

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Novos compostos de coordenação de Fe(III) e Co(III)  
contendo os ligantes triazinana e tiabendazol e o estudo de  
suas ações antitumorais**

**Carina Aparecida dos Santos Senra**

**Dissertação de Mestrado em Química**

**Vitória  
2016**

**Carina Aparecida dos Santos Senra**

Novos compostos de coordenação de Fe(III) e Co(III) contendo os ligantes triazinana e tiabendazol e o estudo de suas ações antitumorais

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Centro de Ciências Exatas da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Priscilla Paiva Luz

**VITÓRIA**

**2016**

**Novos compostos de coordenação de Fe(III) e Co(III)  
contendo os ligantes triazinana e tiabendazol e o estudo de  
suas ações antitumorais**

Carina Aparecida dos Santos Senra

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para a obtenção  
do grau de Mestre em Química.

Aprovado(a) em 31/10/2016 por:

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Priscilla Paiva Luz**  
Universidade Federal do Espírito Santo  
Orientadora

---

**Prof. Dr. Pedro Mitsuo Takahashi**  
Universidade Federal do Espírito Santo

---

**Prof. Dr. André Romero da Silva**  
Instituto Federal do Espírito Santo

**Universidade Federal do Espírito Santo**  
Vitória, Outubro de 2016

Dedico à minha amada filha Rúbia, e ao meu esposo Rubson por todo apoio prestado e por estarem sempre ao meu lado, mesmo com toda minha ausência.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu Senhor, meu Deus, concededor de todas as coisas, por ter me dado forças para vencer a vários obstáculos durante esse trajeto e por me levantar todas as inúmeras vezes em que pensei em desistir.

À Universidade Federal do Espírito Santo.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química – PGQUI.

À Secretaria e Coordenação do PGQUI.

À FAPES pela bolsa concedida.

Ao NCPQ e ao LabPetro.

À minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Priscilla Paiva Luz pelo misto de compreensão e cobrança que foram fundamentais para este trabalho.

Ao Prof. Dr. Pedro Mitsuo Takahashi por todo apoio durante todo este trajeto.

Ao Prof. Dr. Sandro José Greco por todo auxílio prestado.

Ao Prof. Dr. Edson Passamani Caetano pela obtenção e auxílio nas interpretações dos espectros de Mössbauer.

Ao Prof. Dr. Márcio Fronza pela colaboração com os ensaios biológicos.

Ao Prof. Dr. Álvaro pela obtenção e auxílio nas interpretações dos espectros de RMN dos compostos.

Ao Professor Milton pela importante contribuição ao meu trabalho e principalmente ao meu intelecto.

Aos professores do PPGQUI-UFES pelo conhecimento, pelas aulas.

À minha mãe Euflozina por ser minha incentivadora sempre e pelo exemplo de vida.

À minha irmã Kelly e minhas sobrinhas Lucielly e Lara pelo amor incondicional.

Aos queridos companheiros do grupo de Inorgânica (Breno, Eclair, Ivan, Karina, Leonardo, Wanderson) que muito contribuíram com apoio, conhecimento e incentivo.

Meus sinceros agradecimentos a três pessoas que levarei em meu coração pelo resto de minha vida: Francine, Karina e Leandro, nestes encontrei um misto de dedicação, apoio, lealdade e amizade.

À Laíza, Guto, Mayara, Gustavo, Lilian entre tantos outros pelo auxílio nas caracterizações.

Aos coordenadores do PPGQUI, Prof. Valdemar e Prof<sup>a</sup>. Maria Tereza pelo excelente trabalho.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito... Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não sou o que era antes.”

(Martin Luther King)

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Ilustração da ligação da cisplatina ao DNA.....	19
<b>Figura 2.</b> Complexos metálicos utilizados na prática médica.....	20
<b>Figura 3.</b> Isômeros do anel triazina.....	26
<b>Figura 4.</b> Estrutura da 2,2',2'' (1,3,5-triazinana)-1,3,5-triil-triacetato de sódio.....	27
<b>Figura 5.</b> Estrutura do [2-(tiazol-4-il) benzimidazol].....	29
<b>Figura 6.</b> Rota reacional para a obtenção do FeTRZ.....	34
<b>Figura 7.</b> Fotografias registradas das soluções metanólicas de TRZ e Fe(III), sal de cloreto, e do complexo FeTRZ formado. ....	34
<b>Figura 8.</b> Rota reacional para a obtenção do FeTRZ-NO <sub>3</sub> .....	35
<b>Figura 9.</b> Fotografias registradas das soluções metanólicas de TRZ e Fe (III), sal de nitrato, e do complexo FeTRZ-NO <sub>3</sub> formado.....	35
<b>Figura 10.</b> Rota reacional para a obtenção do FeTBZ.....	36
<b>Figura 11.</b> Fotografias registradas das soluções etanólicas de TBZ e Fe (III), sal de cloreto, e do complexo FeTBZ formado.....	37
<b>Figura 12.</b> Rota reacional para a obtenção do CoTRZ.....	38
<b>Figura 13.</b> Fotografias registradas das soluções metanólicas de TRZ e Co (II), sal de cloreto, e do complexo CoTRZ formado.....	38
<b>Figura 14.</b> Fórmula estrutural da camptotecina.....	44
<b>Figura 15.</b> Fórmula estrutural do etoposídeo.....	45
<b>Figura 16.</b> Espectro no infravermelho do ligante TRZ (preto) e do complexo FeTRZ (vermelho).....	47
<b>Figura 17.</b> Espectros no infravermelho do complexo FeTRZ (A) experimental e (B) obtido pelo cálculo teórico proporção 1:1 (B).....	50
<b>Figura 18.</b> Estrutura provável do complexo FeTRZ na proporção 1:1 metal:ligante.....	51
<b>Figura 19.</b> Espectros no infravermelho do complexo FeTRZ (A) experimental e (B) obtido pelo cálculo teórico proporção 1:2.....	52
<b>Figura 20.</b> Estrutura provável do complexo FeTRZ na proporção 1:2 metal:ligante.....	53
<b>Figura 21.</b> ESI (+) referente ao composto FeTRZ.....	54
<b>Figura 22.</b> Perfil isotópico experimental e calculado do íon (C <sub>34</sub> H <sub>44</sub> Fe <sub>2</sub> N <sub>12</sub> O <sub>24</sub> ) <sup>6+</sup> .....	55



<b>Figura 23.</b> Curvas de TG/DTA do ligante TRZ registradas sob fluxo de nitrogênio..	56
<b>Figura 24.</b> Curvas de TG/DTA do composto FeTRZ registradas sob fluxo de nitrogênio.....	57
<b>Figura 25.</b> Estrutura do FeTRZ proposta após o estudo dos dados de infravermelho, análise térmica e análise elementar.....	58
<b>Figura 26.</b> Espectro de Mössbauer do FeTRZ.....	59
<b>Figura 27.</b> Faixas de deslocamentos isomérico para complexos de Fe(III).....	60
<b>Figura 28.</b> Espectros de absorção eletrônica na região do ultravioleta-visível do ligante TRZ (preto) e do complexo FeTRZ (vermelho).....	61
<b>Figura 29.</b> Espectro de ressonância magnética nuclear do ligante TRZ.....	63
<b>Figura 30.</b> Espectro de ressonância magnética nuclear do FeTRZ.....	64
<b>Figura 31.</b> Espectros no infravermelho do ligante TRZ (preto) e do complexo FeTRZ-NO <sub>3</sub> (vermelho).....	65
<b>Figura 32.</b> ESI (+) referente ao composto FeTRZ-NO <sub>3</sub> .....	67
<b>Figura 33.</b> Perfil isotopólogo experimental e calculada do íon [(C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> FeN <sub>4</sub> O <sub>12</sub> ).H <sub>2</sub> O.Fe(OH) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> .....	68
<b>Figura 34.</b> Curva de TG e DTA referente ao comportamento térmico do FeTRZ-NO <sub>3</sub> .....	69
<b>Figura 35:</b> Estrutura proposital do FeTRZ-NO <sub>3</sub> proposta após o estudo dos dados de infravermelho, análise térmica e análise elementar.....	70
<b>Figura 36.</b> Espectros no infravermelho do ligante TBZ (preto) e do complexo FeTBZ (vermelho).....	71
<b>Figura 37.</b> ESI (-) referente ao composto FeTBZ.....	73
<b>Figura 38.</b> Perfil isotopólogo experimental e calculada do íon (C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> FeN <sub>6</sub> S <sub>2</sub> ) <sup>-</sup> ...74	74
<b>Figura 39.</b> Curvas de TG/DTA do TBZ registradas sob fluxo de nitrogênio.....	75
<b>Figura 40.</b> Curvas de TG/DTA do FeTBZ registradas sob fluxo de nitrogênio.....	76
<b>Figura 41:</b> Estrutura proposital do FeTBZ proposta após o estudo dos dados de infravermelho, análise térmica e análise elementar.....	77
<b>Figura 42.</b> Espectros no infravermelho do ligante TRZ (preto) e do complexo CoTRZ (vermelho).....	78
<b>Figura 43.</b> ESI (+) referente ao composto CoTRZ.....	80
<b>Figura 44.</b> ESI (+) referente a um fragmento do CoTRZ de fórmula [C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> CoN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ].....	81

<b>Figura 45.</b> ESI (-) referente a um fragmento do CoTRZ de fórmula $[C_9H_{18}Cl_2CoN_3O_4]$ .....	82
<b>Figura 46.</b> Perfil itopólogo experimental e calculada do fragmento $C_9H_{12}CoN_3O_6$ ....	83
<b>Figura 47.</b> Estrutura proposital para o CoTRZ proposta após o estudo dos dados de infravermelho e da espectrometria de massas.....	84
<b>Figura 48.</b> Curvas de TG/DTA do CoTRZ registradas sob fluxo de nitrogênio.....	85
<b>Figura 49.</b> Espectros de absorção eletrônica na região do ultravioleta-visível do ligante TRZ (preto) e do complexo CoTRZ (vermelho).....	87
<b>Figura 50-a.</b> Espectro de ressonância magnética nuclear do CoTRZ.....	89
<b>Figura 50-b.</b> Espectro de ressonância magnética nuclear do CoTRZ.....	90

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Lista de procedência dos reagentes e solventes.....	33
<b>Tabela 2.</b> Principais bandas e suas respectivas atribuições para os compostos TRZ e FeTRZ.....	48
<b>Tabela 3.</b> Dados de análise elementar para o composto sintetizado.....	58
<b>Tabela 4.</b> Parâmetros hiperfinos obtidos dos ajustes do espectro de Mössbauer para a amostra de ferro (III) a uma temperatura de 17k. $\delta$ = deslocamento isomérico; DQ= desdobramento quadrupolar; AR= área relativa de absorção Mössbauer.....	60
<b>Tabela 5.</b> Principais frequências vibracionais e suas respectivas atribuições para os compostos TRZ e FeTRZ-NO <sub>3</sub> .....	65
<b>Tabela 6.</b> Dados de análise elementar para o FeTRZ-NO <sub>3</sub> .....	70
<b>Tabela 7.</b> Principais frequências vibracionais e suas respectivas atribuições para o espectro de infravermelho do composto 3.....	71
<b>Tabela 8.</b> Dados de análise elementar para o FeTRZ-NO <sub>3</sub> .....	77
<b>Tabela 9.</b> Principais transições vibracionais e suas respectivas atribuições para o espectro de infravermelho do composto de Co(III) .....	78
<b>Tabela 10.</b> Dados de análise elementar para o composto sintetizado.....	86
<b>Tabela 11.</b> Resultados do ensaio <i>screening</i> dos compostos frente as células testadas (*camptotecina).....	92
<b>Tabela 12.</b> Resultado do ensaio do MTT dos compostos frente as células testadas.....	94

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA - Aminoácidos (AA)

AR - Área

ATCC® CRL-1420™ - Câncer de pâncreas humano MIAPaCa-2

ATCC® CRL-2026™ - Hepatocarcinoma murino Hepa 1c1c7

ATCC® HB 8065™ - Carcinoma hepatocelular humano HepG2

ATCC® HTB-22 - Câncer de mama humana MCF-7

ATP - Adenosina trifosfato

ATR - Reflectância total atenuada

CHN- Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio

CPT - Camptotecina

DMSO - Dimetilsulfóxido

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DQ - Desdobramento quadrupolar

DTA - Análise térmica diferencial

ESI - Electrospray ionizante

FDA - Food and Drug Administration

HF- Flavonolato

HQ -Hidroxiquinolina

IC50 - Concentração necessária para causar a morte de 50% das células

LEMAG - Laboratório de Magnetometria e Espectrometria Mössbauer

MTT - Brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio]

NADPH - Enzima succinato desidrogenase

PPM - Partes por milhão

NCQP - Núcleo de competências em química de petróleo

<sup>1</sup>H RMN - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

TBZ - Tiabendazol

TC - Transferência de carga

TCLM - Transferência de carga ligante-metal

TG - Curva termogravimétrica

TOP2 - Topoisomerase II

TRZ - Triazinana

UFES - Universidade Federal do Espírito Santo

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais UFMG

UFSCAR - Universidade de São Carlos

UVV - Universidade Vila Velha

W - Largura da linha

## LISTA DE SÍMBOLOS

mg - Miligrama

ml - Mililitro

$\delta$  - Deslocamento angular

$v$  - Estiramento

$v_{as}$  - Estiramento assimétrico

$v_s$  - Estiramento simétrico

## RESUMO

Novos compostos de coordenação de ferro(III) e cobalto(III) coordenados aos ligantes triazinana e tiabendazol foram sintetizados, caracterizados e tiveram suas ações testadas. Os compostos obtidos foram caracterizados por diversas técnicas a fim de elucidar suas estruturas e fórmulas moleculares, a saber: espectroscopia eletrônica no infravermelho, espectrometria de massas, espectroscopia eletrônica no ultravioleta-visível, análise térmica, Mössbauer, análise elementar e ressonância magnética de hidrogênio. Os compostos apresentaram as seguintes fórmulas moleculares:  $\text{Na}_6(\text{Fe}_2\text{TRZ}_4)$ ,  $\text{Na}(\text{FeTRZ})\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{Fe}(\text{OH})_3$ ,  $(\text{FeTBZ}_2\text{Cl}_2)\text{Cl}$ ,  $\text{Na}_4(\text{FeTRZCl}_4)\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . A atividade citotóxica dos complexos foi avaliada em 4 linhagens de células tumorais: carcinoma hepatocelular humano HepG2 (ATCC® HB 8065™), câncer de mama humana MCF-7 (ATCC® HTB-22), câncer de pâncreas humano MIAPaCa-2 (ATCC® CRL-1420™) e hepatocarcinoma murino Hepa 1c1c7 (ATCC® CRL-2026™) por dois tipos de ensaios: o *screening* e o ensaio colorimétrico do MTT. Esses testes comprovaram que apenas os compostos com o ligante triazinana apresentaram ação antitumoral: o complexo de Fe (III) demonstrou significativa atividade antitumoral frente a todas as linhagens de células testadas; o composto Co (III) possuiu atividade antitumoral frente a apenas a célula HEPA 1c1c7. Em conclusão, este trabalho resultou na síntese de 4 compostos inéditos, sendo dois compostos com aplicação antitumoral.

**Palavras-chave:** Compostos de coordenação. Síntese. Caracterização. Atividade antitumoral.

## ABSTRACT

New Iron (III) and cobalt (III) coordination compounds with triazinane and thiabendazole ligands were synthesized, characterized and their antitumor activities were tested. The obtained compounds were characterized by several techniques in order to elucidate their structures and molecular formulas, such as: infrared electronic spectroscopy, mass spectrometry, ultraviolet-visible electronic spectroscopy, thermal analysis, Mössbauer, elemental analysis, and hydrogen nuclear magnetic resonance. The compounds exhibited the following molecular formulas:  $\text{Na}_6(\text{Fe}_2\text{TRZ}_4)$ ,  $\text{Na}(\text{FeTRZ})\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{Fe}(\text{OH})_3$ ,  $(\text{FeTBZ}_2\text{Cl}_2)\text{Cl}$ ,  $\text{Na}_4(\text{FeTRZCl}_4)\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Cytotoxic activity of the complexes was evaluated against 4 tumor cell lines: Human hepatocellular carcinoma HepG2 (ATCC®™ HB 8065), human breast cancer MCF-7 (ATCC®™ HTB-22), human pancreatic cancer MiaPaCa-2 (ATCC®™ CRL-1420) and Hepa 1c1c7 murine hepatocellular carcinoma (ATCC®™ CRL-2026™) by two types of tests: screening and MTT colorimetric assay. According to these tests, triazinane compound only showed antitumor activities: Fe (III) complex demonstrated significant antitumor activity against all tested cell lines; Co (III) exhibited antitumor activity only against HEPA 1c1c7 cell. In conclusion, this work led to 4 new compounds, and two of them were antitumor active.

