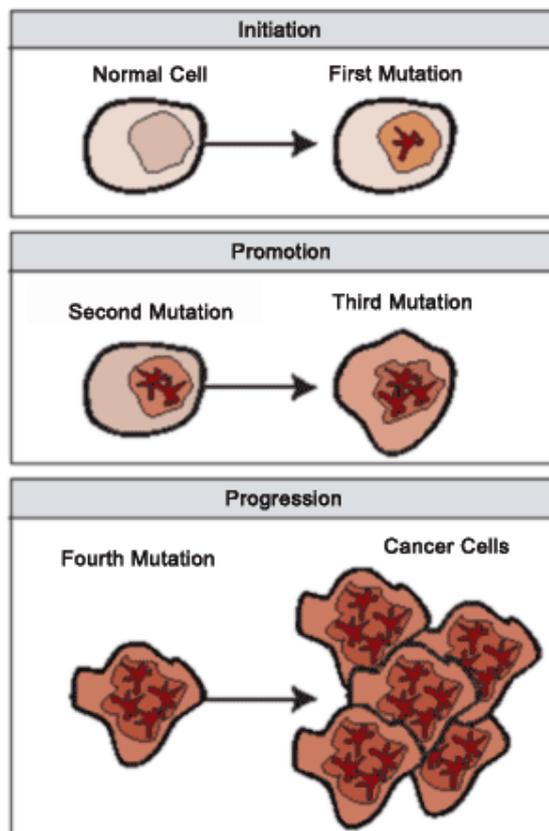


# 1 Introdução

## 1.1 Câncer: definições e características

O câncer é um conjunto de mais de 100 doenças, que têm em comum um desvio dos mecanismos de controle que dirigem a proliferação e diferenciação celulares [1,2].

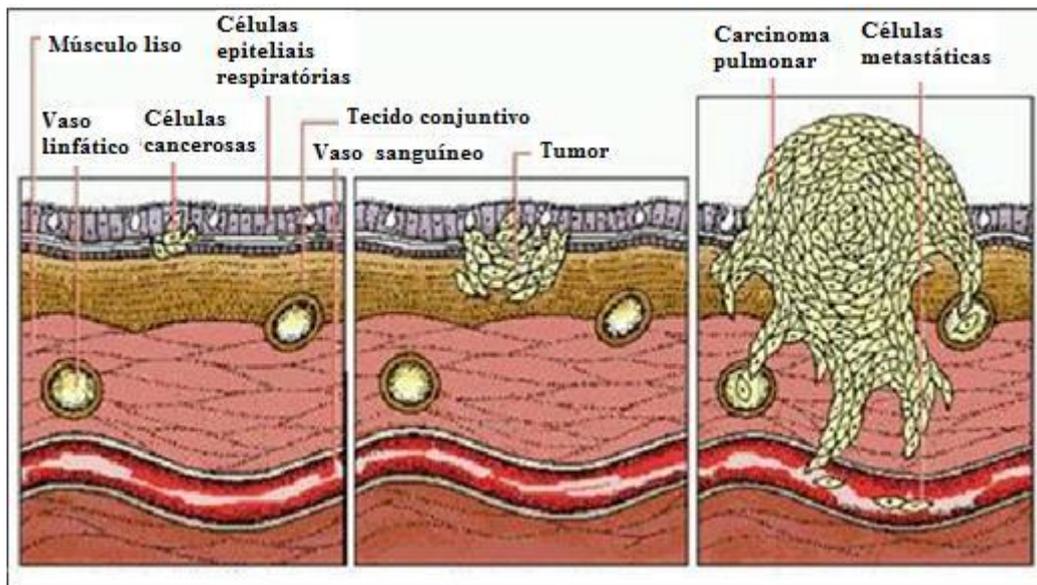
As células tumorais geralmente surgem quando ocorrem alterações em genes especiais, denominados proto-oncogenes, que, a princípio, são inativos em células normais. Quando ativados, estes genes transformam-se em oncogenes, responsáveis pela malignização das células normais em cancerosas (Figura 1). Essas células alteradas passam então a se comportar de forma anormal, multiplicando-se de maneira descontrolada, invadindo os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo através de um processo chamado metástase (Figura 2) [3].



**Figura 1** - Transformação de uma célula normal em célula cancerosa. Extraído da ref. [4].

As células cancerosas são, geralmente, menos especializadas nas suas funções que as normais. Assim, conforme as células normais vão sendo substituídas pelas cancerosas, os tecidos invadidos vão perdendo suas funções. Por exemplo, a invasão neoplásica dos pulmões gera alterações respiratórias; com isto, há a disfunção orgânica que pode levar à falência do órgão [3].

Os tumores podem ser classificados em benignos ou malignos. Um tumor benigno permanece localizado no órgão onde se originou, prejudicando apenas aquele órgão. Já um tumor maligno tem propriedades invasivas, podendo se desprender do tumor primário, entrar na circulação sanguínea ou vasos linfáticos e formar novos tumores (secundários) ou metástases em outros locais do organismo [5].



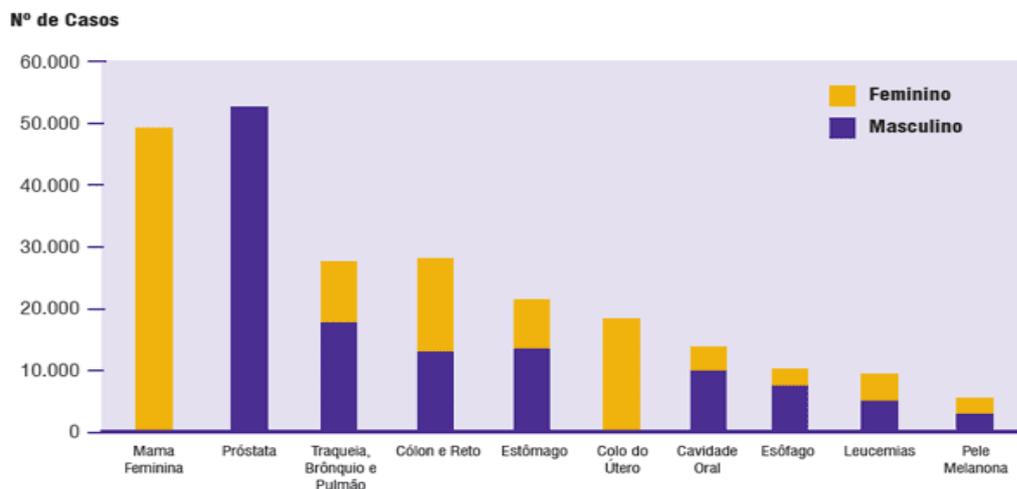
**Figura 2** - Esquema do início da multiplicação de células cancerosas. Extraído da ref. [6].

