, because it is a physiological metal, its compounds are usually less toxic than platinum derivatives, thus reducing unwanted side effects and thereby enabling the increase of chemotherapeutic arsenal available for treatment of the disease. In this context, were developed in this work binucleantes two ligands derived from isoniazid (INH). One of these ligands, the non-symmetrical N-isonicotinoil-2-hydroxy-3-[(2-hydroxybenzyl) (2-piridilmetil) amino]-methyl}-5-hydrazone methylbenzaldehyde, is new. But the other, the symmetrical ligand N, N'-diisonicotinoyl-2-hydroxy-5-methylisophthalaldehyde dihydrazone, was originally synthesized by a team led by Chen in 1992. From these ligands, four new binuclear complexes of Cu (II) bridges containing exogenous hydroxo and acetate, all of which contain a hydroxo-bridge type between the metals were synthesized and characterized by various instrumental techniques of analysis. In addition, theoretical calculations were made with the aim of helping the proposals regarding the structure of the compounds. Future works will be performed to investigate the biological activity of these complexes

## Keywords

Isoniazid; copper(II); cancer.

## Sumário

1	Introdução	19
1.1	Câncer: definições e características	19
1.2	Tratamento do câncer	22
1.3	Compostos de platina usados no tratamento do câncer	23
1.4	Mecanismo de resistência celular ao cisplatina	26
1.5	Outras alternativas para o uso de complexos de coordenação na quimioterapia do câncer	28
1.6	Nucleases naturais e sintéticas	29
1.7	Complexos de cobre como potenciais fármacos antitumorais	32
1.8	Objetivos do trabalho	36
1.8.1	Objetivo Geral	36
1.8.2	Objetivos específicos	36
2	Procedimento experimental: reagentes, metodologia e instrumentação	37
2.1	Reagentes utilizados	37
2.2	Metodologia e instrumentação	37
2.3	Síntese dos ligantes binucleantes $H_3L1$ e $H_3L2$ e de seus precursores	40
2.4	Preparação do centro precursor Hdfmp	40
2.5	Braços pendentes	41
2.6	Preparação dos ligantes binucleantes	41
2.7	Síntese dos complexos metálicos	43
3	Resultados e discussão – Parte I: $N,N$ -diisonicotinoil-2-hidroxi-5-metilsoftaldeído diidrazona e seus complexos binucleares de cobre(II) com pontes exógenas acetato ou hidroxó	46
3.1	Caracterização do ligante simétrico $N,N$ -diisonicotinoil-2-hidroxi-5-metilsoftaldeído diidrazona ( $H_3L1$ )	46
3.1.1	Espectroscopia vibracional	46

3.1.2	Análise termogravimétrica	48
3.1.3	Ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$	49
3.1.4	Cálculos de modelagem computacional	51
3.2	Caracterização dos complexos binucleares de cobre(II), (1) e (2)	54
3.2.1	Espectroscopia vibracional	54
3.2.2	Análise termogravimétrica	58
3.2.3	Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica	61
3.2.4	Cálculos de modelagem computacional	62
4	Resultados e discussão – Parte II: <i>N</i> -isonicotinoil-2-hidroxi-3-[[ <i>(</i> 2-hidroxibenzil) <i>(</i> 2-piridilmetil)amino]-metil]-5-metilbenzaldeído hidrazona e seus complexos binucleares de cobre(II) com pontes exógenas acetato ou hidroxó	70
4.1	Caracterização do ligante não-simétrico <i>N</i> -isonicotinoil-2-hidroxi-3-[[ <i>(</i> 2-hidroxibenzil) <i>(</i> 2-piridilmetil)amino]-metil]-5-metilbenzaldeído hidrazona ( $\text{H}_3\text{L}_2$ )	70
4.1.1	Estrutura cristalina	70
4.1.2	Espectroscopia vibracional	75
4.1.3	Análise termogravimétrica	77
4.1.4	Cálculos de modelagem computacional	78
4.2	Caracterização dos complexos binucleares de cobre(II), (3) e (4)	81
4.2.1	Espectroscopia vibracional	81
4.2.2	Análise termogravimétrica	84
4.2.3	Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica	87
4.2.4	Cálculos de modelagem computacional	89
5	Considerações finais	96
6	Referências Bibliográficas	99

