

5 Considerações finais

Neste trabalho, foram sintetizados dois ligantes binucleantes derivados do antituberculostático isoniazida, a saber, H_3L1 (do tipo simétrico pentadentado) e H_3L2 (não-simétrico hexadentado), este último inédito. Ambos os ligantes foram isolados e caracterizados através de análise elementar, análise termogravimétrica e espectroscopia vibracional (IV). Foi realizado ainda um estudo de ressonância magnética nuclear de 1H e ^{13}C para o ligante H_3L1 e de difração de raios-X em monocristal para H_3L2 , uma vez que monocristais deste composto puderam ser crescidos em solução de metanol / éter. Foram realizados cálculos teóricos, do tipo DFT, de otimização estrutural em fase gasosa. A partir destes resultados, uma análise vibracional detalhada de ambos os ligantes pode ser efetuada.

A partir desses ligantes, quatro novos complexos binucleares de Cu(II) contendo pontes exógenas acetato ou hidróxido, foram sintetizados e caracterizados. As caracterizações iniciais foram feitas através da análise elementar de CHN e ICP-OES, espectroscopia vibracional (IV) e análise termogravimétrica TG/DTG. Com base nos resultados obtidos por meio dessas análises, foi possível propor estruturas para os compostos, as quais foram montadas no programa GaussView e otimizadas pelo programa Gaussian 03, que baseia-se na teoria do funcional de densidade (DFT). Foram calculadas as frequências vibracionais dos confôrmeros considerados mais estáveis, e um estudo comparativo entre os espectros de IV experimentais e teóricos também foi efetuado. A partir deste estudo, verificamos que o nível de teoria B3LYP/6-31G foi adequado para tratar este tipo de sistema químico. A validação final do uso de cálculos de otimização em fase gasosa na proposição estrutural dos compostos sintetizados foi obtida através dos espectros de EPR, os quais foram condizentes com as nossas propostas estruturais, principalmente em relação à presença das pontes exógenas hidróxido e às diferentes formas de coordenação das pontes exógenas acetato. Ambos os complexos com pontes hidróxido (**2** e **4**) foram silenciosos ao EPR, o que já era

esperado para compostos desse tipo, em que ocorre um forte acoplamento antiferromagnético entre os centros de cobre.

Já os compostos **1** e **3** mostraram sinais no EPR, apresentando espectros isotrópico e axial, respectivamente. A diferença no comportamento de **1** e **3** pode ser atribuída aos distintos modos de coordenação do acetato em ponte. A forma monodentada no composto **1** permite uma maior aproximação entre os centros metálicos e uma superposição parcial dos orbitais magnéticos do íon cobre(II), resultando em um acoplamento antiferromagnético também de forma parcial. Já o acetato coordenado na forma bidentada, com o conseqüente afastamento dos centros metálicos no composto **3** não permite a superposição efetiva dos orbitais magnéticos dx^2-y^2 dos centros de metálicos e ocasiona o “cruzamento” dos eixos z dos dois centros. Com isso, podemos justificar o sinal do complexo **1** ser menos intenso que o de **3** (Figura 50).

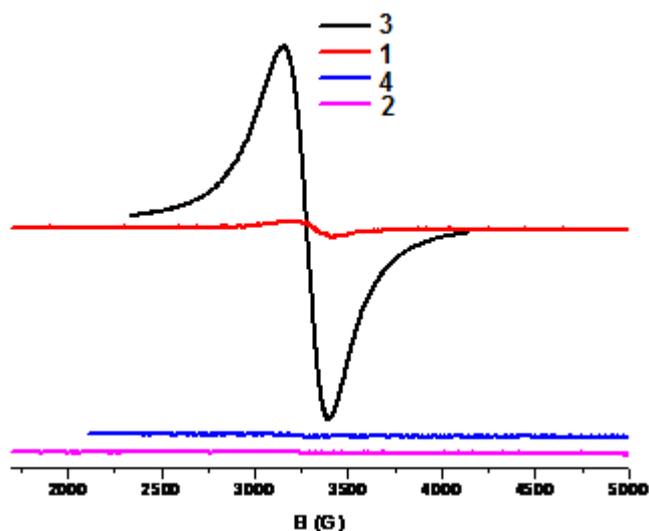


Figura 50 - Espectros de EPR dos compostos **1**, **2**, **3** e **4** no estado sólido à temperatura ambiente.

Algumas análises, tais como estudos eletroquímicos e de espectroscopia eletrônica, não puderam ser realizadas devido a dificuldades na solubilização dos complexos. Assim, é preciso encontrar um sistema solvente que permita trabalhar em concentrações da ordem de 10^{-3} mol L⁻¹ para dar continuidade à caracterização dos compostos de coordenação em solução. Pretende-se ainda realizar ensaios de atividade biológica, que normalmente requerem concentrações muito mais baixas de droga, inicialmente em *Artemia salina*. Os complexos mais promissores serão

então testados frente a linhagens de células tumorais sensíveis e resistentes à terapia convencional.

Consideramos que a síntese de compostos binucleares de cobre(II) contendo pontes do tipo hidroxido ou acetato (que no meio biológico devem provavelmente ser hidrolisadas, gerando também pontes hidroxido) é uma abordagem interessante na procura por novos agentes antineoplásicos. Acredita-se que, uma vez dentro da célula tumoral, estes complexos sejam capazes de ativar os grupos fosfato do DNA via coordenação e, então, clivar este biopolímero por ataque nucleofílico da ponte hidroxido sobre o átomo de fósforo. Esperamos, com a realização deste trabalho, ter contribuído para uma melhor compreensão da química dos ligantes binucleares derivados do antituberculostático isoniazida e seus complexos metálicos, abrindo assim novas perspectivas para o desenvolvimento de fármacos antitumorais.