O câncer não é uma doença moderna, há indícios da existência de tumores em múmias egípcias [7]. A palavra câncer tem origem no latim, significando “caranguejo”. Esse nome foi empregado em analogia ao modo infiltrante como as células doentes atacam as sadias, como se fossem as pinças de um caranguejo. Já foram identificados quase 200 tipos de câncer, que correspondem aos vários sistemas de células do corpo. O câncer é classificado de acordo com o tipo de célula sadia que o originou, e não de acordo com os tecidos para os quais se espalhou [3].

Segundo um recente relatório (*World Cancer Report 2008*) da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC), da OMS, o impacto global do câncer mais que dobrou em 30 anos. A IARC/OMS estimou que, no ano de 2008, ocorreriam 12,4 milhões de casos novos

e 7,6 milhões de óbitos por câncer no mundo. Destes, os mais incidentes foram o câncer de pulmão, mama, cólon e reto. Devido ao mau prognóstico, o câncer de pulmão foi a principal causa de morte no mundo, seguido pelo câncer de estômago e pelo câncer de fígado [7].

No Brasil, o câncer é a segunda doença que mais mata, perdendo apenas para doenças do sistema circulatório. Estimativas de casos de câncer para o ano de 2010 apontam a ocorrência de 489.270 novos casos no país. As variedades mais incidentes, excluindo o câncer de pele do tipo não melanoma, serão os cânceres de próstata e de pulmão para o sexo masculino e cânceres de mama e do colo do útero para o sexo feminino ( Figura 3)[1].



**Figura 3** - Tipos de câncer mais incidentes estimados para 2010, exceto a variedade pele não melanoma, na população brasileira. Extraído da ref. [1].

Os fatores de risco para o câncer podem ser encontrados no ambiente físico, serem herdados ou serem representados através de hábitos ou costumes próprios de um determinado ambiente social e cultural. Cerca de 80% dos casos de câncer estão relacionados ao meio ambiente e os outros 20%, a fatores hereditários. Os fatores ambientais que mais influenciam na incidência do câncer são o fumo e o alcoolismo.

O fumo afeta pulmão, pâncreas, estômago e sangue. O alcoolismo agride e reduz as defesas naturais do organismo e está relacionado a quase 70% das mortes de câncer de língua, cavidade oral, faringe e esôfago, órgãos que têm contato direto com a bebida. Também está associado ao câncer de mama, fígado e intestino. Além disso, o álcool potencializa o efeito carcinogênico do fumo, comprometendo ainda mais a vida dos fumantes.

A obesidade também é causa principal de muitos cânceres. Exercitar-se por pelo menos 30 minutos por dia, cinco dias na semana, faz cair o risco da doença e pode impedir o câncer de próstata, da mama, do pulmão e endometrial. A prática do sexo sem camisinha

umenta o risco de contrair ou adquirir o vírus HPV, que faz crescer a chance de aparecimento do câncer cervical, anal, vulvar e vaginal.

O consumo de produtos industrializados que, em geral, possuem muitos aditivos químicos (corantes, conservantes, aromatizantes, etc.) e de alimentos conservados no sal ou defumados diminui a resistência do organismo interferindo no equilíbrio do sistema imunológico e, associado a outros fatores, facilita o aparecimento de doenças, inclusive o câncer.

O contato com substâncias cancerígenas no local de trabalho, carcinógenos resultantes de processos industriais lançados para a atmosfera e pouca ventilação do ambiente, causando excesso de produtos químicos no local, explicam a maior frequência de câncer de pulmão, de pele e de bexiga, devido à exposição a estas substâncias cancerígenas e à absorção pela pele, aparelho respiratório ou excretor [8].

## 1.2

### Tratamento do câncer

Atualmente, a medicina dispõe da cirurgia, radioterapia e quimioterapia como as principais armas para o tratamento do câncer.

A cirurgia (ressecção) é a modalidade de tratamento mais antiga e mais definitiva, principalmente quando o tumor está em estágio inicial e em condições favoráveis para sua retirada. A técnica cirúrgica pode levar à remoção de tumores com eficácia, se não houver metástase [3,9].

A radioterapia é o tratamento mais utilizado para tumores localizados que não podem ser totalmente retirados por cirurgia, ou para tumores que costumam retornar ao mesmo local após a cirurgia. Pode ser empregado como tratamento isolado ou combinado, antes ou depois de cirurgias, ou ainda em conjunto com a quimioterapia [10]. A irradiação empregada em radioterapia é a chamada radiação ionizante, devido à sua capacidade de ionizar átomos e moléculas através da remoção de elétrons. Os átomos que perdem elétrons se tornam muito reativos e, no objetivo de se estabilizarem, associam-se a outras moléculas, levando a uma completa desorganização do metabolismo celular. O objetivo da irradiação é o de bloquear a divisão celular por lesão do DNA ou por destruição direta das células. A ação ocorre especialmente nas células que estão se dividindo com mais rapidez e nas que são mais bem oxigenadas. Porém, a radiação atua de maneira indistinta sobre células normais e anormais. O benefício se dá porque as células tumorais dividem-se rapidamente e têm baixa capacidade de

se recuperar dos danos da radioterapia, enquanto as células normais o fazem com facilidade [10].

A quimioterapia consiste no uso de drogas para combater o câncer. Os chamados quimioterápicos atuam combatendo as células doentes, destruindo e controlando seu desenvolvimento. Esta forma de tratamento pode ser indicada de forma isolada ou ainda ser feita em conjunto com a cirurgia e a radioterapia, dependendo de fatores como tipo de tumor, localização e estágio da doença [11].

A quimioterapia tem como meta a destruição seletiva das células tumorais, preservando as normais. No entanto, a maioria dos agentes quimioterápicos lesa tanto as células cancerosas como as sadias, já que estas drogas atuam de forma não específica. As células normais que mais sofrem com os quimioterápicos são as de crescimento rápido, como as capilares, as gastrointestinais e as do sistema imunológico, resultando em efeitos colaterais, tais como náuseas, perda de cabelo e maior susceptibilidade a infecções [2,12].