7 Anexos	104
A.1 A new unsymmetric binucleating ligand derived from isoniazid and its first dicopper(II) complex	104
A.2 Novel isonicotinoyl hydrazone dicopper(II) complex: synthesis, characterization and DFT study	105
A.3 Novel isonicotinoyl hydrazone dicopper(II) complex: synthesis, characterization and DFT study has been awarded with a honorable mention at the XV BMIC	106

## Lista de Figuras

Figura 1 - Transformação de uma célula normal em célula cancerosa	19
Figura 2 - Esquema do início da multiplicação de células cancerosas	20
Figura 3 - Tipos de câncer mais incidentes estimados para 2010, exceto a variedade pele não melanoma, na população brasileira	21
Figura 4 - Hidrólise do cisplatina no interior da célula	24
Figura 5 - Tipos de adutos formados entre cisplatina e as bases do DNA	25
Figura 6 - Estruturas dos compostos de platina utilizados como medicamentos antineoplásicos	26
Figura 7- Estruturas representativas dos complexos <i>trans</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] e <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]	26
Figura 8 - Mecanismos de resistência ao cisplatina: Redução da acumulação intracelular de cisplatina, devido à diminuição do influxo (1) ou aumento do efluxo (2); Inativação da cisplatina por macromoléculas (3), como a glutationa (GSH), metalotio-neínas (MT), ou proteínas; Aumento da capacidade de reparo ou tolerância de células resistentes aos danos induzidos pela droga ao DNA (4). A tolerância pode estar relacionada com alterações nas proteínas que reconhecem danos [reparação de desfasamento (MLH1, MSH2) ou proteínas HMG] ou nas vias que modulam a apoptose	27
Figura 9 - Um dos possíveis mecanismos para a clivagem oxidativa do DNA	29
Figura 10 - Estrutura dos ácidos nucléicos com os sítios de clivagem das nucleases	30
Figura 11- Exemplos de endonucleases: a) P1 e b) Eco RV	30
Figura 12 - Proposta de mecanismo para a clivagem hidrolítica	

promovida por composto de coordenação, em que M = metal de transição e L = ligante	31
Figura 13 - Casiopeína® III.	32
Figura 14 - Estrutura do cátion complexo $\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(\text{L1})]^{2+}$	33
Figura 15 - Estrutura do cátion complexo $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(\text{L2})(\text{ClO}_4)]^+$	33
Figura 16 - Estrutura do ligante não-simétrico inédito $\text{H}_3\text{L2}$	35
Figura 17 - Estrutura do ligante simétrico $\text{H}_3\text{L1}$	35
Figura 18 - Espectro vibracional do ligante $\text{H}_3\text{L1}$ (amostragem: pastilha de KBr)	47
Figura 19 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do ligante $\text{H}_3\text{L1}$ . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	48
Figura 20 - Esquema representativo do mecanismo proposto para a segunda etapa de decomposição térmica do ligante $\text{H}_3\text{L1}$	49
Figura 21 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz) para o ligante simétrico $\text{H}_3\text{L1}$ em solução de DMSO- $\text{d}_6$ à temperatura ambiente	50
Figura 22 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz) para o ligante simétrico $\text{H}_3\text{L1}$ em solução de DMSO- $\text{d}_6$ à temperatura ambiente	51
Figura 23 - Estrutura em fase gasosa otimizada para o ligante simétrico $\text{H}_3\text{L1}$ (nível de teoria usado: B3LYP/6-31G). Os principais átomos encontram-se numerados	52
Figura 24- Formas de coordenação do ligante $\text{H}_3\text{L1}$	54
Figura 25 - Espectro vibracional do composto <b>1</b> (amostragem: pastilha de KBr)	56
Figura 26 - Espectro vibracional do composto <b>2</b> (amostragem: pastilha de KBr)	56
Figura 27 - Estruturas propostas para os compostos <b>1</b> e <b>2</b>	58
Figura 28- Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do composto <b>1</b> . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	59