**Keywords:** Coordination compounds. Synthesis. Characterization. Antitumor activity.



# SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1 Relevância do tema.....	18
1.2 Compostos de coordenação.....	21
1.3 Compostos de coordenação de ferro.....	23
1.4 Compostos de coordenação de cobalto.....	24
1.5 Compostos de coordenação utilizando ligante triazinana.....	26
1.6 Compostos de coordenação utilizando ligante tiabendazol.....	28
2. OBJETIVOS.....	31
2.1 Objetivos específicos.....	31
3. METODOLOGIA.....	32
3.1 Materiais.....	32
3.2 Síntese do composto FeTRZ.....	33
3.3 Síntese do composto FeTRZ-NO <sub>3</sub> .....	34
3.4 Síntese do composto FeTBZ.....	36
3.5 Síntese do composto CoTRZ.....	37
3.6 Caracterização.....	38
3.6.1 Espectroscopia no infravermelho.....	39
3.6.2 Cálculos teóricos.....	39
3.6.3 Espectrometria de massa.....	39
3.6.4 Análise térmica.....	40
3.6.5 Análise elementar.....	40
3.6.6 Espectroscopia de Mössbauer.....	40
3.6.7 Espectroscopia no ultravioleta-visível.....	41
3.6.8 <sup>1</sup> H RMN.....	41
3.7 Atividade antitumoral.....	41
3.7.1 Manutenção das linhagens.....	42
3.7.2 Ensaio <i>screening</i> .....	43
3.7.2.1 Camptotecina.....	43
3.7.3 Ensaio MTT.....	44
3.7.3.1 Etoposídeo.....	45
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	47

4.1	Caracterizações do complexo FeTRZ.....	47
4.1.1	Espectroscopia no infravermelho.....	47
4.1.2	Cálculos teóricos.....	49
4.1.3	Espectrometria de massa.....	53
4.1.4	Análise térmica.....	56
4.1.5	Análise elementar.....	57
4.1.6	Espectroscopia de Mössbauer.....	59
4.1.7	Espectroscopia no ultravioleta-visível.....	61
4.1.8	Espectros de RMN de <sup>1</sup> H.....	62
4.2	Caracterizações do complexo FeTRZ-NO <sub>3</sub> .....	65
4.2.1	Espectro de infravermelho.....	65
4.2.2	Espectrometria de massa.....	66
4.2.3	Análise térmica.....	68
4.2.4	Análise elementar.....	69
4.3	Caracterizações do complexo FeTBZ.....	71
4.3.1	Espectro no infravermelho.....	71
4.3.2	Espectrometria de massa.....	72
4.3.3	Análise térmica.....	74
4.3.4	Análise elementar.....	76
4.4	Caracterizações do complexo CoTRZ.....	78
4.4.1	Espectro no infravermelho.....	78
4.4.2	Espectrometria de massa.....	79
4.4.3	Análise térmica.....	84
4.4.4	Análise elementar.....	86
4.4.5	Espectroscopia no ultravioleta-visível.....	86
4.4.6	Espectros de RMN de <sup>1</sup> H.....	87
5.	ATIVIDADE ANTITUMORAL.....	91
5.1	Ensaio <i>screening</i> .....	91
5.2	Ensaio MTT.....	93
6.	CONCLUSÃO.....	96
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	97

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Relevância do tema

O presente capítulo tem como objetivo apresentar uma síntese do conhecimento relacionado ao estudo da química bioinorgânica, sendo dado ênfase aos complexos de cobalto(III) e ferro(III) com ligantes triazinana e benzimidazol.

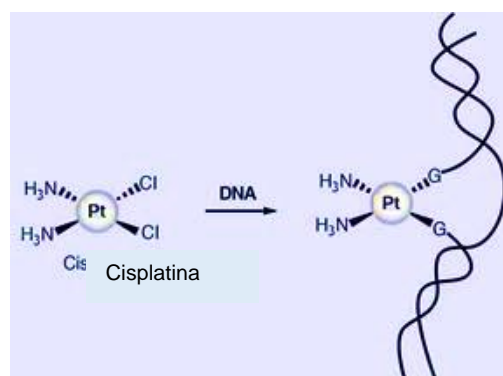
As inúmeras atividades biológicas exercidas pelos metais têm estimulado o desenvolvimento de fármacos à base de metais. Pesquisas têm sido realizadas em conjunto por diversos profissionais visando o desenvolvimento de novos compostos com diferentes aplicações. Na maioria dos casos, busca-se otimizar as propriedades diversas destes materiais, dependendo da aplicação que se deseja.<sup>1</sup> A realização desse tipo de estudo tem permitido que materiais ainda não utilizados pelo homem, ou subutilizados, passem a ser aplicados de forma mais efetiva, além de possibilitar que novos materiais sejam produzidos. O futuro destes novos materiais, principalmente no que se refere aos compostos de coordenação (ou complexos), é bastante promissor.<sup>1,2</sup>

A importância dos complexos na medicina inicia-se pelo fato de compostos de coordenação desempenharem um papel essencial na vida, visto que a clorofila, crucial para fotossíntese, é um complexo de magnésio; a hemoglobina, responsável por levar oxigênio às células, é um complexo de ferro(II) e que a vitamina B 12(cianocobalamina), responsável principalmente na formação de eritrócitos, é um complexo de cobalto(III).<sup>3</sup> O desenvolvimento de novos compostos inorgânicos como medicamentos tem sido um estímulo para que as atividades exercidas por íons metálicos nos meios biológicos sejam testadas.<sup>1</sup>

O momento culminante para o envolvimento destes compostos inorgânicos, principalmente aqueles contendo metais de transição como íons metálicos, em testes voltados ao ramo da medicina foi em 1965 com a comprovação da atividade antitumoral do complexo denominado cis-diaminodicloroplatina (II) - comumente chamada de cisplatina.<sup>2</sup> A cisplatina, é um composto inorgânico, de geometria planar, que contém um átomo central de platina rodeado por dois átomos de cloro e duas moléculas de amônia em posição cis em relação ao metal central.<sup>2</sup> Este é o

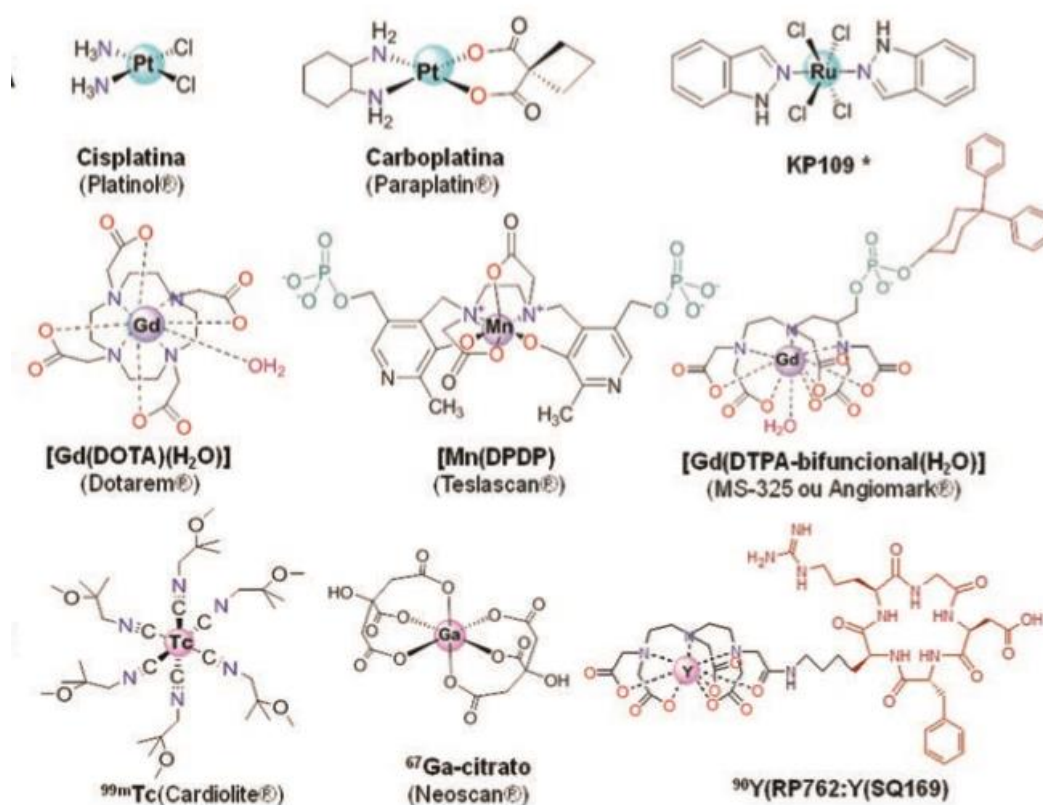
agente antineoplásico mais efetivo para o tratamento de tumores sólidos, entre eles pulmão, ovário, cabeça, pescoço e bexiga.<sup>2</sup> Além disso, esse fármaco apresenta taxas de cura superiores a 90% nos casos de câncer nos testículos.<sup>4</sup> A atividade biológica da cisplatina foi descoberta casualmente por Barnett Rosenberg e seus colaboradores, durante seus trabalhos sobre o estudo do crescimento da bactéria *Escherichia coli*, no qual evidenciaram a inibição da divisão celular pela cisplatina.<sup>2,4</sup>

Após essa descoberta, Rosenberg e seus colaboradores iniciaram estudos da atividade antitumoral da cisplatina, observando a capacidade de redução do crescimento celular em tumores de animais, mais especificamente em camundongos portadores de sarcoma-180, um modelo de tumor usado para ensaios farmacológicos.<sup>2</sup> Os resultados positivos incentivaram as pesquisas na área e a realização de testes clínicos. Hoje, sabe-se que a atividade antineoplásica da cisplatina está atribuída à ligação ao ácido desoxirribonucleico (DNA) e seu efeito citotóxico é causado pela inibição da transcrição e replicação, induzindo a morte celular por apoptose.<sup>2-4</sup> Em 1979, a cisplatina foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA), órgão norte americano responsável pelo controle dos alimentos, suplementos alimentares, medicamentos e cosméticos, para tratamento de câncer. A introdução da cisplatina na classe de fármacos antitumorais provocou uma corrida científica com o intuito de obter novos compostos com melhor atividade antitumoral, menor toxicidade e maior espectro de ação, principalmente no que se refere às células resistentes à cisplatina.<sup>2,4</sup> No Brasil, a cisplatina é comercializada como Platinil.<sup>2-4</sup>



**Figura 1.** Ilustração da ligação da cisplatina ao DNA.<sup>2</sup>

Com a descoberta das propriedades antitumorais da cisplatina, os complexos foram incluídos como possíveis agentes terapêuticos.<sup>2</sup> Um considerável aumento no arsenal de drogas disponíveis e até mesmo uma melhoria na eficácia de medicamentos com ação já comprovada podem ser obtidos através da coordenação de metais à fármacos.<sup>5,6</sup> Alguns complexos metálicos utilizados na prática médica (\*ou em testes clínicos) e suas designações comerciais estão apresentadas na **Figura 2**. Os complexos de platina, Pt(II), e de rutênio, Ru(III) são utilizados como agentes anti-tumorais; os complexos de gadolínio, Gd(III), e de manganês, Mn(II), como agentes de contraste em imagiologia de ressonância magnética; os complexos com radionuclídeos: tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) e gálio (<sup>67</sup>Ga) como agentes de radiodiagnóstico e estadiamento de tumores; irídio (<sup>90</sup>Y) como agentes de radioterapia do cancro.<sup>4</sup>



**Figura 2.** Complexos metálicos utilizados na prática médica.<sup>4</sup>

Pesquisadores têm demonstrado que complexos metálicos contendo antibióticos, por exemplo, são frequentemente mais ativos que a droga livre e, em alguns casos, propriedades terapêuticas que o fármaco não coordenado não exibia,

foram comprovadas nos complexos.<sup>5,6</sup> Isso foi exemplificado com o tiabendazol, pois o mesmo exibiu diferentes atividades frente ao fungo *Candida albicans*.<sup>6</sup> Esse ligante ao ser testado de forma livre demonstrou baixa atividade frente ao fungo, o mesmo fármaco ao ser complexado com cobre (Cu) provindo do sal acetato de cobre II diidratado  $[\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$  apresentou moderada atividade antifúngica. Enquanto alto potencial de atividade anticândida foi comprovada quando o complexo era formado a partir de sais de cobre como o cloreto de cobre diidratado ( $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) por exemplo.<sup>6</sup>

Complexos previamente sintetizados também podem ser reavaliados, tendo suas ações biológicas reanalisadas, pois alguns foram avaliados apenas quanto ao potencial antibacteriano e antifúngico, não tendo sido avaliados em outras situações.<sup>2,4</sup> Uma das explicações para isso é que a natureza do ligante e sua capacidade em formar quelato com o metal, favorecem a atividade biológica de complexos metálicos.<sup>7-10</sup>

As propriedades biológicas possivelmente exibidas pelos complexos formados, deverão indicar se os mesmos podem ser então desenvolvidos como novos agentes de ação biológica visando a possibilidade de produção de novos fármacos.<sup>10,11</sup>

É certo que muito há de ser explorado, fato que nos motiva a desvendar e buscar novos precursores à base de compostos de coordenação.

## 1.2 Compostos de coordenação

Os compostos de coordenação, complexos metálicos, ou apenas complexos são compostos que ocorrem quando um metal de transição na forma de íon ou átomo metálico se combina com um grupo doador de um par de elétrons denominado ligante.<sup>7-11</sup> A formação desses complexos é favorecida pelo fato dos elementos de transição formarem íons pequenos, de carga elevada, com orbitais vazios de baixa energia, com capacidade de receber pares de elétrons isolados doados pelos ligantes.<sup>10</sup>

O complexo é o produto de uma reação entre um ácido de Lewis (íon ou átomo metálico) e uma base de Lewis (ligante).<sup>7-13</sup> A base de Lewis é possuidora de

par de elétrons disponível o qual é doado ao ácido de Lewis.<sup>13</sup> Esse par de elétrons fica sendo, portanto, compartilhado por ambas as espécies químicas.<sup>7-13</sup> Entretanto, se os ligantes forem capazes de aceitar carga dos orbitais  $d$  ocupados do metal, em seus orbitais  $\pi^*$ , a doação  $\sigma$  dos ligantes para o metal poderá ser compensada, pela retrodoação (“back bonding”)  $\pi$  do metal para os ligantes, fortalecendo a ligação metal-ligante, formando com isso complexos estáveis, pois os metais podem usar seus orbitais  $d$  para formar ligações  $d \pi-p \pi$  (“back bonding”), além da ligação coordenada  $\sigma$ .<sup>12,13</sup>

A substituição de um ligante por outro, junto ao átomo metálico central, é possível e pode ocorrer em diferentes velocidades, o que permite classificar os complexos em lábeis, quando a substituição de ligantes ocorre rapidamente, ou inertes, quando a substituição é lenta.<sup>7-11</sup>

O estudo de complexos metálicos para a quimioterapia a partir de 1978 com o medicamento cisplatina, representou um grande marco na busca de novos compostos com atividades antitumorais.<sup>2</sup> Devereux e colaboradores realizaram pesquisas com metal cobre, testando atividade anticâncer de complexos à base deste metal, o complexo testado apresentou efeitos citotóxicos ao DNA de células tumorais.<sup>14</sup>

Os íons metálicos da classe dos metais de transição mais pesados em seus estados de oxidação mais altos, como ferro trivalente ( $\text{Fe}^{3+}$  ou  $\text{Fe(III)}$ ), possuem maior estabilidade ao se complexar com ligantes nitrogenados e oxigenados.<sup>7-12</sup> Isso se deve à conhecida Teoria de Pearson para a predição da estabilidade de complexos, que propõe: ácidos duros preferem se ligar a bases duras e ácidos moles preferem se ligar a bases moles, onde entende-se que espécies duras, tanto ácidos como bases, tendem a ser espécies pequenas e pouco polarizáveis e que os ácidos e bases moles tendem a ser grandes e mais polarizáveis.<sup>11-13</sup>

O íon metálico ao complexar um fármaco orgânico pode dar origem a um fármaco mais potente por alterar, por exemplo, a sua lipofilicidade, facilitando assim sua entrada na célula, podendo auxiliar no carregamento da molécula biologicamente ativa, ou seja, viabilizar o transporte do fármaco, alterando sua via metabólica.<sup>2</sup>

### 1.3 Compostos de coordenação de ferro

Compostos a base de ferro (Fe) vem desempenhando um papel importante na indústria química e na vida. O ferro é o elemento mais importante para as plantas e os animais dentre os metais de transição.<sup>10,11</sup> Este é o metal mais abundante do organismo humano e está presente em uma série de processos e funções do sistema biológico, tais como: metabolismo do oxigênio; transporte de elétrons sendo, neste caso, fundamental na síntese de adenosina trifosfato (ATP); diversas enzimas com atividade oxirredutase; armazenamento e transporte de ferro (ferritina e transferrina) e como componente nitrogenase (a enzima fixadora de nitrogênio nas bactérias).<sup>3,10-12</sup>

Outra fator que estimula utilização do ferro na química de coordenação é a sua capacidade de aceitar ou doar elétrons interconvertendo-se entre a forma férrica ( $\text{Fe}^{3+}$ ) e ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ), e isso vai depender dos ligantes que se incorporam na sua coordenação.<sup>10,11</sup> A forma férrica e a ferrosa são os principais estados de oxidação do ferro, em decorrência do seu pequeno tamanho, o íon  $\text{Fe}^{3+}$  forma complexos mais estáveis que o íon  $\text{Fe}^{2+}$ , além de polarizarem mais fortemente os ligantes levando a intensas transições de transferências de carga, por possuírem uma carga a mais; sendo essas dentre outras, as razões da preferência desta forma metálica nesse estudo.<sup>11</sup>