### 1.3

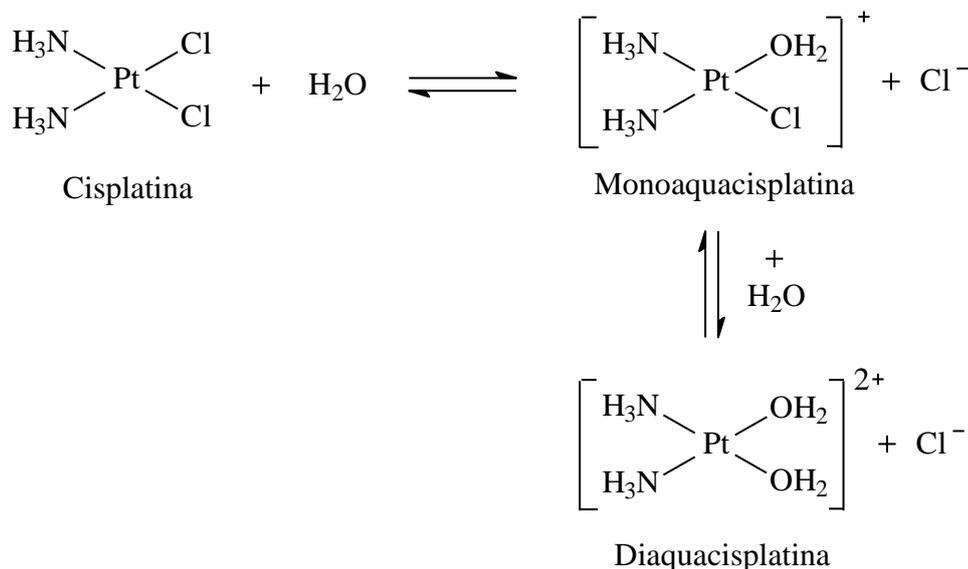
#### Compostos de platina usados no tratamento do câncer

Dentre as drogas utilizadas para o tratamento do câncer, destaca-se o *cis*-diamindicloroplatina(II),  $cis\text{-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ , denominado cisplatina ou *cis*-DDP, o qual foi o primeiro composto inorgânico de utilização clínica no tratamento da doença. O cisplatina foi sintetizado em 1844 por M. Peyrone. Em 1893, a sua estrutura foi elucidada por Alfred Werner e, só em 1965, este composto saiu da obscuridade e foi redescoberto, através de experiências realizadas nos laboratórios da Michigan State University, por Rosenberg e colaboradores, que estudavam o efeito de campos elétricos no crescimento bacteriano de *Escherichia coli*. Estes investigadores chegaram à conclusão que a mitose das bactérias era inibida por um agente químico – *cis*-diamindicloroplatina(II) – resultante da reação entre os eletrodos inertes de platina e componentes do meio de cultura. Este efeito alertou para o fato deste agente poder ser usado para inibir o crescimento das células tumorais [13].

Assim, em 1978 o cisplatina é aprovado pela FDA americana (Food and Drug Administration) para uso clínico, desempenhando um papel importante no tratamento de diversos tipos de câncer [14, 15, 16].

O cisplatina é administrado por via intravenosa como solução salina estéril. Uma vez na corrente sanguínea, ele permanece inalterado devido à concentração relativamente elevada de íons cloreto. O composto entra na célula por difusão passiva ou transporte ativo e, no

interior da mesma, sofre hidrólise, em que há substituição dos cloretos por moléculas de água, gerando espécies com carga positiva, capazes de reagir com grupos nucleofílicos presentes nos ácidos nucleicos. Esta hidrólise ocorre no interior da célula devido à baixa concentração de íons cloreto no citoplasma [1] (Figura 4).

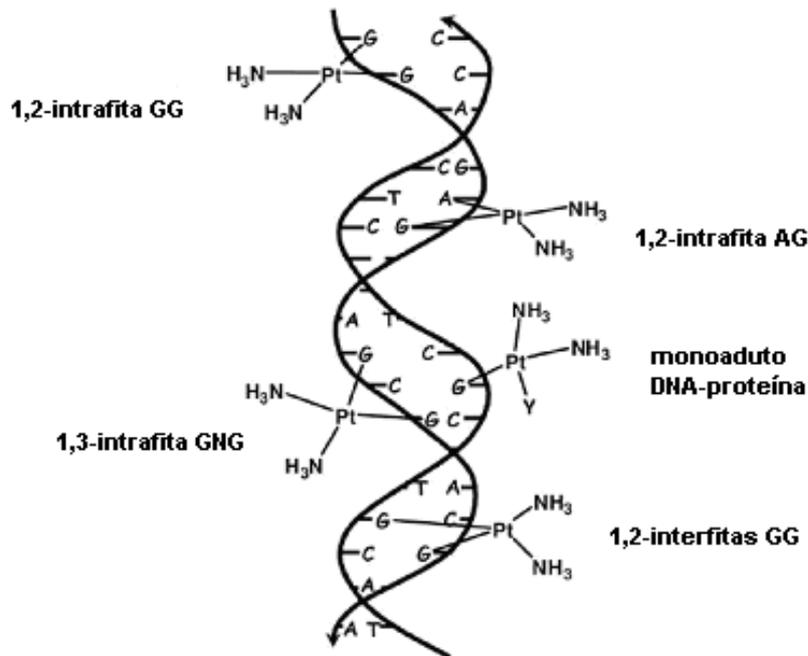


**Figura 4** - Hidrólise do cisplatina no interior da célula. Extraído da ref. [17].

A atividade anti-tumoral do cisplatina é atribuída à ligação ao DNA, com formação de adutos, originando ligações intra e inter-cadeias que induzem alterações estruturais no DNA [18]. O efeito citotóxico do cisplatina é causado pela inibição da transcrição e replicação, induzindo a morte celular por apoptose. O processo de apoptose se caracteriza pela redução do volume celular, condensação da cromatina nuclear, fragmentação do DNA e formação de corpos apoptóticos [19]. A síntese de proteínas e RNA também é afetada, mas num grau menos acentuado [17].