Figura 29 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do composto <b>2</b> . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min <sup>-1</sup>	60
Figura 30 - Espectros de EPR dos compostos <b>1</b> e <b>2</b> no estado sólido à temperatura ambiente	61
Figura 31 - Espectro de EPR experimental (preto) e simulado (vermelho) para o composto <b>1</b>	62
Figura 32 - Estrutura em fase gasosa otimizada para o composto <b>1</b> (nível de teoria usado: B3LYP/6-31G). Os principais átomos encontram-se numerados	63
Figura 33 - Estrutura em fase gasosa otimizada para o composto <b>2</b> (nível de teoria usado: B3LYP/6-31G). Os principais átomos encontram-se numerados	65
Figura 34 - ORTEP para o ligante binucleante H <sub>3</sub> L <sub>2</sub> , de fórmula molecular C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	73
Figura 35- Ligações de hidrogênio intramoleculares presentes no cristal de H <sub>3</sub> L <sub>2</sub>	74
Figura 36 - Interações do tipo empacotamento $\pi$ presentes no cristal de H <sub>3</sub> L <sub>2</sub>	75
Figura 37 - Espectro vibracional do ligante H <sub>3</sub> L <sub>2</sub> (amostragem: pastilha de KBr)	76
Figura 38 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do ligante H <sub>3</sub> L <sub>2</sub> . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min <sup>-1</sup>	77
Figura 39 - Esquema representativo do mecanismo proposto para a primeira etapa, constituída de três eventos térmicos, de decomposição do ligante H <sub>3</sub> L <sub>2</sub>	78
Figura 40- Formas de coordenação do ligante H <sub>3</sub> L <sub>2</sub>	80
Figura 41 - Espectro vibracional do composto <b>3</b> (amostragem: pastilha de KBr).	82
Figura 42 - Espectro vibracional do composto <b>4</b> (amostragem: pastilha de KBr)	82
Figura 43 - Estruturas propostas para os compostos <b>3</b> e <b>4</b> .	84

Figura 44 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do composto <b>3</b> . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min <sup>-1</sup> .	86
Figura 45 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do composto <b>4</b> . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min <sup>-1</sup> .	86
Figura 46 - Espectros de EPR dos compostos <b>3</b> e <b>4</b> no estado sólido à temperatura ambiente.	88
Figura 47 - Espectro de EPR experimental (preto) e simulado (vermelho) para <b>3</b> .	88
Figura 48 - Estrutura otimizada para <b>3</b> [nível de teoria usado: B3LYP/6-31G].	89
Figura 49 - Estrutura otimizada para <b>4</b> [nível de teoria usado: B3LYP/6-31G].	92
Figura 50 - Espectros de EPR dos compostos <b>1</b> , <b>2</b> , <b>3</b> e <b>4</b> no estado sólido à temperatura ambiente.	97

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Análise termogravimétrica do ligante $H_3L1$	48
Tabela 2 - Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para o Ligante $H_3L1$	52
Tabela 3 - Principais distâncias e ângulos de ligação calculados para $H_3L1$	53
Tabela 4 - Análise termogravimétrica do composto <b>1</b>	58
Tabela 5 - Análise termogravimétrica do composto <b>2</b>	59
Tabela 6 - Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para o composto <b>1</b>	63
Tabela 7 - Principais distâncias e ângulos de ligação calculados para <b>1</b>	64
Tabela 8 - Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para o composto <b>2</b>	66
Tabela 9 - Principais distâncias e ângulos de ligação calculados para <b>2</b>	66
Tabela 10 - Distâncias interatômicas Cu1–Cu2 para o composto <b>2</b> e para os complexos da literatura utilizados como referência <b>A, B, C, D</b> e <b>E</b>	68
Tabela 11 - Seleção de dados cristalográficos para o ligante $H_3L2$	71
Tabela 12 - Parâmetros geométricos selecionados para o ligante $H_3L2$	72
Tabela 13 - Geometria das ligações de hidrogênio no ligante $H_3L2$ (Å, °)	74
Tabela 14 - Análise termogravimétrica do ligante $H_3L2$	77
Tabela 15 - Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para o ligante $H_3L2$	79
Tabela 16 - Principais distâncias e ângulos de ligação calculados para o ligante $H_3L2$ em	

fase gasosa. Valores experimentais, obtidos pela técnica de difração de raios-X, também são incluídos	79
Tabela 17 - Análise termogravimétrica do composto <b>3</b>	85
Tabela 18 - Análise termogravimétrica do composto <b>4</b>	85
Tabela 19 - Principais bandas de infravermelho experimental e teórico para <b>3</b>	90
Tabela 20 - Principais comprimentos e ângulos de ligação calculados para <b>3</b>	90
Tabela 21 - Principais bandas de infravermelho experimental e teórico para <b>4</b>	92
Tabela 22 - Principais comprimentos e ângulos de ligação calculados para <b>4</b>	93

*“Se subo aos céus Tua presença comigo está  
Se desço ao abismo Tua destra me guiará  
Por terras e mares verei Tua unção  
Presença constante no meu coração  
Tua glória me faz muito mais que vencedor”.*

*Sonda-me  
Quinta Gospel*