Complexos de Fe(III) com Hidroxiquinolina (HQ) e aminoácidos (AA) foram sintetizados e tiveram suas atividades bioativas testadas. O composto de fórmula  $[\text{Fe}(\text{HQ})\text{AA}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  obteve excelente inibição sobre os microrganismos *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli*.<sup>15</sup>

Compostos orgânicos que atuam na captação de ferro por organismos como bactérias, por exemplo, conhecidos como sideróforos foram produzidos para sequestrar Fe(III) extracelular de agentes patogênicos bacterianos, a partir do hospedeiro. Os complexos metálicos foram produzidos por estirpes da bactéria *Shewanella putrefaciens marinhos* coordenados ao ligante nomeado Putrebactin. Essa capacidade de projetar novos sideróforos expande o escopo para estudos de sua química de coordenação e aplicações na química medicinal.<sup>16</sup>



Armani e colaboradores sintetizaram o  $[\text{Fe}(\text{f}_3\text{hf})_2\text{Cl}(\text{MeOH})]$  (hf: flavonolato), um complexo metálico de Fe(III) com flavonoides, visando pesquisar essa classe de ligantes; grupo importante na fitoquímica por serem antioxidantes, antivirais e agentes antimutagênicos.<sup>17</sup> Nesse estudo os pesquisadores comprovaram que o complexo de ferro(III) foi capaz de realizar clivagem oxidativa do DNA.<sup>17</sup> A habilidade dos flavonoides em formarem quelatos com os metais confere ao mesmo atividade antioxidante, propriedade de grande interesse nas pesquisas pelo potencial na prevenção do câncer e doenças cardiovasculares.<sup>17,18</sup>

Diante disso, a síntese e caracterização de complexos de ferro é de suma importância para a medicina, pois existe a possibilidade de aplicação e desenvolvimento da química medicinal como nucleases artificiais e agentes quimioterápicos antifúngicos, antitumorais, antimicrobianos, entre outras.<sup>4, 15</sup>

#### **1.4 Compostos de coordenação de cobalto**

O elemento cobalto (Co) é de suma importância na medicina pois este metal está presente em algumas enzimas; é componente da vitamina B<sub>12</sub> na forma de Co(III) estando presente no centro de sua estrutura, essa vitamina participa de alguns processos bioquímicos importantes, tais como a síntese de aminoácidos e ácidos nucleicos e na formação de eritrócitos; é utilizado na radioterapia, a radiação ionizante (raios  $\gamma$ ) emitida pela cobalto-60 para atingir determinadas células, impedindo seu crescimento ou provocando sua destruição, sendo assim usado na radioterapia.<sup>10,19</sup>

Registros do uso de compostos de cobalto (Co) são datados em torno de 2600 A.C como pigmentos de cerâmicas egípcias e em pigmentos de vidros iranianos em torno de 2200 A.C. Porém, foi somente em 1780 que este elemento foi isolado por T. O. Bergman.<sup>17</sup> O cobalto está intimamente ligado ao desenvolvimento da química de coordenação, pois foi através do descobrimento do complexo cloreto hexaminacobalto (III)  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$  por Tassaert em 1798 que se iniciou o interesse na investigação deste e outros sistemas de compostos de coordenação; a partir deste composto Alfred Werner desenvolveu parte de sua teoria, que posteriormente

sucumbiu com as hipóteses do modelo de estrutura proposto por Blomstrand (1869) e Joergenson (1886).<sup>17</sup>

Os principais estados de oxidação do cobalto são o Co divalente [Co<sup>2+</sup> ou Co(II)] e o Co trivalente [Co<sup>3+</sup> ou Co(III)], o íon Co<sup>2+</sup> pode ser encontrado em compostos simples, contudo, compostos simples contendo Co<sup>2+</sup> são oxidantes e instáveis, enquanto complexos de Co<sup>3+</sup> são estáveis e numerosos. Assim, além da sua importância na área médica, a estabilidade dos compostos de cobalto(III) foi também fator decisivo na escolha do metal para a pesquisa.<sup>10-12</sup>

Várias são as pesquisas que comprovam a eficácia dos compostos de Co(III). Complexos metálicos de Co(III) tiveram ação comprovada na inibição da enzima urease encontrada em uma variedade de organismos, tais como plantas, algas, fungos e bactérias. Essa enzima é considerada como um fator de virulência nas infecções humanas e animais das vias urinárias e gastrointestinais; podendo causar urolitíase, pielonefrite, gastrite crônica, úlcera duodenal, úlcera gástrica e até mesmo câncer gástrico.<sup>21</sup>

Pesquisas recentes evidenciaram que alguns complexos de Co(III) sintetizados exibiram atividade antibacteriana moderada, além de terem apresentado atividade antibacteriana mais elevada do que o ligante de forma isolada frente as bactérias gram-positivas e gram-negativas.<sup>22</sup>

Suas importantes atividades catalíticas também foram estudadas, um composto de coordenação Co(III) foi sintetizado a partir de sal de cobalto simples e ligante aminabisfenolato; o composto sintetizado apresentou potencial eletrocatalítico, e esse material foi empregado para a geração de hidrogênio a partir de água, objetivando produzir um combustível livre de carbono como alternativa aos combustíveis fósseis.<sup>23</sup>

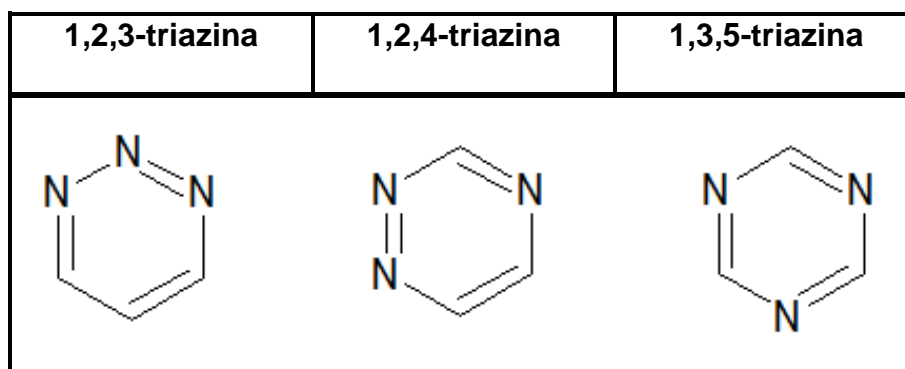
Complexos mistos de polipiridil foram sintetizados e tiveram suas ações comprovadas; o [Co(phen)<sub>2</sub>(dta)]<sup>3+</sup> e o [Co(phen)<sub>2</sub>(amtp)]<sup>3+</sup> (phen = 1,10 fenatrolina, dta = dipirido-[3,2-a;2',3'-c]-tien-[3,4-c]azina, amtp = 3-amino-1,2,4-triazina[5,6-f]1,10-fenantrolina). Estudos experimentais de fotoclivagem e da ligação com o DNA levaram a propor que a clivagem do DNA do primeiro composto em questão tenha o radical hidroxil (OH·) como a espécie reativa responsável por essa clivagem, enquanto no segundo composto mensurado, o radical que tem o papel fundamental na reação de clivagem seja o ânion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>).<sup>24</sup>

Eshkourfu e colaboradores observaram experimentalmente o potencial citotóxico de um composto de cobalto(III), o  $[\text{Co}_2\text{L}_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (L = N',N'-bis[(1-E)-1-2(2-piridil)etilidene]propanodiidrazida) frente a linhagem de câncer de mama MDA-361, por apoptose através da indução da clivagem do DNA.<sup>25</sup>

Em face de sua vasta aplicação os complexos de cobalto (III) vêm atraindo a atenção da comunidade científica no que diz respeito às suas propriedades físico-químicas e biológicas. Em virtude disso, faz-se necessário a investigação, síntese e caracterização de novos compostos desta natureza.

### 1.5 Compostos de coordenação utilizando ligante triazinana

O ligante triazinana é um representante da família das triazinas, estas são heterocíclios aromáticos tri-nitrogenados encontrados em muitos fármacos, desempenham importante papel em termos farmacofóricos da substância bioativa, e suas variadas e úteis aplicações têm despertado interesse em sua síntese.<sup>26,27</sup> A descoberta das moléculas desse grupo químico ocorreu no início de 1950 pela empresa de química intitulada Geigy de origem suíça.<sup>26,27</sup> Essa classe de compostos pode apresentar-se em três isômeros constitucionais de posição: 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina e 1,3,5-triazina ou s-triazina (**Figura 3**).<sup>26,27</sup>



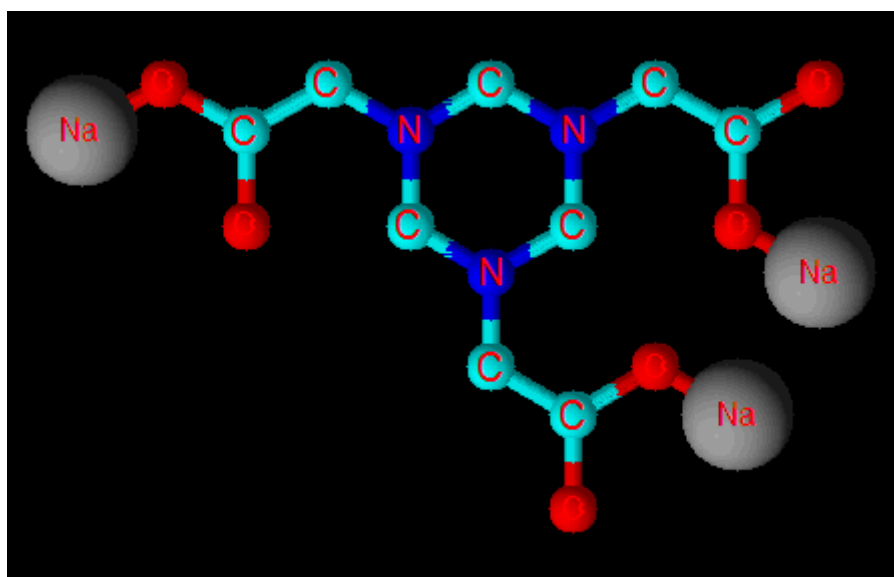
**Figura 3.** Isômeros do anel triazina.

Quando o anel da triazina é saturado adota-se a nomenclatura com a terminação "inana". O composto 2,4-dicloro-6-(N,N-dimetilamino)-1,3,5-triazinana, importante representante da classe de triazinas foi preparado nos anos 80, revelando ser inibidor da enzima aromatase, responsável pela produção de

estrógeno, hormônio que estimula o crescimento de células tumorais nas mamas, passando a ser usado como antitumoral, principalmente para os tratamentos do câncer de mama e do câncer dos ovários em mulheres no período pós-menopausa.<sup>25</sup> A partir de então, foi intensificado o estudo desses compostos nesta área e em diversas outras aplicações.<sup>25</sup>

Compostos com heterociclos nitrogenados são uma das classes de substâncias mais exploradas em química orgânica por estar presente na maior parte dos fármacos.<sup>26</sup> São substâncias que apresentam diversas propriedades biológicas e farmacológicas, e isso se deve ao fato de possuírem átomos de nitrogênio em diferentes graus de hibridização, podendo ser aceptores de ligação de hidrogênio, possibilitando sua utilização nas indústrias farmacêuticas e de biotecnologia.<sup>26</sup>

O ligante empregado neste trabalho, nomeado 2,2',2'' (1,3,5-triazinana)-1,3,5-triil-triacetato de sódio (TRZ), (**Figura 4**) é um derivado de triazina, conhecido como triazinana, diferenciado da mesma por apresentar seu anel saturado.<sup>26</sup> A escolha desta molécula como ligante deve-se à sua capacidade de coordenar-se ao centro metálico em diferentes modos de coordenação, pois a sua estrutura contém dois possíveis locais de coordenação: os átomos de nitrogênio do anel triazinano e os átomos de oxigênio das carboxilas, desprotonadas ou não.



**Figura 4.** Estrutura da 2,2',2'' (1,3,5-triazinana)-1,3,5-triil-triacetato de sódio.

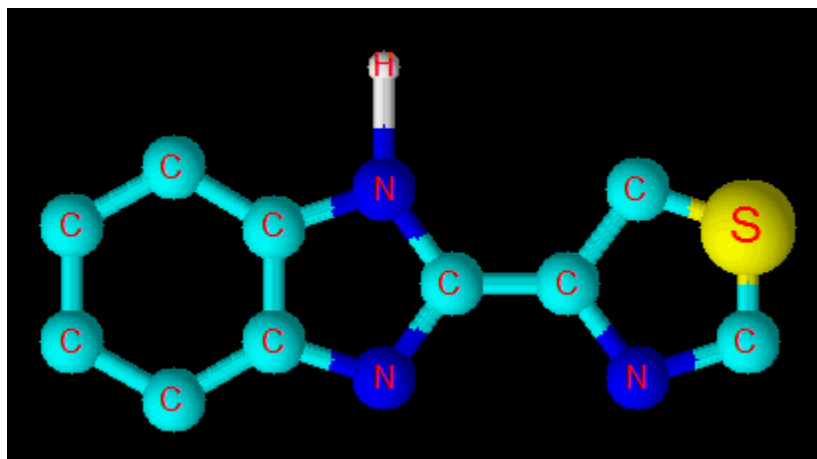
Como exemplo de aplicação das triazinanas pode-se destacar sua eficiente ação biológica frente às cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*.<sup>26</sup> São também utilizadas como inseticidas na indústria alimentícia em função de seus derivados demonstrarem ação desinfetante no tratamento de água e serem atóxicos ao ser humano.<sup>26</sup>

A linha de pesquisa em síntese de compostos de coordenação com potencial aplicação biológica é de grande valia para o desenvolvimento de novos fármacos.<sup>2</sup> Assim, neste projeto um derivado de triazinana foi empregado como ligante devido a sua capacidade de coordenar-se a metais duros, conforme descrito na teoria de Pearson, e por apresentarem diversas ações farmacológicas comprovadas.<sup>13</sup>

Acredita-se que os complexos metálicos propostos neste projeto poderão induzir a produção de novos metalofármacos úteis em tratamentos de diversas endemias.

## 1.6 Compostos de coordenação utilizando ligante tiabendazol

Pertencente a classe dos benzimidazóis, o tiabendazol (TBZ) (**Figura 5**) é um fungicida sistêmico de ação protetiva e curativa; com ampla aplicação farmacológica, devido a suas propriedades anti-helmíntica, fungicida e bactericida.<sup>4-6</sup> Não só pelo seu amplo espectro, mas sua grande utilização também se deve ao fato que, de acordo com a Organização Mundial de Saúde sua toxicidade é desconhecida como ingrediente ativo e grau técnico, em uso normal.<sup>4</sup> Outro fator que foi levado em consideração na escolha deste composto como ligante foi o fato desta molécula ter a capacidade de coordenar-se ao centro metálico em diferentes modos de coordenação, pois a sua estrutura contém três possíveis locais de coordenação: os átomos de nitrogênio do anel imidazólico e do anel tiazólico e o átomo de enxofre do tiazol.<sup>5,6</sup> Outro fato determinante para a escolha do tiabendazol como fármaco de estudo se deve ao fato do mesmo apresentar atividade quelante e semelhanças estruturais com outros quelantes de metal.<sup>5,6</sup>



**Figura 5.** Estrutura do [2-(tiazol-4-il) benzimidazol].

O TBZ vem sendo empregado como medicamentos tanto para humanos quanto para animais, como conservantes para alimentos, e também como fungicida para a agricultura.<sup>4-6</sup> A principal utilização do tiabendazol como medicamento ocorre devido sua propriedade anti-helmíntica, o mesmo combate o parasita na fase adulta, na forma de ovo e de larva, fazendo com que diminua a eliminação destes nas fezes dos organismos infestados.<sup>4</sup>

Os benzimidazóis ligam-se à beta-tubulina livre, inibindo a sua polimerização e, assim, interferem na captação de glicose dependente de microtúbulos. Exercem ação inibitória seletiva sobre a função microtubular dos helmintos, sendo 250 - 400 vezes mais potentes nos helmintos do que nos tecidos de mamíferos. O efeito leva algum tempo para se manifestar, e os vermes podem não ser expelidos durante vários dias.<sup>4</sup> Não se tem certeza ainda sobre o mecanismo de ação específico do TBZ, mas há hipóteses de que se tenha uma inibição de uma enzima que se encontra na mitocôndria celular das células dos parasitas ao inibir a fumarato-redutase interferido desta maneira com a fonte de energia, causando um prejuízo no desenvolvimento das mesmas.<sup>4</sup>

Três compostos de tiabendazol complexados ao cobre(II) foram sintetizados e tiveram suas ações biológicas testadas. Dois dos compostos testados tiveram expressiva atividade anti-cândida e também apresentaram melhora na ação antitumoral frente a duas linhagens de células tumorais quando comparados ao ligante livre.<sup>6</sup>

O aumento da atividade do TBZ vem sendo comprovada ao associar este ligante mesmo a metais, propõe-se que complexos metálicos do mesmo induzem o aumento dos efeitos tóxicos através da formação de espécie reativas de oxigênio.<sup>28</sup> Atividades antitumorais de complexos metálicos do TBZ vem sido testadas exibindo atividades citotóxicas frente a diversas linhagens de células tumorais.<sup>6,28</sup>

Os complexos  $[\text{Ni}(\text{TBZ})_2(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)$  e  $[\text{Zn}(\text{TBZ})_2(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)$  foram sintetizados e testados, os mesmos exibiram atividades antimicrobianas promissoras frente a bactéria gram positiva *bacillus subtilis*, a gram negativa *escherichia coli*, assim como ao fungo *aspergillus flavus*.<sup>28</sup>

O fato do tiabendazol já ser um fármaco de ampla utilização e de ter várias pesquisas que apontam sua eficácia quando apresentados na forma de complexos metálicos estimulou essa pesquisa no sentido de desenvolver novos agentes terapêuticos à base de metais.