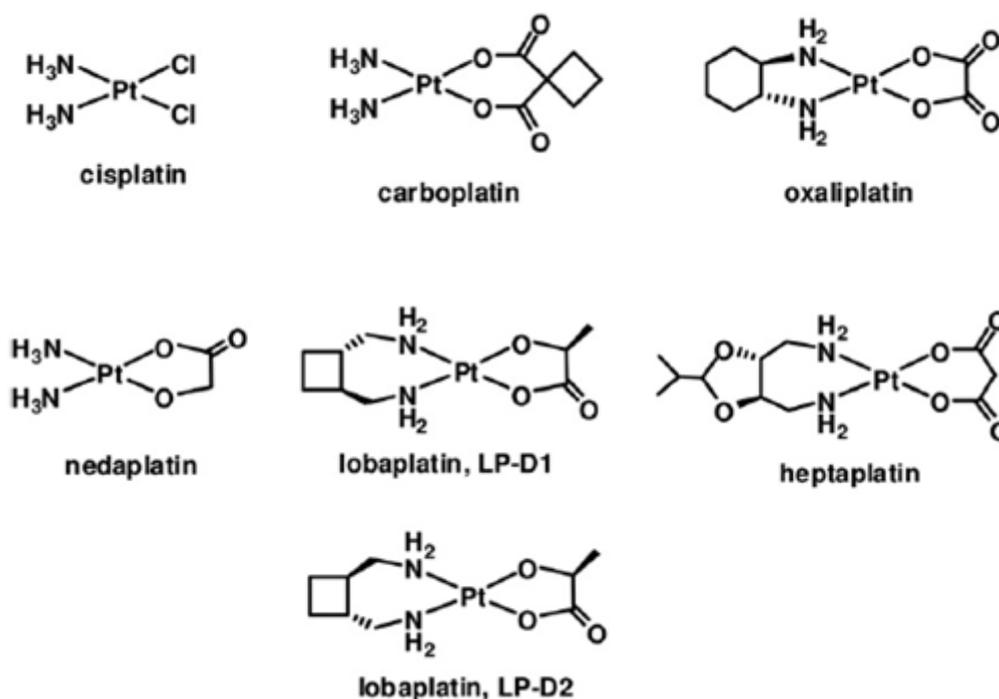
Vários tipos de adutos com o DNA podem ser formados. Os principais são: adutos *monofuncionais*: cada átomo de platina faz uma ligação com o DNA, podendo fazer outra ligação cruzada com biomoléculas tais como proteínas e aminoácidos; *adutos bifuncionais*: cada platina se liga em duas posições ao DNA. Estas ligações podem ocorrer na mesma fita do DNA, ou seja, intrafita, podendo ser dos tipos 1,2- (entre guaninas adjacentes ou entre adenina e guanina adjacentes) e 1,3- (ligação entre purinas separadas por uma ou mais bases de intervenção). Pode ainda ocorrer ligação interfita: quando a platina liga-se a duas guaninas presentes em fitas diferentes do DNA [20, 21] (Figura 5).

A inibição da replicação do DNA sugere que o cisplatina cause a morte das células cancerosas ao bloquear sua habilidade de sintetizar novas moléculas de DNA, necessárias para a divisão celular [22].



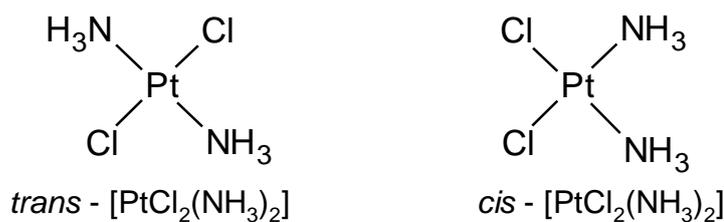
**Figura 5** - Tipos de adutos formados entre cisplatina e as bases do DNA. Extraído da ref. [22].

Com o objetivo de se obter compostos menos tóxicos e mais seletivos, cerca de 3000 complexos de platina já foram sintetizados e submetidos a ensaios de atividade antitumoral, mas somente alguns mostraram atividade comparável à do cisplatina. Existem hoje seis novos medicamentos a base de platina utilizados no tratamento quimioterápico clínico. O cisplatina, carboplatina e oxaliplatina são empregados no mundo todo. Por sua vez, nedaplatina, lobaplatina, e heptaplatina são usados no Japão, China e Coréia do Sul, respectivamente [22] (Figura 6).



**Figura 6** - Estruturas dos compostos de platina utilizados como medicamentos antineoplásicos. Extraído da ref. [22].

O isômero geométrico do cisplatina (transplatina ou *trans*-DDP) também forma complexos com o DNA. Curiosamente, no entanto, não é efetivo como agente quimioterapêutico (Figura 7).



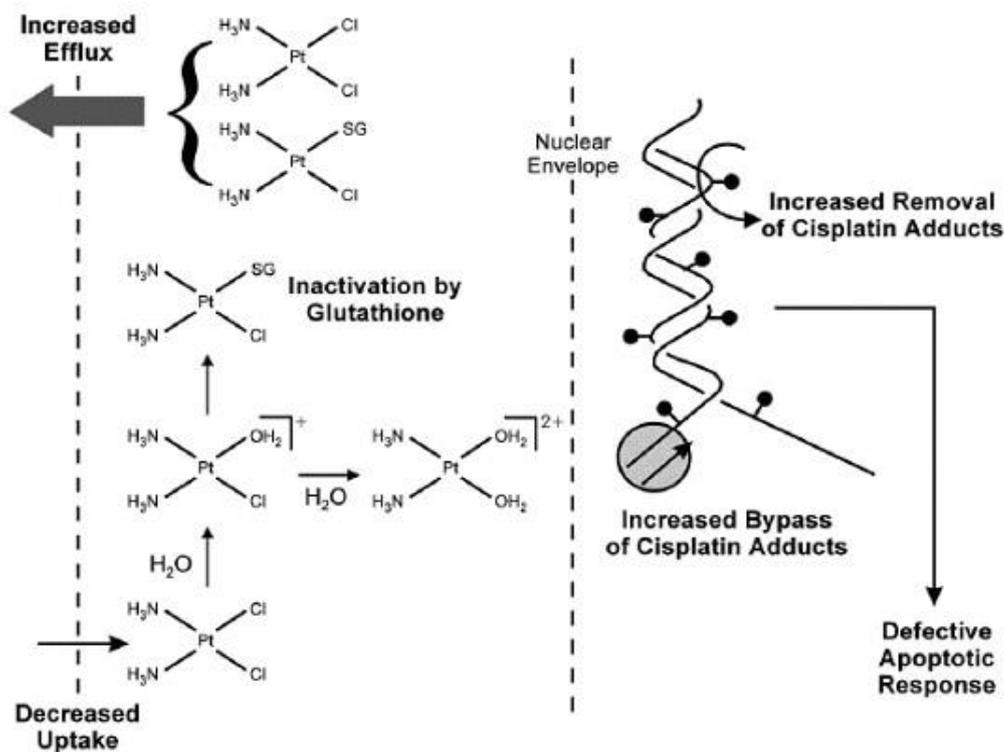
**Figura 7** - Estruturas representativas dos complexos *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] e *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Extraído da ref. [21].

#### 1.4 Mecanismo de resistência celular ao cisplatina

Embora o cisplatina seja um agente quimioterápico altamente eficaz para tratar vários tipos de câncer, algumas desvantagens são encontradas no uso prolongado do medicamento, como, por exemplo, a resistência celular, a baixa solubilidade em água, além de graves efeitos colaterais, como neuro-toxidez, nefro-toxidez e toxidez ao trato intestinal, que se manifesta

através de náuseas e vômitos intensos. Os efeitos adversos surgem principalmente pela complexação da platina presente na droga a proteínas e peptídeos, o que leva ao seu acúmulo no organismo e conseqüente toxidez.