## 2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo geral a obtenção de compostos de coordenação formados pelos ligantes TRZ e TBZ com metais trivalentes da primeira série do bloco *d*, notadamente o ferro e o cobalto, e a avaliação de suas propriedades antitumorais.

### 2.1 Objetivos específicos

Os objetivos específicos desta pesquisa basearam-se em:

Estudar uma metodologia sintética adequada para a obtenção de complexos de Fe (III) e Co (III), tendo como principais ligantes o TRZ e o TBZ.

Caracterizar os compostos de coordenação sintetizados através das seguintes técnicas: espectroscopia eletrônica de absorção na região do infravermelho (espectroscopia no infravermelho), análise térmica, espectroscopia de massa, análise elementar de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre (CHNS), espectroscopia Mössbauer, espectroscopia eletrônica de absorção na região do ultravioleta-visível (espectroscopia no ultravioleta-visível) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio ( $^1\text{H}$  RMN).

Testar a ação biológica dos compostos sintetizados frente as células HepG2, MCF-7e, HEPA 1c1c7 e MIAPaCa-2, comparando com fármacos de ação comprovada e conhecida.



### 3. METODOLOGIA

Esta seção descreve brevemente as etapas e condições envolvidas nas sínteses de compostos de coordenação à base de Fe(III) e Co(III) com um derivado de triazinana e um composto da família dos benzimidazóis como ligantes. São ainda apresentados os materiais utilizados e o detalhamento das técnicas de caracterização empregadas.

#### 3.1 Materiais

Neste trabalho foram utilizadas as seguintes moléculas como ligantes: TRZ, uma triazinana, cuja estrutura está apresentada na **Figura 4**, que foi sintetizada e gentilmente cedida pelo grupo de pesquisa coordenado pelo professor Dr<sup>o</sup>. Sandro José Grego; TBZ, um benzimidazol, cuja estrutura está apresentada na **Figura 5**, obtido comercialmente da Sigma<sup>®</sup>, com 99% de pureza. Os sais dos metais Fe(III) e Co(III), os solventes utilizados, e as respectivas marcas e purezas estão descritos na **Tabela 1**.

Todas as substâncias químicas empregadas neste trabalho foram utilizadas conforme recebidas.

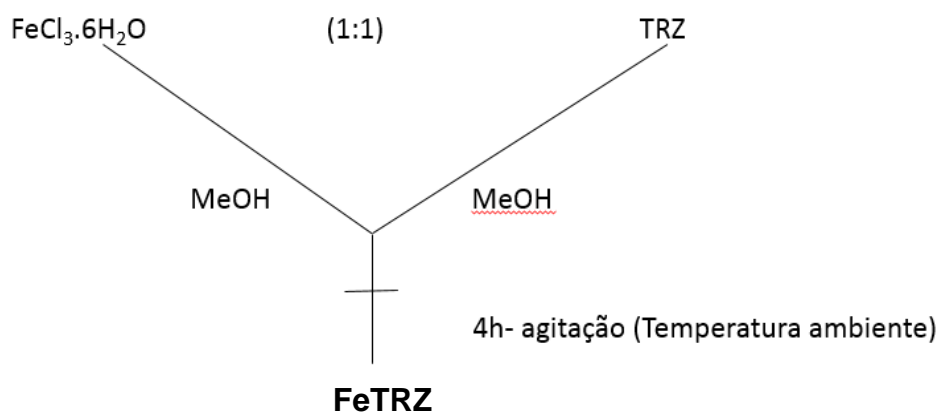
**Tabela 1.** Lista de procedência dos reagentes e solventes

<b>Reagente</b>	<b>Fórmula química</b>	<b>Procedência<sup>®</sup>, pureza (%)</b>
Tricloreto de ferro (III) hexa hidratado	FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O	Dinâmica, 97%
Nitrato de ferro (III) nona hidratado	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .9H <sub>2</sub> O	Vetec, 98%
Cloreto de cobalto(II) hexa hidratado	CoCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	Vetec, 98%
<b>Solvente</b>	<b>Fórmula química</b>	<b>Procedência<sup>®</sup>, pureza (%)</b>
Água deuterada	D <sub>2</sub> O	Aldrich, 99,9%
Etanol	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O	Sigma-Aldrich, 99,5%
Hidróxido de sódio	NaOH	Synth, 99%
Metanol	CH <sub>4</sub> O	Sigma-Aldrich, 99,9%
Peróxido de hidrogênio	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Synth, 98%

### 3.2 Síntese do composto FeTRZ

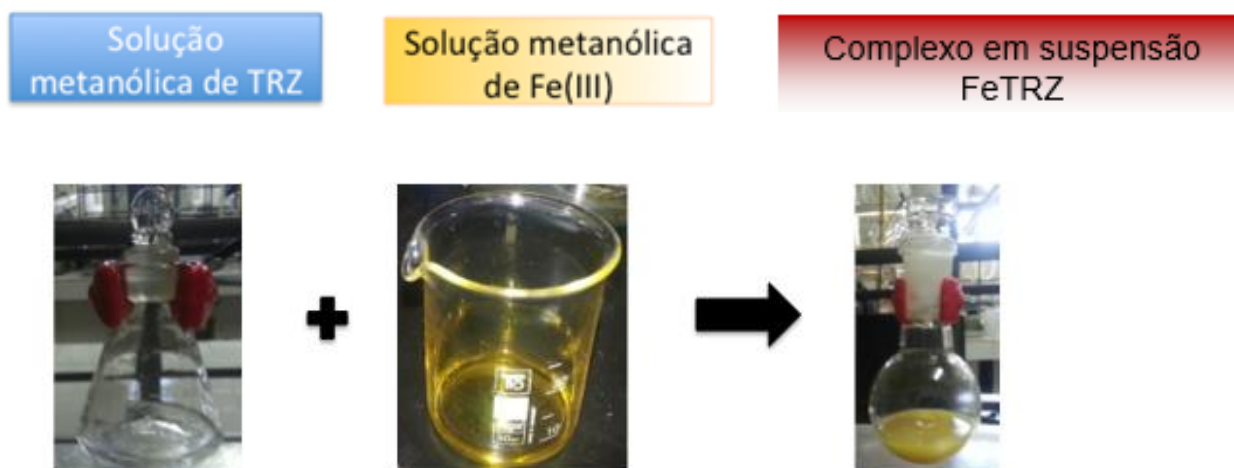
Nesta primeira síntese, foi empregado o FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O como fonte de íons Fe (III) e o ligante TRZ. Este composto foi previamente (antes da elucidação estrutural) denominado FeTRZ e esta nomenclatura foi utilizada ao longo do texto.

O composto FeTRZ foi preparado utilizando a rota sintética esquematizada na **Figura 6**. Nesta rota, 0,08 g ( $3,06 \cdot 10^{-4}$  mol) do sal de Fe(III), o FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O, foi solubilizado com 10 ml de metanol e 0,11 g ( $3,06 \cdot 10^{-4}$  mol) do ligante TRZ foi solubilizado com 40 ml de metanol. Em seguida, as soluções foram misturadas e agitadas à temperatura ambiente (25°C) por quatro horas. Ao término, a solução foi rotoevaporada, o material sólido alaranjado obtido foi lavado, seco e armazenado. O rendimento estimado baseado na estrutura proposta (item 4.1.4) foi 67%.



**Figura 6.** Rota reacional para a obtenção do FeTRZ.

A rota reacional esboçada na **Figura 6** também foi acompanhada através de fotos digitais, que são exibidas na **Figura 7** para ilustrar as mudanças visuais ocorridas nas etapas da reação.



**Figura 7.** Fotografias registradas das soluções metanólicas de TRZ e Fe(III), sal de cloreto, e do complexo FeTRZ formado.

### 3.3 Síntese do composto FeTRZ-NO<sub>3</sub>

Nesta segunda síntese, foi empregado o  $(\text{FeNO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  como fonte de íons Fe(III) e o ligante TRZ. Este composto foi previamente (antes da elucidação estrutural) denominado FeTRZ-NO<sub>3</sub> e esta nomenclatura foi utilizada ao longo do texto.

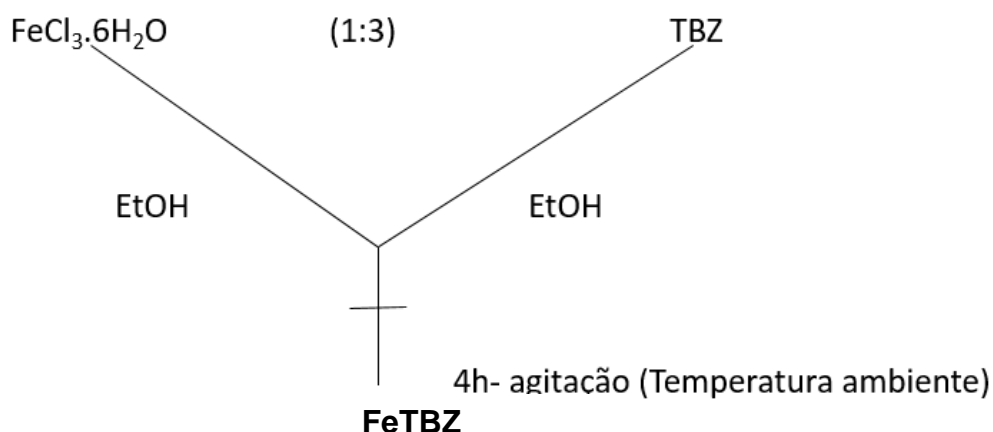
O composto FeTRZ-NO<sub>3</sub> foi preparado utilizando a rota sintética esquematizada na **Figura 8**. Nesta rota, 0,12 g ( $3,06 \cdot 10^{-4}$  mol) do sal de Fe(III), o



### 3.4 Síntese do composto FeTBZ

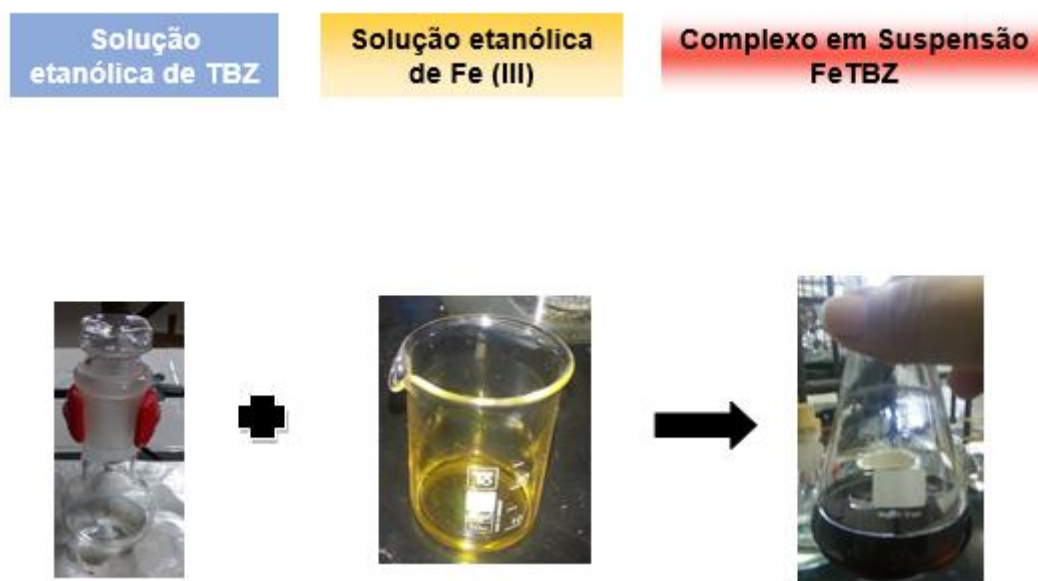
Nesta terceira síntese, foi empregado o  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  como fonte de íons Fe (III) e o ligante TBZ. Este composto foi previamente (antes da elucidação estrutural) denominado FeTBZ e esta nomenclatura foi utilizada ao longo do texto.

O composto FeTBZ foi preparado à base de Fe(III) utilizando a rota sintética esquematizada na **Figura 10**. Nesta rota, 0,09 g ( $3,13 \cdot 10^{-4}$  mol) do sal de Fe(III), o  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , foi solubilizado com 10 ml de etanol e 0,21 g ( $9,938 \cdot 10^{-4}$  mol) do ligante TBZ foi solubilizado com 40 ml de etanol à quente ( $50^\circ\text{C}$ ). Em seguida, as soluções foram misturadas e agitadas à temperatura ambiente ( $25^\circ\text{C}$ ) por quatro horas. Ao término, a solução foi rotoevaporada. A seguir, o material sólido vermelho obtido foi lavado, seco e armazenado. O rendimento estimado foi de 61% baseado na estrutura proposta a ser apresentada no item 4.3.4.



**Figura 10.** Rota reacional para a obtenção do FeTBZ.

A **Figura 10** esboça rota reacional da síntese, esta foi acompanhada de fotos digitais, que são exibidas na **Figura 11** para ilustrar as mudanças visuais ocorridas nas etapas da reação.

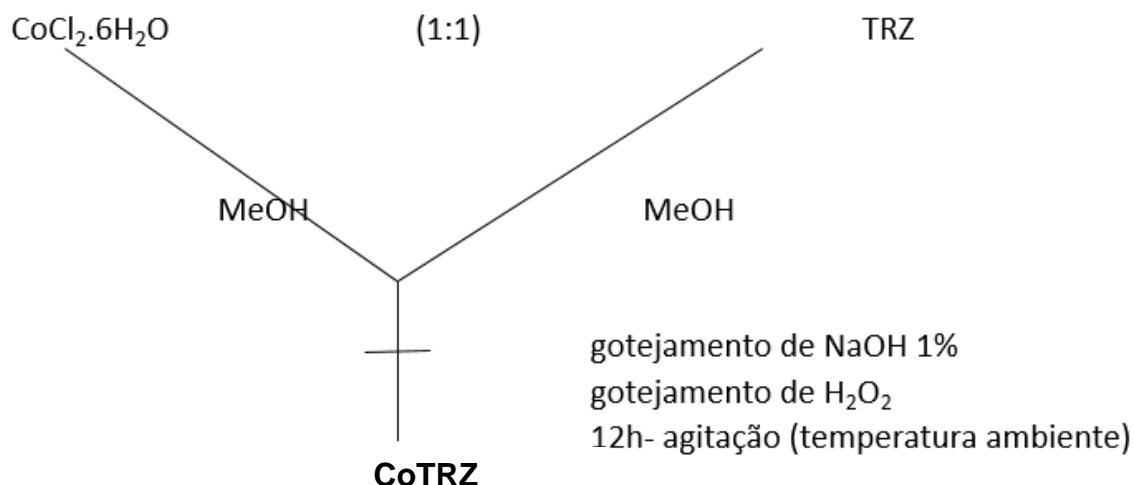


**Figura 11.** Fotografias registradas das soluções etanólicas de TBZ e Fe (III), sal de cloreto, e do complexo FeTBZ formado.

### 3.5 Síntese do composto CoTRZ

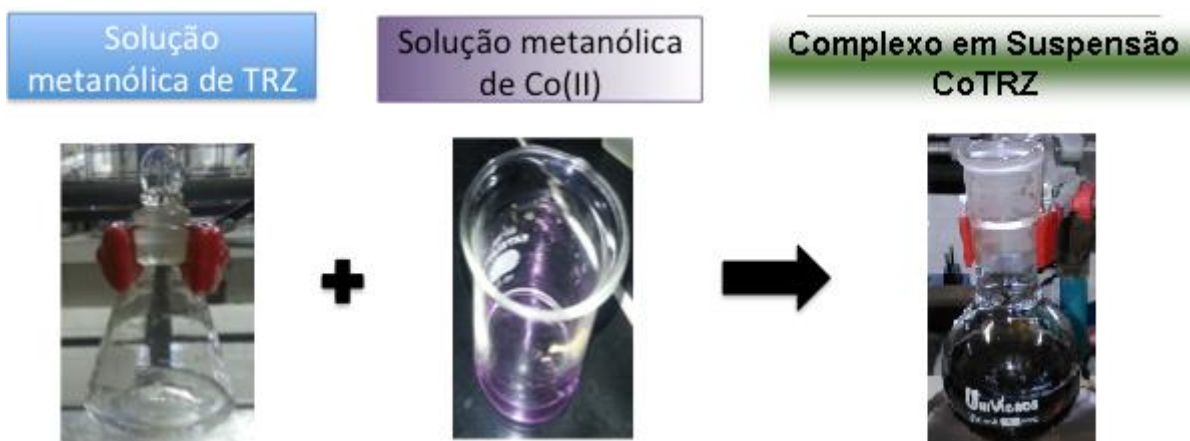
Nesta quarta síntese, foi empregado o  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  como fonte de íons  $\text{Co(II)}$  e o ligante TRZ. Este composto foi previamente (antes da elucidação estrutural) denominado CoTRZ e esta nomenclatura foi utilizada ao longo do texto.