Quando as células tumorais se tornam resistentes ao cisplatina, as doses têm que ser aumentadas, o que pode conduzir a toxicidade severa para vários órgãos, vômitos constantes e surdez. Os mecanismos que levam à resistência a este medicamento não são completamente conhecidos. No entanto, os mecanismos estabelecidos incluem: a redução da acumulação intracelular de cisplatina, níveis intracelulares aumentados de determinadas macromoléculas contendo enxofre [como metalotioneína (MT) e / ou glutathiona (GSH)], reparação dos adutos platina-DNA ou reforçada tolerância à presença destes adutos, alterações das vias moleculares envolvidas na regulação de sobrevivência das células e / ou morte celular [23,24,25] (Figura 8).



**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 glutathiona (GSH), metalotioneínas (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. Extraído da ref. [23].

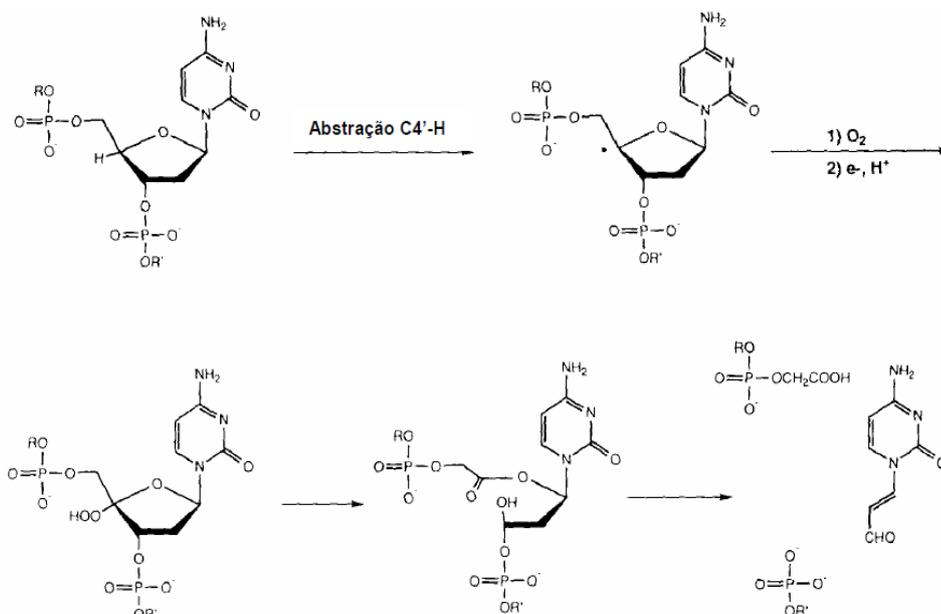
A citotoxicidade do cisplatina depende em parte da extensão do dano induzido pela droga. Os mecanismos que limitam o dano são as primeiras defesas celulares contra o medicamento. Alterações na acumulação da droga, altos níveis intracelulares de tióis e maior capacidade de reparo do DNA são observados nas linhagens de células resistentes ao cisplatina. Os danos induzidos por este medicamento podem ser minimizados pela remoção da droga de seus alvos moleculares [25].

## 1.5

### **Outras alternativas para o uso de complexos de coordenação na quimioterapia do câncer**

Após as propriedades medicinais dos compostos de platina terem sido descobertas, outros compostos inorgânicos começaram a aparecer como potenciais fármacos no tratamento de várias doenças. Sabendo-se que o cisplatina inibe o crescimento de células cancerígenas ao atuar sobre o DNA, novas frentes de pesquisa empenharam-se em elucidar como os compostos de coordenação interagem com a dupla fita deste biopolímero. Atualmente, sabe-se que essa interação pode ocorrer de diferentes formas: (a) não-covalente (eletrostática); b) covalente; (c) por intercalação; (d) clivagem por oxidação; (e) clivagem por hidrólise [25].

O cisplatina interage com o DNA pela formação de ligações covalentes, já um grande número de compostos de metais do primeiro período de transição interage por um mecanismo oxidativo. Compostos metálicos que promovem a clivagem oxidativa do DNA usualmente atuam abstraindo átomos de hidrogênio do anel da ribose ou das bases nitrogenadas [26] (Figura 9).



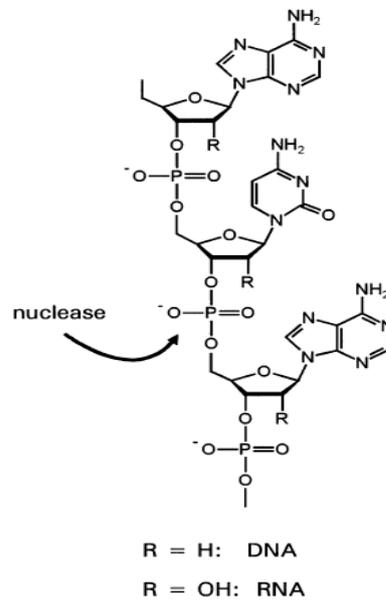
**Figura 9** - Um dos possíveis mecanismos para a clivagem oxidativa do DNA. Extraído da ref. [26].

Como resultado desta abstração, estas unidades são oxidadas, sendo que a migração de pares de elétrons resulta na quebra da cadeia do ácido nucléico. Existem fármacos que atuam sobre o DNA seguindo o mecanismo oxidativo, como por exemplo, a substância orgânica bleomicina. No entanto, é importante ressaltar que os agentes de clivagem oxidativa do DNA não produzem fragmentos consistentes com aqueles produzidos por hidrolases naturais e, assim, os ácidos nucléicos oxidativamente clivados não podem ser enzimaticamente religados. [27]. Além disso, a utilização de quimioterápicos com atividade oxidativa sobre o DNA pode resultar na produção descontrolada de espécies radiculares altamente reativas frente às células sadias.

## 1.6 Nucleases naturais e sintéticas

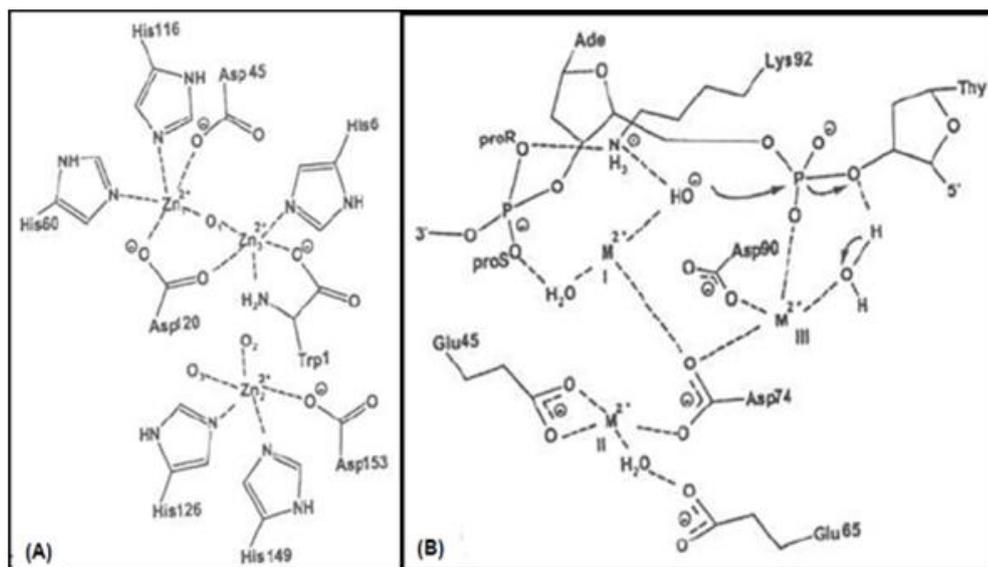
Muitos esforços têm sido feitos por vários grupos com o objetivo de obter pequenas moléculas capazes de catalisar a hidrólise do DNA em condições fisiológicas. A natureza encontrou meios de catalisar a hidrólise do DNA em menos de 1 segundo, utilizando certos tipos de hidrolases, denominadas nucleases, as quais atuam sobre os ácidos nucléicos (DNA e RNA), tendo como função principal a manutenção da integridade do código genético, pois excluem unidades que sofreram mutações ao longo de processos bioquímicos / físicos (Figura 10). Existem dois principais tipos de nucleases: as exonucleases, que hidrolisam somente as ligações fosfodiéster mais externas do substrato, removendo uma base a cada terminação 5' e

3', e as endonucleases, que hidrolisam as ligações fosfodiéster mais internas, causando rápidas mudanças no comprimento das estruturas dos ácidos nucleicos [28,29].



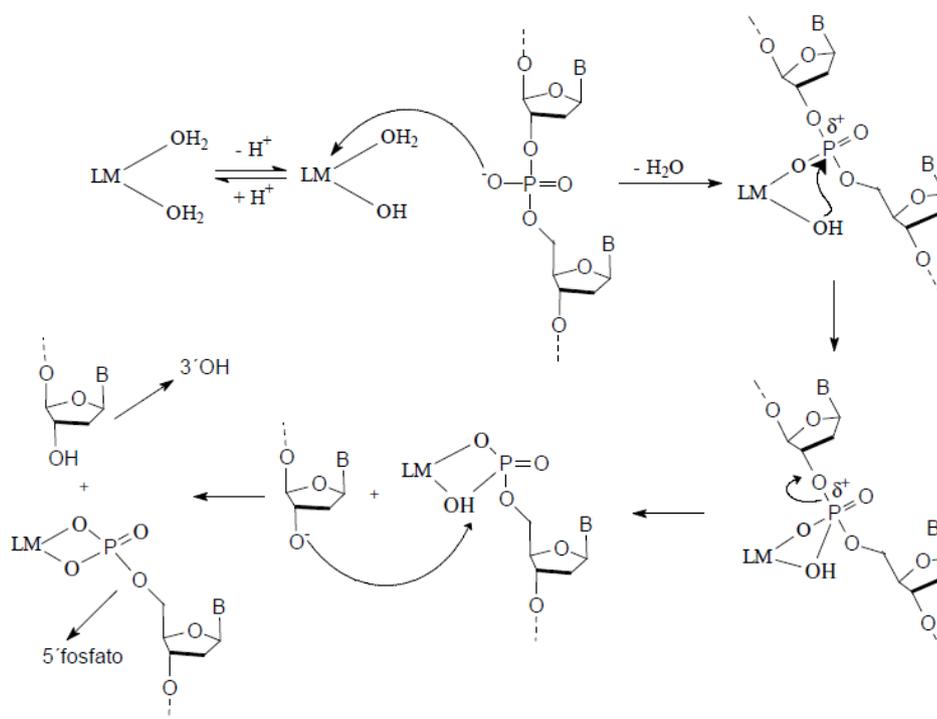
**Figura 10** - Estrutura dos ácidos nucleicos com os sítios de clivagem das nucleases. Extraído da ref. [28].

Em muitas nucleases, os íons metálicos são cofatores essenciais e estão diretamente envolvidos na hidrólise da ligação fosfodiéster, como, por exemplo, na P1 (nuclease que apresenta três centros de  $Zn^{2+}$  em seu sítio ativo), a Eco RV (podendo apresentar diversos metais em seu sítio ativo, como  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$  e  $Mn^{2+}/Ca^{2+}$ ) (Figura 11).



**Figura 11** - Exemplos de endonucleases: a) P1 e b) Eco RV. Extraído da ref. [29].

Compostos de coordenação que promovem a clivagem hidrolítica do DNA (miméticos às nucleases naturais) usualmente possuem, em solução, moléculas de água coordenadas ao sítio metálico que, sob condições brandas de pH, podem ser transformadas no íon hidróxido, o qual fará o papel de nucleófilo no processo de clivagem. As moléculas de água também podem ser substituídas facilmente pelo grupo fosfato da cadeia do DNA, ativando-o para a quebra. A coordenação do fosfato ao metal resulta na diminuição da densidade eletrônica sobre o átomo de fósforo, aumentando assim a sua eletrofilicidade. O aumento da eletrofilicidade do átomo de fósforo faz com que espécies nucleofílicas ligadas ao metal (OH) promovam um ataque sobre o mesmo, resultando em um intermediário penta-coordenado, o qual sofre clivagem da ligação fósforo-oxigênio (Figura 12).



**Figura 12** - Proposta de mecanismo para a clivagem hidrolítica promovida por composto de coordenação, em que M = metal de transição e L = ligante. Extraído da ref. [26].

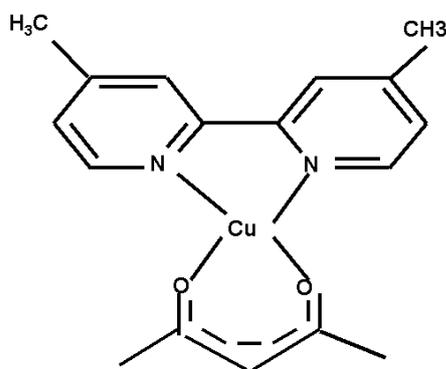
O principal obstáculo para a hidrólise do DNA é a grande quantidade de cargas negativas presentes nas cadeias poliméricas (devidas à presença dos grupos fosfato) que inibem o ataque de espécies nucleofílicas em sua estrutura. Assim, a neutralização dessas cargas é um dos vários mecanismos usados pelas nucleases naturais [30]. Desta forma, os íons metálicos presentes nos sítios ativos neste grupo de enzimas, têm como principais funções: a formação de nucleófilos fortes (OH<sup>-</sup>) em condições brandas de pH; o suporte para o substrato (ligação com o grupo fosfato); a neutralização da carga do substrato; a ativação das ligações de ésteres de fosfato e a estabilização do estado de transição [31, 32 33].