O composto CoTRZ foi sintetizado utilizando a rota sintética esquematizada na **Figura 12**, seguindo os seguintes procedimentos: 40 ml de uma solução metanólica contendo 0,12 g ( $3,06 \cdot 10^{-4}$  mol) do ligante triazinana foi preparada. À esta solução foram adicionadas 10 ml de uma solução metanólica contendo 0,07 g ( $3,06 \cdot 10^{-4}$  mol) de  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Em seguida, foi acrescentada, gota a gota, uma solução de  $\text{NaOH}$   $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  até o pH do meio reacional mudar de 6,5 para 8. Por fim, 2,0 ml de  $\text{H}_2\text{O}_2$  foram gotejados no meio e durante esse último procedimento a solução variou da cor alaranjada para verde musgo. A solução final ficou agitando à temperatura ambiente ( $25^\circ\text{C}$ ) por 12 horas. Ao término, a solução foi rotoevaporada e o material sólido, de cor verde musgo, foi lavado, seco e armazenado. O rendimento estimado foi de 59% baseado na estrutura proposta a ser apresentada no item 4.4.2.



**Figura 12.** Rota reacional para a obtenção do CoTRZ.

A rota reacional esboçada na **Figura 12** foi acompanhada de fotos digitais, que são exibidas na **Figura 13** para ilustrar as mudanças visuais ocorridas nas etapas da reação.



**Figura 13.** Fotografias registradas das soluções metanólicas de TRZ e Co(II), sal de cloreto, e do complexo CoTRZ formado.

### 3.6 Caracterização

Os complexos obtidos foram caracterizados, conforme cada caso através de: espectroscopia no infravermelho ( $4000\text{--}500\text{ cm}^{-1}$ ); espectrometria de massa; análise térmica; análise elementar; Mössbauer; espectroscopia no ultravioleta-visível; e RMN de  $\text{H}^1$ .

O ligante TRZ foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho, espectroscopia no ultravioleta-visível, análise térmica e  $^1\text{H}$  RMN para atuar como padrão na conclusão da coordenação do TRZ aos íons metálicos Fe(III) e Co(III).

O ligante TBZ foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho e análise térmica para atuar como padrão na conclusão da coordenação do TBZ ao íon metálico Fe(III).

### 3.6.1 Espectroscopia no infravermelho

Os ensaios de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, foram realizados nas dependências do Núcleo de Competências em Química do Petróleo (NCQP) da UFES, com o equipamento Spectrum 400 PerkinElmer® pelo método de reflectância total atenuada (ATR) com faixa espectral de  $650\text{ cm}^{-1}$  a  $4000\text{ cm}^{-1}$  e resolução  $1\text{ cm}^{-1}$ .

### 3.6.2 Cálculos teóricos

A geometria otimizada e cálculos foram realizados pelo programa de Gaussian 2009W (G09) , empregando o formalismo de restrição de rotação do B3LYP/LANL2DZ e B3LYP/6.311g híbrido funcional (de três parâmetros de Bec funcional com o LYP21 correlação funcional) para todos os átomos.

### 3.6.3 Espectrometria de massa

Os ensaios de espectrometria de massa, foram realizados nas dependências do NCQP. Os espectros de massa foram obtidos em um espectrômetro de alta resolução (modelo 9,4 T Solarix, Bruker Daltonics, Bremen, Germany), operado em modos de ionização positivo e negativo com *electrospray* ionizante, ESI(+) e ESI(-)-FT-ICR (MS). A aquisição dos espectros de FT-ICR MS foi realizada com poder de resolução de  $m/\Delta m_{50\%} \approx 500000$ , onde  $\Delta m_{50\%}$  é o pico inteiro com  $m.z^{-1}$  400 sendo metade da altura máxima e acurácia de massa  $< 1\text{ ppm}$ , as mesmas foram realizadas nas dependências do NCQP.



### **3.6.4 Análise térmica**

As análises térmicas, termogravimetria (TG) e diferencial (DTA), foram processadas no equipamento de análise termogravimétrica modelo SDT Q600 da TA Instruments®, as mesmas foram realizadas nas dependências do NCQP, nas seguintes condições: aquecimento: 20°C a 1000°C, com razão de aquecimento de 10°C min<sup>-1</sup>, nitrogênio como atmosfera do forno, vazão média de 50 mL min<sup>-1</sup> e em cadinhos de  $\alpha$ -alumina.

### **3.6.5 Análise elementar**

As determinações das porcentagens do teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas em um analisador elementar PerkinElmer CHN modelo 2400 do Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN) em Belo Horizonte-MG e confirmadas as porcentagens do teor de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre no departamento de química da Universidade de São Carlos - UFSCAR, em um analisador elementar Fisions instrument CHNS modelo EA 1108.

### **3.6.6 Espectroscopia de Mössbauer**

Os espectros Mössbauer de <sup>57</sup>Fe foram registrados numa geometria de transmissão, utilizando uma fonte radioativa de <sup>57</sup>Co em matriz de ródio (Rh), sendo a massa da amostra em torno de 10 mg. A calibração do instrumento foi realizada com uma fita metálica contendo ferro metálico ( $\alpha$ -Fe). Os ajustes dos componentes dos espectros Mössbauer foram realizados com o programa Normos Mössbauer Fit Program. Os espectros Mössbauer foram registrados em temperatura de aproximadamente 17 K no Laboratório de Magnetometria e Espectroscopia de Mössbauer (LEMAG) do Departamento de física da UFES.

### **3.6.7 Espectroscopia no ultravioleta-visível**

As medidas de absorção na região do ultravioleta-visível foram realizadas no Laboratório de instrumentação do NCQP, obtidos no espectrofotômetro modelo

Lambda 45, do fabricante Perkin Elmer. As análises foram realizadas utilizando-se cubetas de quartzo de 1 cm de comprimento por 1 cm de largura. Todas as medidas foram efetuadas num intervalo de comprimento de onda de 200 a 700 nm em um ciclo de leitura, com velocidade de varredura de 480 nm min<sup>-1</sup>. As medidas foram realizadas com amostras diluídas em água (branco).

### 3.6.8 <sup>1</sup>H RMN

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram obtidos em um espectrômetro Varian 400 MHz com sonda Broadband 1H/X/D de 5 mm, existente no NCQP. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são reportados em partes por milhão (ppm) referentes ao padrão interno (TMS) ou ao sinal do próprio solvente. Foi utilizado como solvente água deuterada.

## 3.7 Atividade antitumoral

O câncer é um importante problema de saúde pública responsável por mais de 8,2 milhões de óbitos por ano, o que representa 13% de todas as causas de mortes no mundo, para 2016, estima-se a ocorrência de mais de 596 mil casos da doença no país. Estimativas sugerem que até 2032 os números de novos casos chegam a 21,4 milhões.<sup>29</sup>

A busca por novos fármacos tem aumentado com vistas a se encontrar tratamentos mais efetivos e seletivos, ou que visem a descoberta de novas estratégias que impeçam a evolução dessa doença.<sup>30</sup> Com esse intuito, estudos de citotoxicidade dos novos compostos sintetizados foram realizados.

Ensaio de citotoxicidade dos compostos sintetizados foram realizados pelo grupo de pesquisa coordenado pelo professor Dr.º Marcio Fronza do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Vila Velha – UVV.

A atividade citotóxica dos complexos foi avaliada em 4 linhagens de células tumorais: carcinoma hepatocelular humano HepG2 (ATCC® HB 8065™), câncer de mama humana MCF-7 (ATCC® HTB-22), câncer de pâncreas humano MIAPaCa-2 (ATCC® CRL-1420™) e hepatocarcinoma murino Hepa 1c1c7 (ATCC® CRL-

2026™) por dois tipos de ensaios: o primeiro ensaio foi o *screening* seguido pelo ensaio colorimétrico do MTT segundo Mosmann (1983).

O *screening* avalia a citotoxicidade em porcentagem de morte celular e, geralmente, é feito primeiro para determinar qual composto apresenta atividade antitumoral frente às células testadas.

O MTT baseia-se na redução metabólica do brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio] (MTT) no interior da mitocôndria celular pela enzima succinato desidrogenase (NADPH), formando um composto de coloração violácea denominado de formazana, sendo que a quantidade produzida desses cristais é proporcional a quantidade de células vivas.

### **3.7.1 Manutenção das linhagens**

As células da linhagem HepG2, MCF-7, MIAPaCa-2 e HEPA 1 c1c7 foram cultivadas em meio de cultura Dubelcco's Modified Eagle's Medium-DMEM® (Sigma-Aldrich, USA), acrescido dos antibióticos penicilina 100 UI mL<sup>-1</sup> e estreptomicina 0,1 mg mL<sup>-1</sup> e bicarbonato de sódio mantidos em pH 7,2. Posteriormente, o meio foi suplementado com 10% de soro fetal bovino (Cultilab, Brasil). As células foram cultivadas em garrafas próprias para cultivo celular, mantidas a 37° C em atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub> até que a monocamada celular estivesse confluenta. Posteriormente, as células foram lavadas com 5 mL de solução tampão fosfato pH 7,4, estéril e desagregadas das garrafas com 1,5 ml de tripsina 0,25% (Sigma-Aldrich, USA). Após o desprendimento do tapete celular, as células foram homogeneizadas com 8,5 mL de meio de cultura acrescido de 10 % de soro fetal bovino para inativação da ação da tripsina e dissolução de possíveis grumos celulares. A suspensão celular obtida foi então contada usando azul de tripano para verificar a viabilidade celular. Após contagem na câmara de Neubauer e avaliação da viabilidade, a suspensão celular foi transferida para novas garrafas e/ou placas de 96 poços para a manutenção da linhagem em cultivo e/ou realização dos testes.

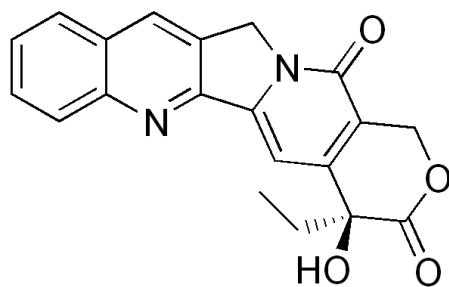
### 3.7.2 Ensaio *screening*

O estudo usando como modelo culturas de células neoplásicas apresenta vantagens que o torna essencial para o estudo da atividade no tratamento de câncer, entre elas destacam-se: condições controladas para o estudo do comportamento das células, teste com amostras em concentração conhecida, no *screening* de drogas onde se fazem muitas replicatas e se testam inúmeros compostos. A cultura de células é menos custosa economicamente que os testes *in vivo*, além de reduzir o uso de animais nestes ensaios. Além disso, outro fator positivo para esse teste é o fato de ser muito utilizado como método alternativo aos testes farmacológicos em órgãos isolados.

Os experimentos de *screening* utilizou uma suspensão de  $7 \times 10^4$  células mL<sup>-1</sup> da células MIAPaCa-2 e HEPA 1 c1c7. As células foram cultivadas em placas de 96 poços e, após 24 horas de cultivo, foram expostas às concentrações de 1, 10 e 100 UI mL<sup>-1</sup> das amostras diluídas no próprio meio de cultura, as mesmas células também foram expostas ao controle positivo, a camptotecina (CPT), na concentração de 10 UI mL<sup>-1</sup>. A seguir as placas foram incubadas por exatamente 24 horas a 37° C em atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub>. Após incubação, foi feita a leitura da absorbância (595 nm) das placas empregando o leitor de microplacas (SpectraMax 190 Microplate Reader, Molecular Devices, Califórnia, USA). A viabilidade celular foi determinada por comparação dos valores de absorbância obtidos para as células tratadas com células não tratadas e o resultado expresso em porcentagem de morte.

#### 3.7.2.1 Camptotecina

A camptotecina (**Figura 14**) é um alcalóide citotóxico encontrado na casca da *Camptotheca acuminata*, uma árvore nativa da China. É um composto inibidor da ação da enzima ADN topoisomerase I, e atua enrolando-se ao complexo formado com esta enzima, induzindo então a apoptose. Esta substância é utilizada como fármaco anticancerígeno e, a partir desta foi possível obter derivados menos tóxicos como a topotecina.<sup>30</sup>



**Figura 14.** Fórmula estrutural da camptotecina.

Por fim, a camptotecina é uma substância altamente hidrofóbica que inviabiliza a sua administração pela via intravenosa na forma de perfusão. Além disso, este fármaco apresenta uma elevada instabilidade em pH fisiológico, decorrente da abertura do anel lactônico e formação de sua forma carboxilada menos ativa. Além das citadas, outras características inviabilizaram o uso da mesma, que foram os diversos efeitos colaterais causados pelo fármaco.<sup>30</sup>

### 3.7.3 Ensaio MTT

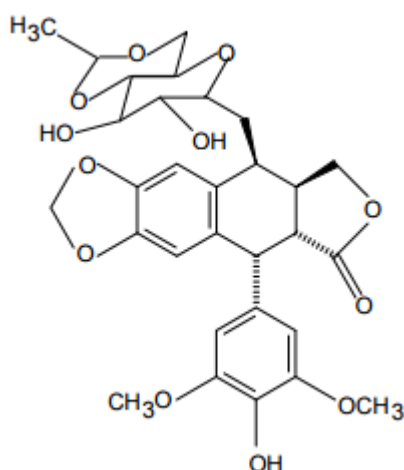
O ensaio MTT é um ensaio de proliferação celular que quantifica a habilidade das células viáveis de causarem a redução metabólica do brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio] no interior da mitocôndria celular pela enzima mitocondrial NADPH, identificando assim uma das formas com que a célula sofre apoptose.

Para os experimentos do MTT foi utilizada uma suspensão de  $7 \times 10^4$  células  $\text{mL}^{-1}$ . As células foram cultivadas em placas de 96 poços, e após 24 horas de cultivo, foram expostas a diferentes concentrações das amostras dos compostos sintetizados diluídas no próprio meio de cultura. A seguir as placas foram incubadas por exatamente 24 horas a  $37^\circ \text{C}$  em atmosfera de 5% de  $\text{CO}_2$ . Após incubação, o conteúdo de cada poço foi removido, e 100 UI  $\text{mL}^{-1}$  de MTT (1 mg/mL) foram adicionados, seguido de incubação por 2 horas para metabolização mitocondrial pelas células vivas do MTT. A seguir, o excesso de MTT foi removido e os cristais de formazana dissolvidos com 100 UI  $\text{mL}^{-1}$  de Dimetilsulfóxido (DMSO). A leitura da absorbância (595 nm) das placas foi feito em leitor de microplacas (SpectraMax 190 Microplate Reader, Molecular Devices, Califórnia, USA). A viabilidade celular neste caso foi determinada por comparação dos valores de absorbância obtidos para as

células tratadas com células não tratadas e o resultado expresso em porcentagem de morte e como IC<sub>50</sub> (concentração necessária para causar a morte de 50% das células) com o auxílio de regressão linear. Etoposídeo foi usado como controle positivo.

### 3.7.3.1 Etoposídeo

O etoposídeo (**Figura 15**) é um antitumoral da família das podofilotoxina, apresenta atividade clínica em vários tumores avançados, e amplamente utilizado por apresentar efeitos colaterais menos acentuados, uma vez que este consegue diferenciar células cancerígenas de células normais.<sup>30</sup>



**Figura 15.** Fórmula estrutural do etoposídeo.

Esse anticancerígeno age da seguinte forma: O DNA possui uma tensão causada durante a replicação, transcrição e remodelagem da cromatina. A enzima DNA topoisomerase II (TOP2) induz a quebra das duas fitas do DNA, reduzindo a sua tensão torcional provocada pela replicação e condensação dos cromossomos nos núcleos durante a divisão da célula. Essa quebra é momentânea e o reparo do DNA é feito pela mesma TOP2. O etoposídeo age nessa função de religação da TOP2, bloqueando essa enzima. Como já dito, o etoposídeo de forma específica consegue diferenciar células cancerígenas de células normais devido às duas formas da TOP2,  $\alpha$  e  $\beta$ , que são muito similares, serem geneticamente distintas. O resultado culmina na morte celular por apoptose.<sup>30</sup>

Desse modo, o etoposídeo foi utilizado nos testes *in vitro* como controle positivo.