Certos complexos de cobre são altamente eficientes na mimetização das atividades das nucleases naturais [27]. Por esse motivo, o cobre tem se mostrado um importante metal no desenvolvimento de nucleases sintéticas (ou químicas), o que pode ser evidenciado pelo grande número de publicações sobre o assunto, embora não sejam ainda conhecidas nucleases naturais contendo cobre em seu sítio ativo [34, 35].

## 1.7

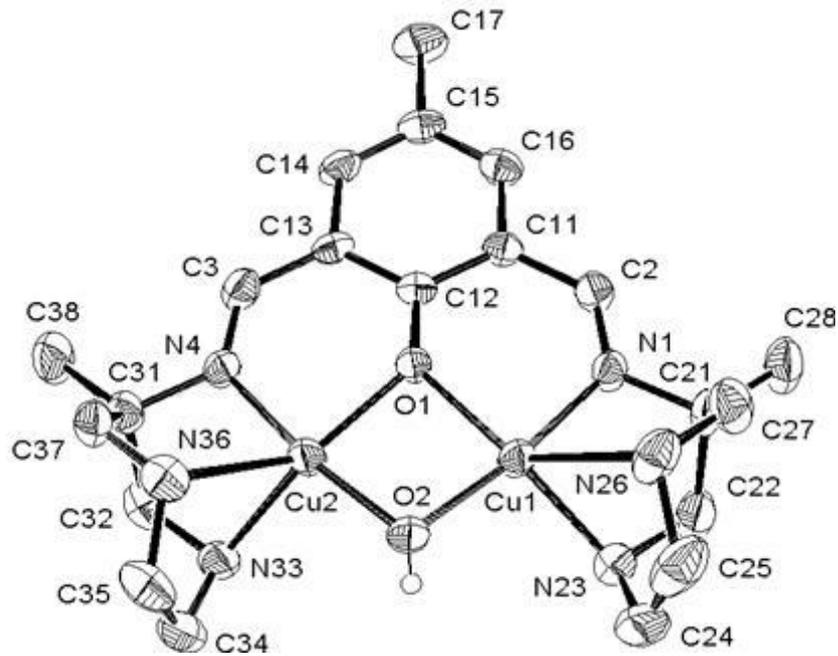
### Complexos de cobre como potenciais fármacos antitumorais

A comprovação da eficácia da hidrólise do DNA por compostos metálicos de cobre, as limitações e os efeitos colaterais indesejáveis observados na terapia do câncer com os derivados de platina motivaram a busca por novas drogas mais eficazes e menos tóxicas. Assim, alguns complexos de cobre(II) foram desenvolvidos, dentre eles, podemos destacar as Casiopeínas®, complexos ternários mistos de cobre(II) sintetizados pelo grupo da Dra. Lena Ruiz Azuara, da Universidad Nacional Autónoma de México, que apresentaram atividade antineoplásica, inibindo o crescimento de tumores. As Casiopeínas® são menos tóxicas que outras drogas utilizadas no tratamento oncológico, e atuam por um mecanismo oxidativo sobre o DNA e mitocôndrias, causando a morte celular por apoptose (Figura 13) [36,37].

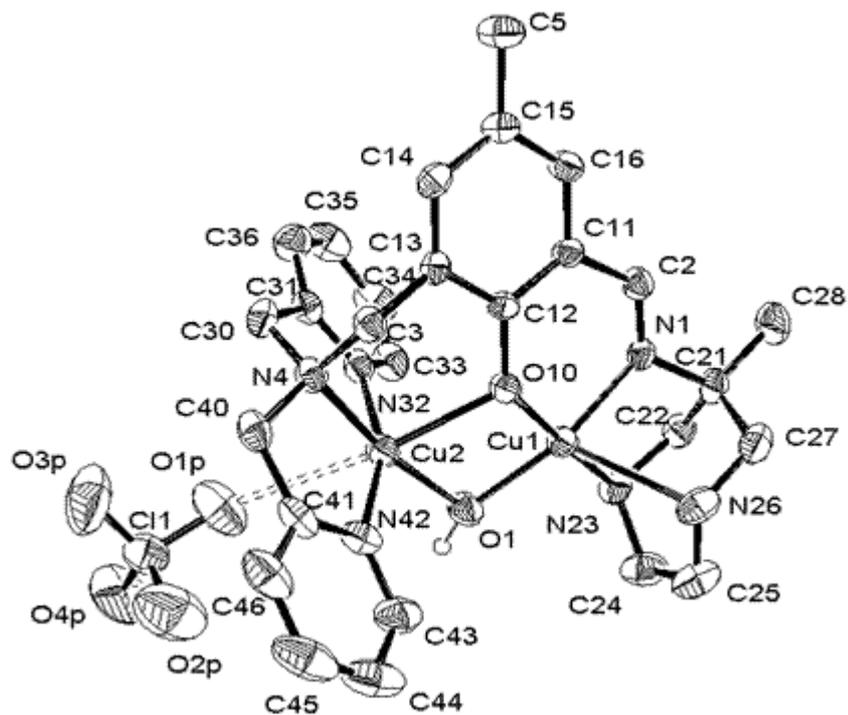


**Figura 13** - Casiopeína® III. Extraído da ref. [35].

Como exemplo de compostos que servem como modelos funcionais para nucleases sintéticas, podemos citar, o estudo realizado por Rey e colaboradores, no qual foi investigado o efeito nucleásico e citotóxico de dois complexos binucleares de cobre(II) inéditos, ambos contendo uma ponte hidróxido entre os metais:  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(\text{L1})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**1**) e  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(\text{L2})(\text{ClO}_4)]\text{ClO}_4$  (**2**) (Figuras 14 e 15, respectivamente) [38].