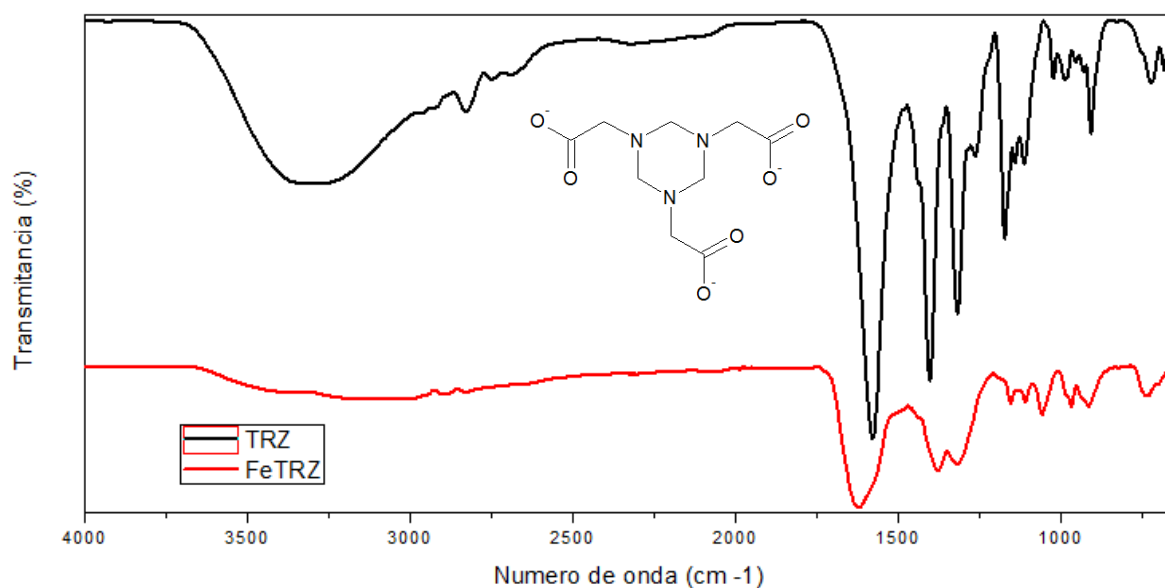
## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os complexos de Fe(III) e Co(III) com os ligante TRZ e TBZ sintetizados como descrito no item 3 foram caracterizados por diversas técnicas e os resultados obtidos são apresentados nesta seção. O ligante também foi caracterizado para atuar como padrão para as análises.

### 4.1 Caracterizações do complexo FeTRZ

#### 4.1.1 Espectroscopia no infravermelho

A **Figura 16** apresenta o espectro no infravermelho com as transições vibracionais do ligante TRZ e do complexo FeTRZ. Esta técnica foi realizada com o intuito de observar os sítios de coordenação do ligante TRZ ao átomo de ferro.



**Figura 16.** Espectro no infravermelho do ligante TRZ (preto) e do complexo FeTRZ (vermelho).

As principais bandas das transições eletrônicas vibracionais presentes nos espectros da **Figura 16** estão resumidas e atribuídas na **Tabela 2**.



**Tabela 2.** Principais bandas e suas respectivas atribuições para os compostos TRZ e FeTRZ <sup>31-34</sup>

Grupo	TRZ (cm <sup>-1</sup> )	FeTRZ (cm <sup>-1</sup> )
$\nu$ C-H	2935, 2827	2945, 2891
$\nu_{as}$ COO <sup>-</sup>	1578	1621
$\nu_s$ COO <sup>-</sup>	1401	1376
$\nu_s$ (Anel Triazinano)	1171, 1140, 1111	1153, 1107, 1056
$\delta$ CH <sub>2</sub>	1316	1313
$\nu$ C-N	1263	1265

Analisando a **Tabela 2**, percebe-se que o complexo possui as principais bandas do composto TRZ com deslocamento, evidenciando a complexação do ligante ao cátion Fe<sup>3+</sup>.

Analisando a **Tabela 2**, percebe-se que o complexo possui as principais bandas do ligante TRZ com deslocamento, evidenciando a complexação do ligante ao cátion Fe<sup>3+</sup>. As bandas associadas ao grupo carboxilato (COO<sup>-</sup>), foram consideravelmente modificadas, devido a uma expressiva alteração nos valores das bandas de estiramento simétrico e assimétrico ( $\nu_s$  e  $\nu_{as}$ , respectivamente).  $\nu_{as}$  COO<sup>-</sup> em 1578 cm<sup>-1</sup> e  $\nu_s$  COO<sup>-</sup> em 1401 cm<sup>-1</sup> no ligante livre foram deslocadas para 1621 cm<sup>-1</sup> e para 1376 cm<sup>-1</sup> após a formação do complexo. Tais deslocamentos sugerem uma coordenação do TRZ ao íon Fe(III) por este grupo carboxilato da seguinte maneira: os estiramentos não se alteram de forma similar, uma vez que  $\nu_{as}$  COO<sup>-</sup> e  $\nu_s$  COO<sup>-</sup> deslocam para maior e menor valores de número de onda, respectivamente. Assim, concluímos que a equivalência das ligações no híbrido de ressonância COO<sup>-</sup> é perdida, indicando uma coordenação monodentada via carboxilato.

O segundo ponto de coordenação do ligante TRZ aos íons Fe (III) ocorre nos átomos de nitrogênio do anel triazinano. Essa complexação é evidenciada pelo deslocamento das bandas referentes à respiração do anel, estas variaram, respectivamente, de 1171, 1140, 1111 cm<sup>-1</sup> no ligante livre para 1153, 1107, 1056 cm<sup>-1</sup> no ligante coordenado.<sup>31-34</sup>

O cátion Fe (III) é classificado por Pearson com um ácido duro e assim possui boa afinidade com os átomos de oxigênio (bases duras) do grupo carboxilato. A coordenação via nitrogênio não é favorecida pela teoria de Pearson. Entretanto, a

formação de um quelato apresenta um efeito entrópico maior que a coordenação de um segundo ligante.<sup>13</sup>

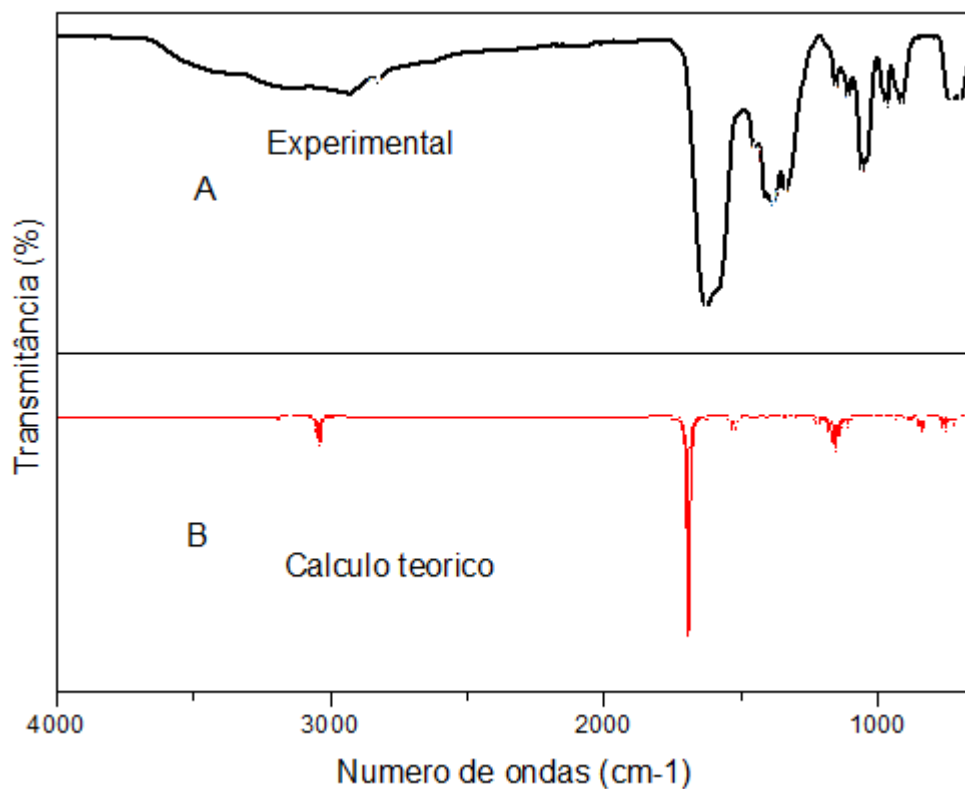
A tripla carga positiva no íon metálico versus a carga monoaniônica de cada grupo carboxílico, provocaria, um maior grau de interação intermolecular para manter o balanço de carga. Dessa maneira, pode-se verificar o efeito da complexação de forma mais acentuada através da observação das bandas referentes ao estiramento COO<sup>-</sup>, sendo possível verificar mudanças expressivas quanto ao número das bandas presentes nos espectros do complexo quando comparados com o espectro do ligante.<sup>10-12,29</sup>

#### 4.1.2 Cálculos teóricos

Com o avanço da era digital tornou-se possível efetuar cálculos complexos através de recursos computacionais. Tais cálculos estão baseados na aplicação de modelos moleculares para a obtenção de soluções matemáticas, as quais fornecem dados ou parâmetros físico-químicos que possibilitam uma interpretação química dos processos. Assim, pode-se prever várias características de processos sintéticos e dos complexos envolvidos, muitas vezes com alto grau de complexidade.<sup>20</sup>

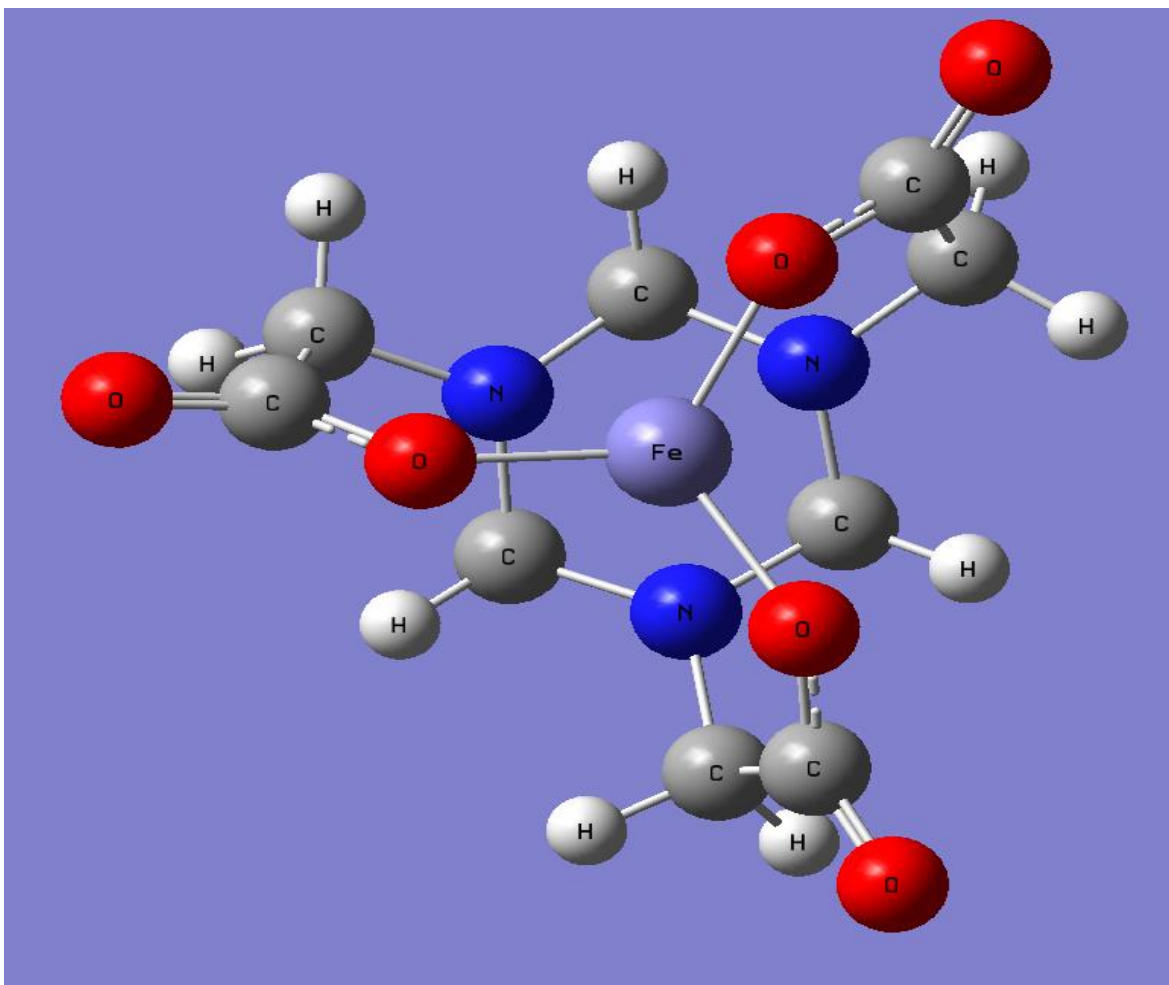
Visando complementar a caracterização do complexo FeTRZ, foram obtidos resultados teóricos, que têm por finalidade dar suporte aos resultados e conclusões desse trabalho, auxiliando na confirmação da obtenção e da estrutura do composto sintetizado.

Para esses cálculos teóricos foi utilizada a proporção metal ligante 1:1 e os espectros no infravermelho do complexo FeTRZ experimental, já apresentado na **Figura 16** e reapresentado na **Figura 17A** para melhor comparação, e teórico (**Figura 17B**) foram comparados. Pode-se observar que há certa similaridade nas transições vibracionais presentes nos dois espectros, reforçando ocorrência da formação do complexo FeTRZ.



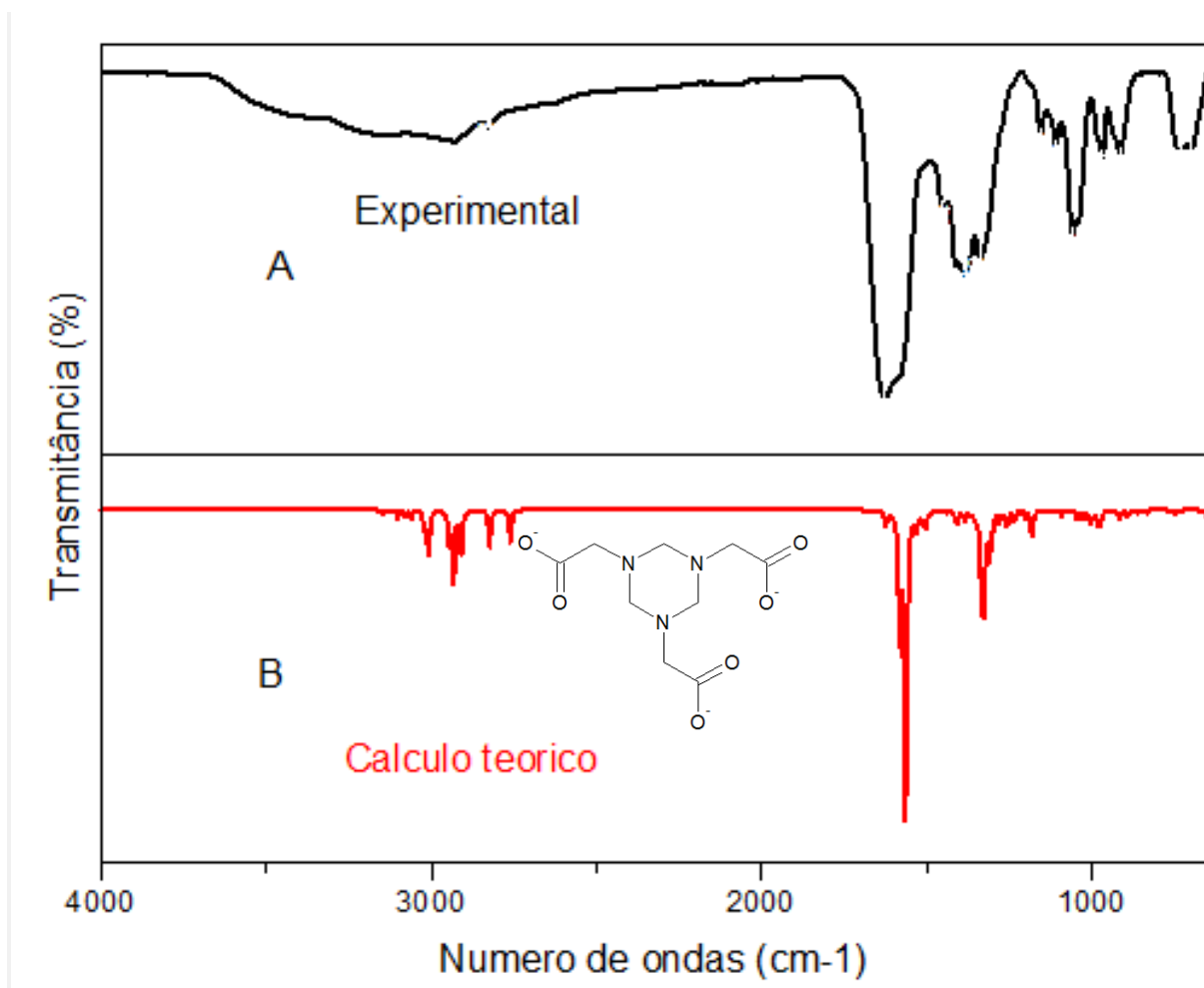
**Figura 17.** Espectros no infravermelho do complexo FeTRZ (A) experimental e (B) obtido pelo cálculo teórico proporção 1:1 (B).

Nos espectros das **Figuras 17 A e B**, apresentam uma banda intensa na região relativa ao grupo  $\text{COO}^-$  em  $1621 \text{ cm}^{-1}$ . Através desses cálculos teóricos determinou-se uma estrutura provável apresentada na **Figura 18**.