**Figura 14** - Estrutura do cátion complexo  $[Cu_2(\mu-OH)(L1)]^{2+}$ . Extraído da ref. [38].



**Figura 15** - Estrutura do cátion complexo  $[Cu_2(\mu-OH)(L2)(ClO_4)]^+$ . Extraído da ref. [38].

A maior parte dos testes de hidrólise (atividade de nuclease sintética) foi realizada utilizando-se plasmídios como substratos. Os plasmídios são moléculas circulares de DNA, covalentemente ligadas, extraídas de fontes bacterianas. Sob condições normais, os plasmídios encontram-se, em sua maioria, na forma superenovelada

(ou forma I). Porém, na presença de agentes de clivagem, estes podem assumir as formas circular relaxada (forma II) ou linear (forma III), segundo seja clivada uma única fita ou as duas fitas do DNA em pontos próximos da seqüência, respectivamente. Assim, a capacidade de linearização do DNA constitui um indicativo de que o agente de clivagem usado apresenta certa especificidade na sua região de atuação. Os estudos descritos a seguir, foram realizados em colaboração com o grupo de pesquisa do Prof. Dr. Hernán Terenzi (UFSC), no qual foi utilizado o DNA plasmidial pBSKII [38].

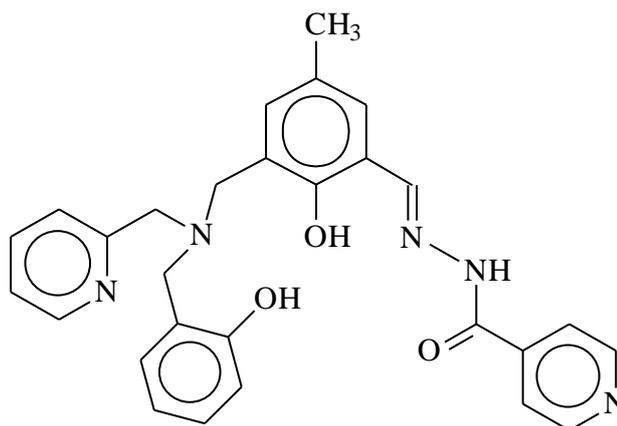
Inicialmente, foi efetuado um estudo com o intuito de determinar a atividade dos compostos em função do pH. Ambos os compostos descritos demonstraram atividade nucleásica diretamente correlacionada à concentração em todos os pHs testados, sendo o complexo **2** mais ativo do que **1**. Desta forma, podemos considerá-los nucleases químicas [38].

Os testes de atividade citotóxica foram realizados em células de leucemia mielóide crônica humana pertencentes à linhagem K562. Ambos os compostos foram ativos, com **1** apresentando uma maior citotoxicidade. Para avaliar o efeito do composto **1** em células normais, testes de viabilidade celular foram realizados com macrófagos peritoneais inflamatórios e verificou-se que, nas concentrações em que **1** já é tóxico para as células de leucemia, ele não afeta de forma significativa os macrófagos. Propõe-se que o mecanismo de ação envolva a entrada na célula, ligação ao DNA e clivagem hidrolítica das ligações fosfodiéster iniciada pelo ataque nucleofílico do grupo hidróxido em ponte sobre o átomo de fósforo das unidades fosfato. Assim, podemos concluir que o complexo **1** apresenta seletividade em relação às células tumorais e, portanto, constitui um composto promissor para a realização de testes futuros [38].

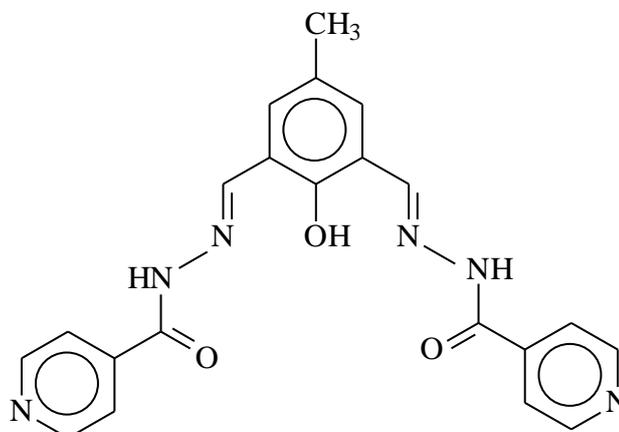
O conhecimento sobre a citotoxicidade e seletividade dos complexos de cobre(II) contendo ponte de hidróxido é, portanto, de importância na busca por novos fármacos para o tratamento do câncer. Além disso, por se tratar de um metal fisiológico, os compostos de cobre costumam ser menos tóxicos que os derivados de platina, diminuindo assim efeitos colaterais indesejados e com isso possibilitando o aumento do arsenal quimioterápico disponível para o tratamento da doença.

Assim, com o intuito de contribuir para o estudo das potenciais propriedades antitumorais de novos complexos de cobre(II), são apresentados neste trabalho dois ligantes binucleantes derivados da isoniazida (INH), um agente antimicrobiano usado como medicamento de primeira escolha para a profilaxia e tratamento da tuberculose, e seus respectivos complexos de cobre(II) [39, 40, 41, 42, 43 e 44]. Um desses ligantes, o não-

simétrico  $H_3L_2$ , é inédito (Figura 16). Já o outro, o ligante simétrico  $H_3L_1$ , foi originalmente sintetizado por uma equipe de pesquisadores chineses liderada por Chen (Figura 17). A partir de  $H_3L_1$ , este grupo sintetizou complexos binucleares de cobre(II) contendo pontes exógenas cloreto, brometo e pirazolato [45, 46]. Anos mais tarde, Xian-He Bu *et al.* obtiveram complexos homobinucleares de Hólmio e Lutécio desse mesmo ligante [47].



**Figura 16.** - Estrutura do ligante não-simétrico inédito  $H_3L_2$ .



**Figura 17** -. Estrutura do ligante simétrico  $H_3L_1$ .

A partir dos ligantes  $H_3L_1$  e  $H_3L_2$ , foram sintetizados, como mencionado anteriormente, quatro novos complexos binucleares de cobre(II) contendo pontes exógenas hidróxido e acetato. É importante salientar novamente que a presença da ponte hidróxido constitui fator estrutural importante para a atividade hidrolítica dos complexos

## **1.8 Objetivos do trabalho**

### **1.8.1 Objetivo geral**

Sintetizar ligantes binucleantes derivados da isoniazida, um simétrico e um não-simétrico, este último inédito, e seus respectivos compostos de coordenação de cobre(II) e caracterizá-los por diversas técnicas instrumentais de análise.

### **1.8.2 Objetivos específicos**

1. Desenvolvimento e caracterização de dois ligantes binucleantes, simétrico e não-simétrico (inédito), contendo como átomos doadores nitrogênios e oxigênios.

2. Síntese e caracterização de novos complexos homobimetálicos do tipo  $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}}$ , principalmente aqueles possuindo uma ponte hidróxido entre os metais, potenciais agentes antitumorais.

3. Realização de estudos espectroscópicos e computacionais dos compostos de coordenação obtidos, visando à descrição de suas propriedades.