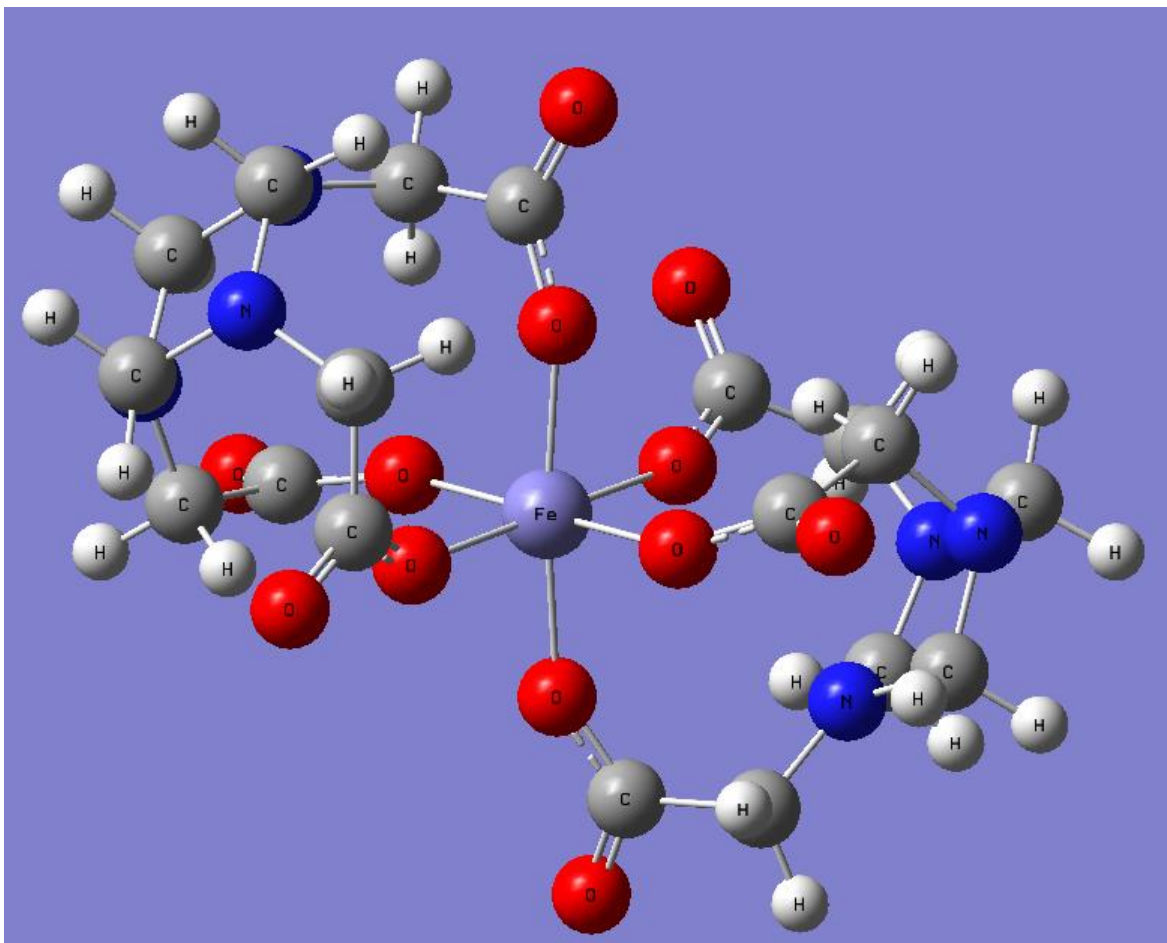
**Figura 18.** Estrutura provável do complexo FeTRZ na proporção 1:1 metal:ligante.

Novos cálculos teóricos alterando a proporção metal:ligante para 1:2 foram feitos visando encontrar a estrutura mais provável para o complexo FeTRZ, estes cálculos indicaram que o produto da reação 1:2 metal:ligante é mais estável que o da proporção 1:1. Novamente, o espectro de infravermelho do produto FeTRZ é reapresentado na **Figura 19A** para melhor interpretação dos dados e o infravermelho teórico da proporção 1:2 é apresentado na **Figura 19B**. Nos infravermelhos apresentado nas **Figura 19A e 19B** a diminuição do estiramento  $\text{COO}^-$  é mais pronunciado indicando uma forte coordenação do metal, encontrando-se com um número de onda mais próximo do experimental. Além disso, as demais bandas possuem características que podem ser correlacionadas com o produto sintetizado.



**Figura 19.** Espectros no infravermelho do complexo FeTRZ (A) experimental e (B) obtido pelo cálculo teórico proporção 1:2.

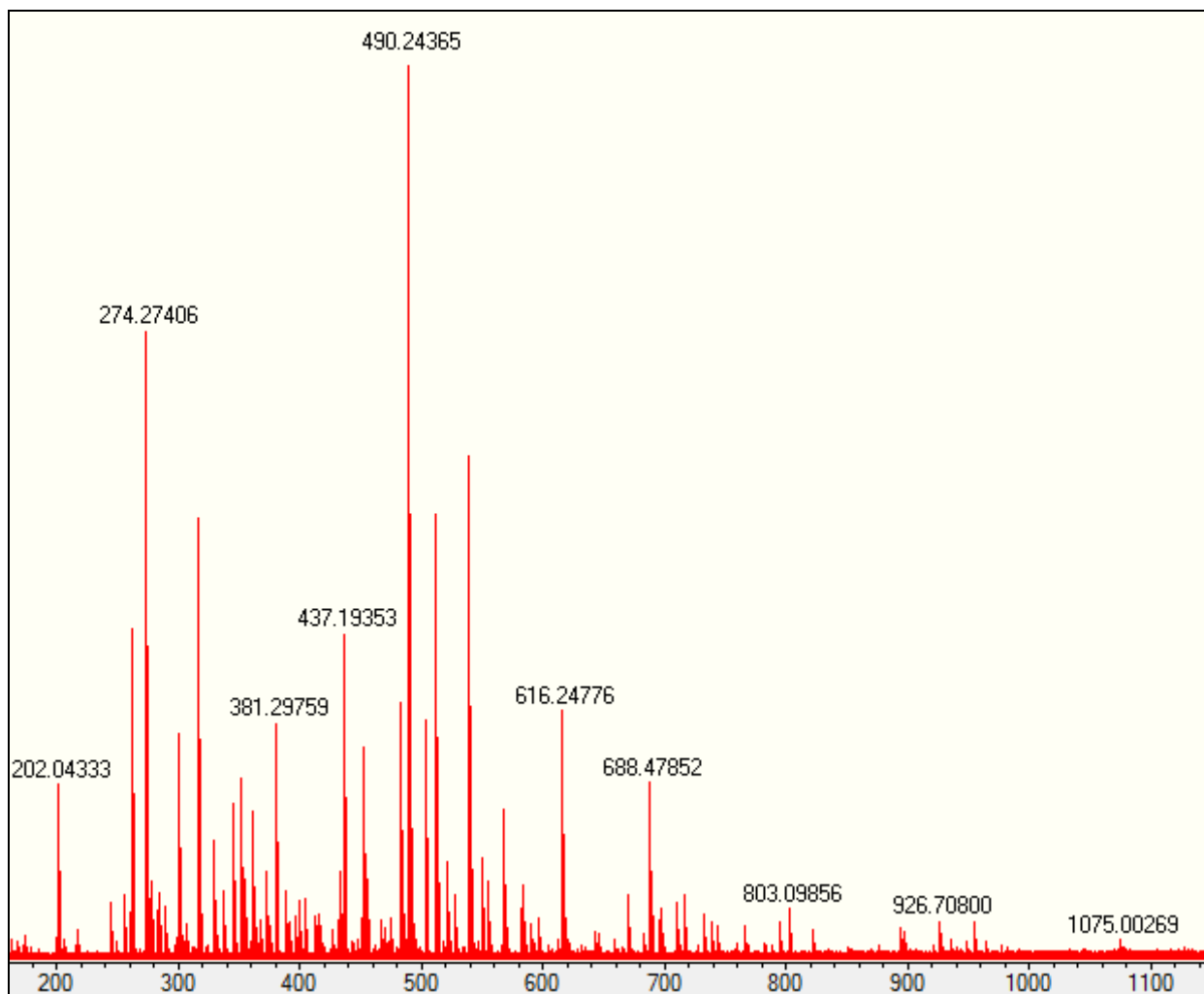
Através desses cálculos computacionais podemos propor que complexos do metal Fe (III) com ligante triazinana são mais estáveis na proporção 1:2 metal:ligante do que na proporção 1:1, o que nos leva a propor a fórmula estrutural evidenciada na **Figura 20.**



**Figura 20.** Estrutura provável do complexo FeTRZ na proporção 1:2 metal:ligante.

### 4.1.3 Espectrometria de massa

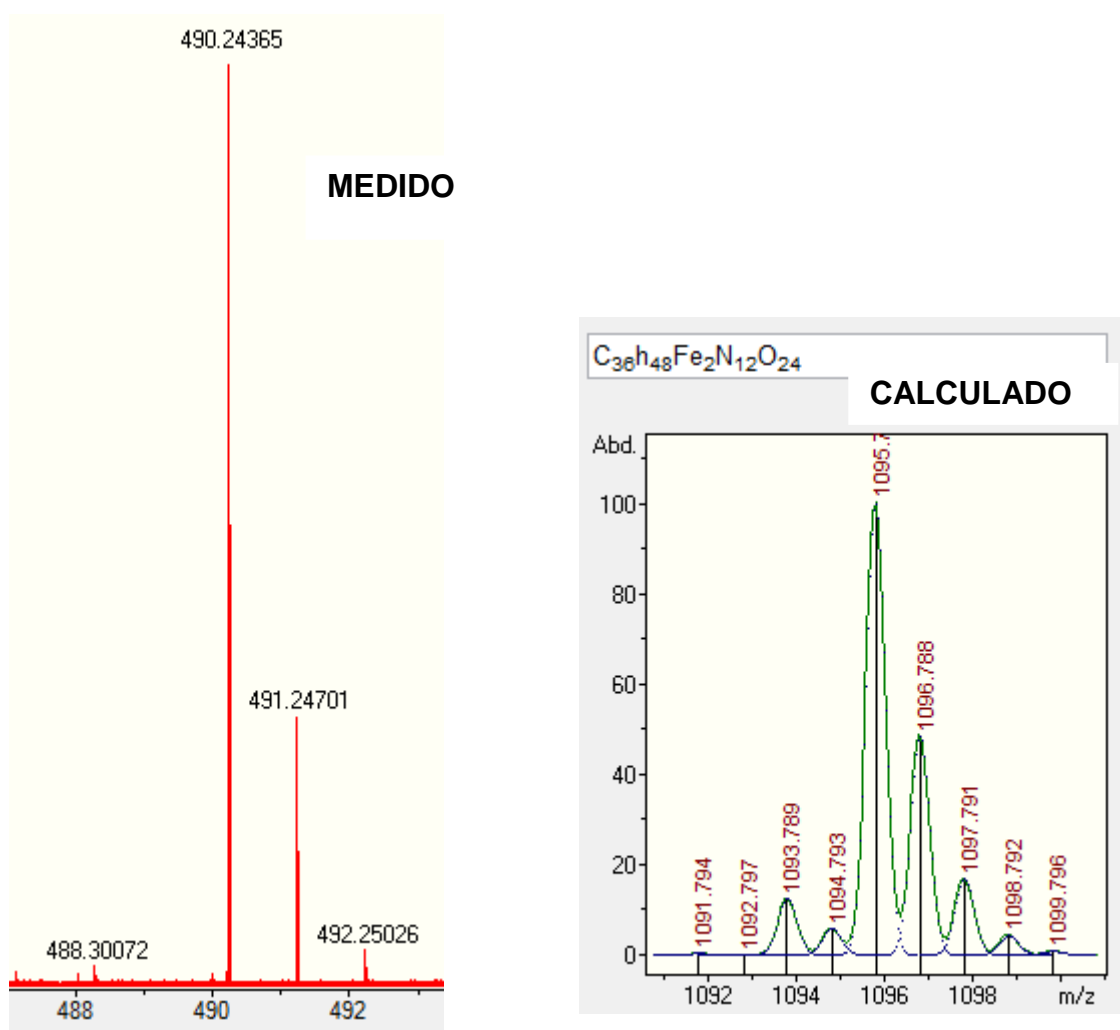
O espectro de massas para o composto FeTRZ (**Figura 21**) foi obtido pelo método de ionização *electrospray* no modo positivo [ESI (+)]. A presença de vários sinais no espectro indica a dissociação de várias ligações na parte orgânica, levando a formação de fragmentos menores.



**Figura 21.** ESI (+) referente ao composto FeTRZ.

Essa fragmentação ocorre, pois, como há presença de um campo elétrico, os íons são acelerados provocando a colisão entre estes e as moléculas do gás secante.<sup>35</sup> Assim, um processo de rearranjo intramolecular, perda de moléculas do solvente ou fragmentação podem ocorrer caso, por exemplo, um íon solvatado entrar na região que contém íons formados no "*electrospray*" e o gás secante (nitrogênio).<sup>35</sup> Este fato pode explicar a presença de vários sinais na análise sendo, portanto, condizente com espectros referentes à compostos onde houve a ruptura de moléculas orgânicas.<sup>35</sup> Chakraborty e Mohanta ao caracterizarem um complexo metálico de Co(III) também observaram a presença de vários picos no espectro de massas, que também foi feito por ESI, atribuindo aos mesmos a fragmentações do composto.<sup>36</sup> Essa fragmentação também foi observada para compostos metálicos de ferro(III).<sup>37</sup>

A presença de dois íons de Fe (III) no complexo contribuiu para a identificação dos sinais, visto que o metal gera um padrão isotópico característico para o composto. Conforme a **Figura 22**, o perfil homólogo experimental do íon de  $m/z$  490,24365, bem próximo do perfil calculado pelo *software* Analyst, corroboram com a estrutura esperada proposta no item 4.1.4.



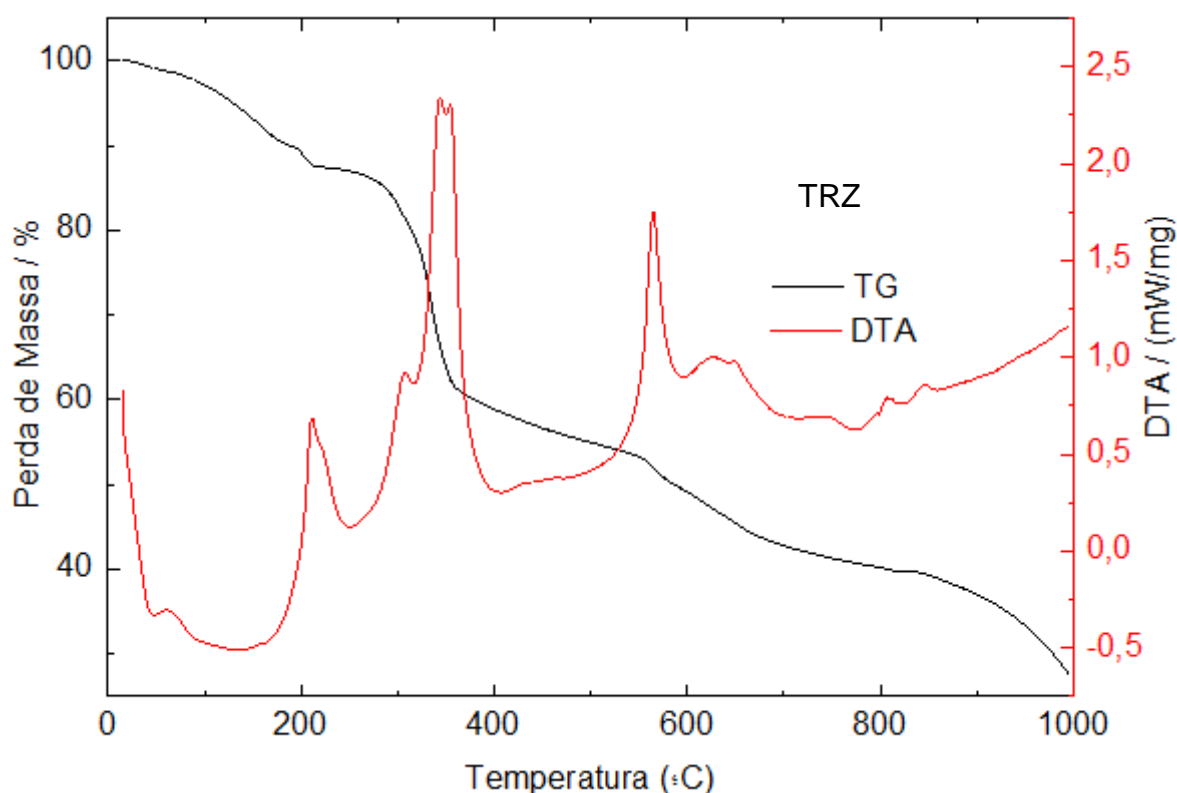
**Figura 22.** Perfil isotópico experimental e calculado do íon  $(C_{34}H_{44}Fe_2N_{12}O_{24})^{6+}$ .

O perfil isotópico do marcador é bastante característica devido, principalmente, à presença de íon Fe (III), e se aproxima do padrão teórico calculado pelo *software* Analyst.



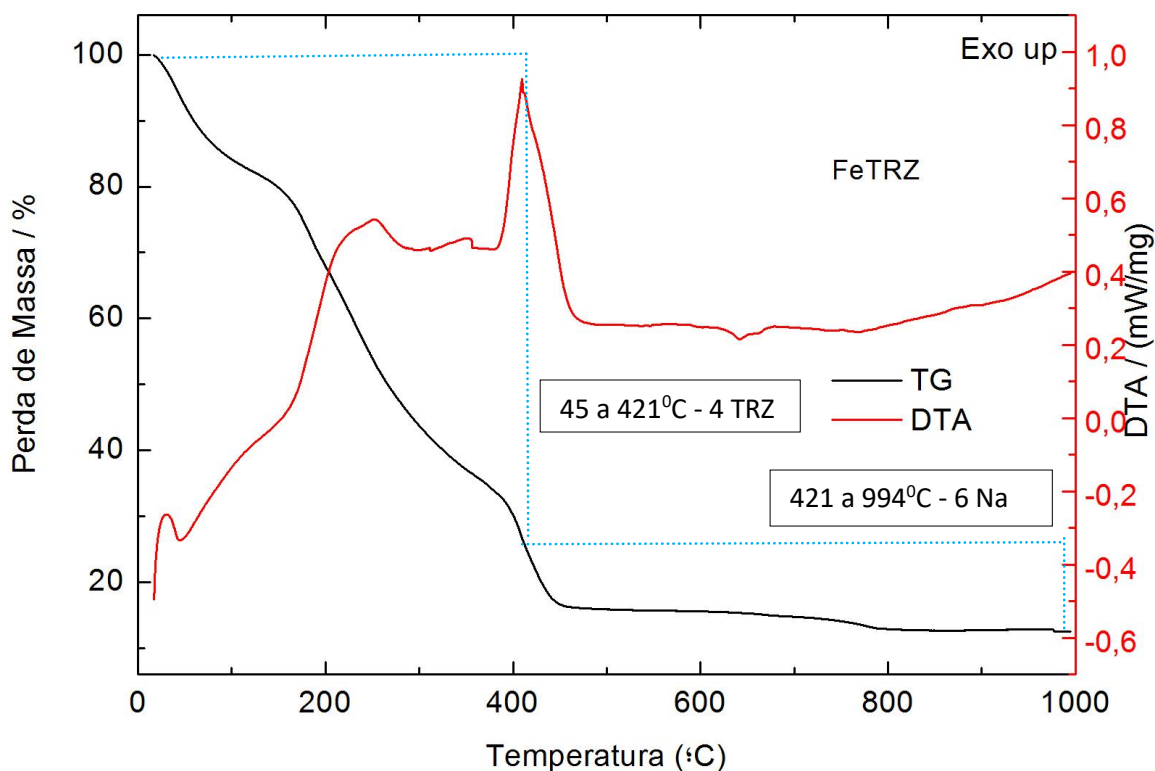
#### 4.1.4 Análise térmica

A decomposição térmica do ligante TRZ sob atmosfera de ar sintético foi analisada e está representada pela **Figura 23**. Observou-se que a decomposição térmica do ligante ocorreu em três etapas, fato observado também pela curva de DTA, esta revela três fortes eventos exotérmicos em 210°C, 350°C e 560°C referente a queima do ligante. Não foi observado resíduo de decomposição revelando a perda total da massa do composto.



**Figura 23.** Curvas de TG/DTA do ligante TRZ registradas sob fluxo de nitrogênio.

A decomposição térmica, em atmosfera de nitrogênio, do complexo metálico FeTRZ é apresentada na **Figura 24**.



**Figura 24.** Curvas de TG/DTA do composto FeTRZ registradas sob fluxo de nitrogênio.

A curva de decomposição térmica apresentada na **Figura 24** referente a decomposição do composto FeTRZ apresentou uma perda de 77,20% (valor experimental) que ocorreu de 45 a 421°C, referente saída das quatro moléculas do ligante presente no complexo (valor teórico: 76,79%). A perda a partir de 421 até 994°C de 10,28 % de valor experimental (valor teórico: 10,76%) foi atribuída a seis átomos de sódio presente no composto como contra íon. O resíduo calculado experimentalmente dessa decomposição foi de 12,52% e foi atribuído ao Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. O valor teórico de resíduo esperado levando-se em conta a estrutura proposta (**item 4.1.5**) é de 12,45%

#### 4.1.5 Análise elementar

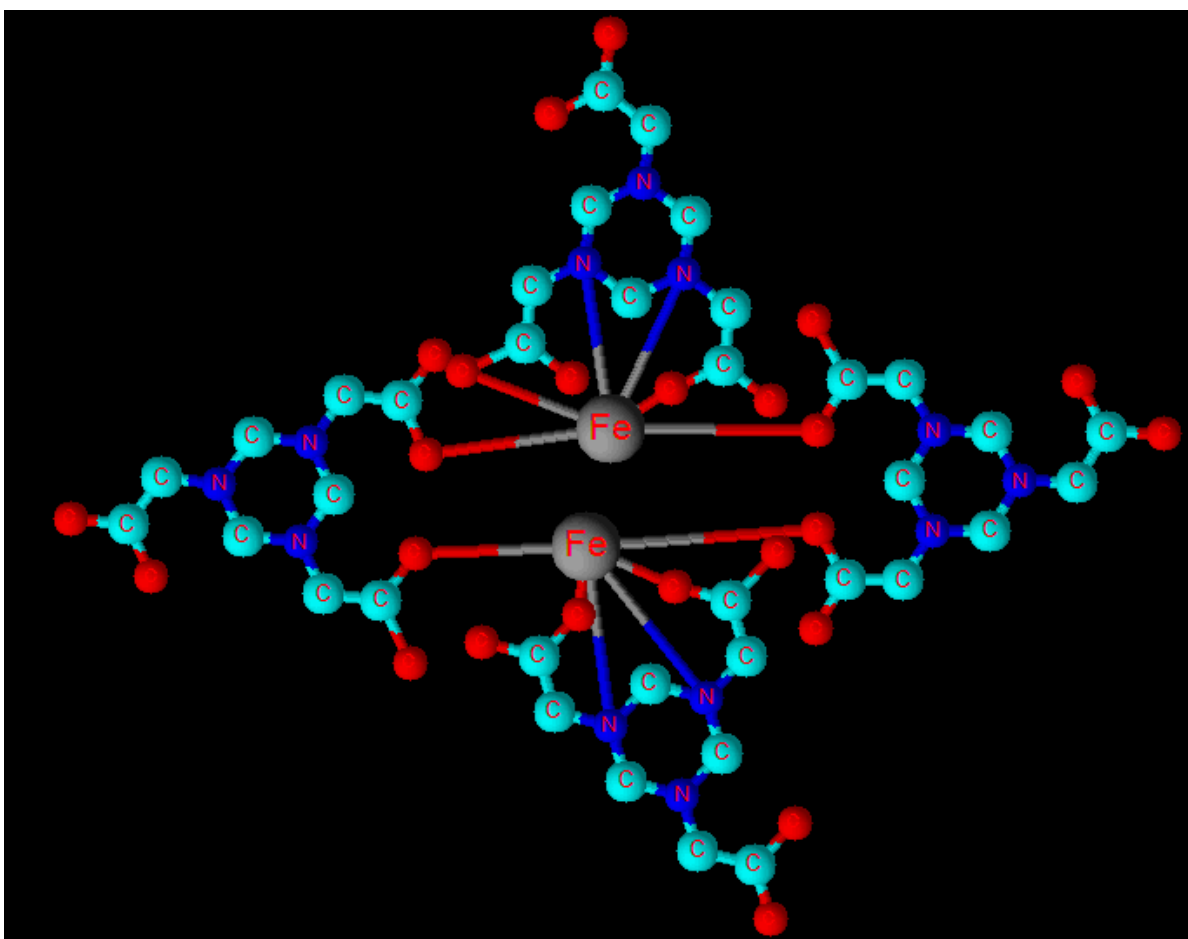
A determinação das porcentagens de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio para o complexo FeTRZ está apresentada na **Tabela 3**. Esta análise confirmou a estrutura proposta na **Figura 25** com o incremento de 26 moléculas de água e uma de NaCl. Esse acréscimo de moléculas de água é decorrente do caráter altamente

higroscópico do complexo formado, aliado ao tempo de espera para a realização da análise.

**Tabela 3.** Dados de análise elementar para o composto sintetizado

	%C		%H		%N	
	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.
<b>Fe-TRZ</b>	23,55	24,35	4,35	5,77	10,53	10,02

Esta análise nos levou a propor a estrutura do complexo e esta foi representada na **Figura 25**. A massa molar desta estrutura é  $1282,4642 \text{ g mol}^{-1}$  e fórmula  $\text{Na}_6[\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{Fe}_2\text{N}_{12}\text{O}_{24}]$ , ou simplificada  $\text{Na}_6(\text{Fe}_2\text{TRZ}_4)$ .



**Figura 25.** Estrutura do  $\text{Fe}_2\text{TRZ}_4$  proposta após o estudo dos dados de infravermelho, análise térmica e análise elementar.

A estrutura proposta apresenta dois centros metálicos ligados a quatro ligantes. As coordenações via carboxilato ocorrem de forma monodentada, como

indicado pela análise de infravermelho. As coordenações via nitrogênio triazinano levam a formação de anéis de 5 e 4 membros. Neste último caso, formação de um anel tensionado é favorecida por efeito entrópico. Essa estrutura proposta corrobora com a análise térmica proposta nesse item.

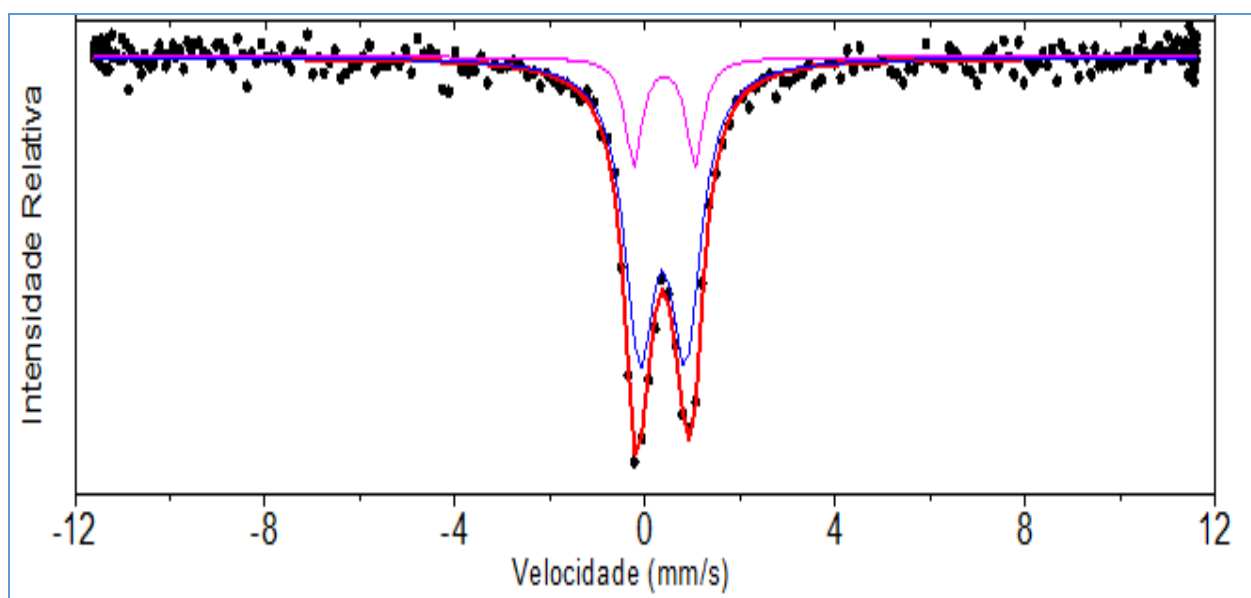
As porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio proposta na análise elementar corroboram com a estrutura proposta na análise térmica.

#### 4.1.6 Espectroscopia de Mössbauer

As informações locais a respeito da vizinhança dos núcleos de ferro foram obtidas a partir da espectroscopia Mössbauer. Essa análise foi útil na caracterização do composto de ferro, visto que dela foram extraídas informações relevantes sobre a ligação química e estrutura molecular, o que estabeleceu os laços necessários entre as técnicas estruturais e químicas para compor a caracterização final da amostra.<sup>37-</sup>

43

O espectro da amostra (**Figura 26**) exhibe um dubleto, perfil típico de óxidos de ferro III em estados paramagnéticos de *spin alto*.<sup>37-42</sup>



**Figura 26.** Espectro de Mössbauer do FeTRZ.

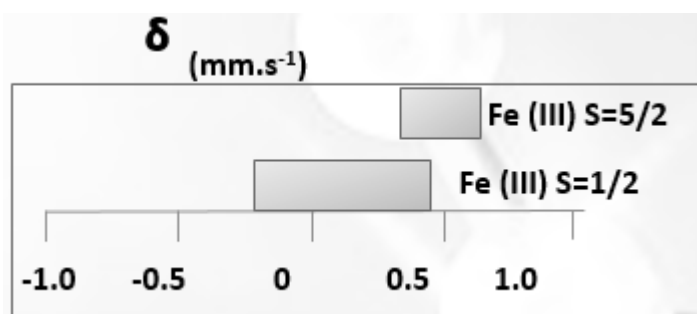
O espectro apresentou parâmetros hiperfinos que foram reunidos na **Tabela 4**, através do cálculo destes parâmetros foram encontrados os deslocamentos isoméricos que determinam sobre a blindagem dos elétrons s pelos elétrons d.<sup>37-42</sup>

Os valores apresentados correspondem a um composto com perfil de spin alto, conforme abordado na **Figura 27**.

**Tabela 4.** Parâmetros hiperfinos obtidos dos ajustes do espectro de Mössbauer para a amostra de ferro (III) a uma temperatura de 17k.  $\delta$ = deslocamento isomérico; DQ= desdobramento quadrupolar; AR= área relativa de absorção Mössbauer <sup>37-42</sup>

	$\delta$ (mm s <sup>-1</sup> )	DQ (mm s <sup>-1</sup> )	AR (%)	W (mm s <sup>-1</sup> )
<b>Sítio A</b>	0,594	0,97	82	0,77
<b>Sítio B</b>	0,624	1,29	18	0,41

Os dados apresentados na **Figura 27** mostram que um deslocamento isomérico maior que 0,5 estes valores correspondem ao ferro 5/2, caracterizando-o spin alto, como foi apresentado na figura. <sup>42</sup>



**Figura 27.** Faixas de deslocamentos isomérico para complexos de Fe(III).<sup>42</sup>

A presença do dubleto no espectro Mössbauer caracterizou a presença de ferro com mesmo estado de oxidação e com núcleos diferentes ao seu redor, efeito conhecido como efeito Karyagin-Goldanskii, este é reflexo dos diferentes comprimentos de ligação Fe-O (fato também que evidencia a complexação ao ligante triazinana). Estes comprimentos diferentes são provocados pelo desvio da simetria do octaedro causado pelas ligações químicas do átomo de ferro com ligações diferentes, e a presença de sítios diferentes também é justificado pelo desdobramento quadrupolar em valores diferentes. A largura da linha (W) mede indiretamente a ordem em torno dos átomos de ferro. <sup>37-42</sup>

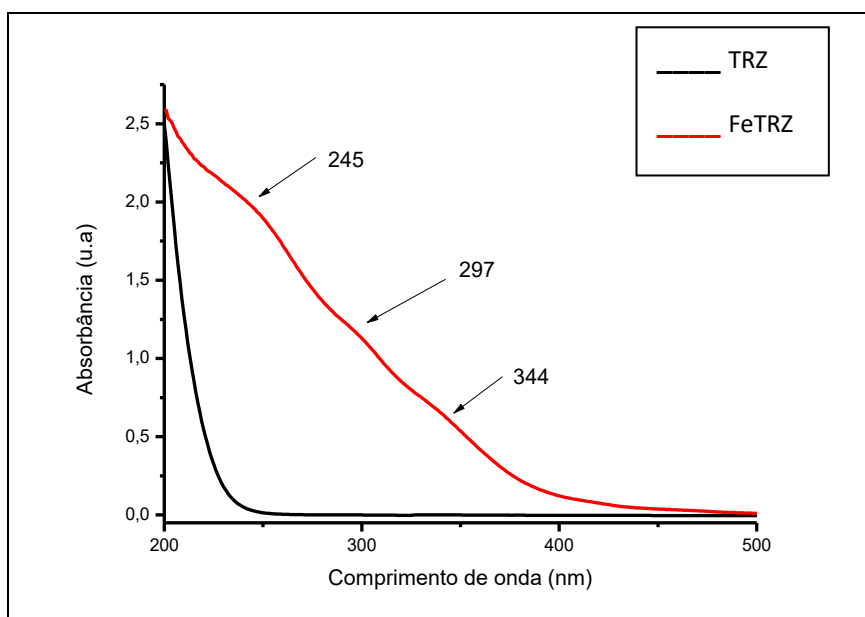
Os valores dos sítios após a sua transcrição para os valores em Ródio (Rh) indicam que não há presença do metal puro no composto como impureza, visto que o valor do deslocamento isomérico ( $\delta$ ) do FeCl<sub>3</sub> nessas condições é de 0,461 mm.s<sup>-1</sup>, o que pode determina a possibilidade da diferença desses dois sítios está na

presença de dois núcleos diferentes.<sup>42</sup> A diferença desses sítios pode ser marcado pelo modo de coordenação, seus valores de deslocamento químico indicam modo de coordenação por oxigênio e nitrogênio no sítio A e por oxigênio no sítio B.<sup>42</sup>

#### 4.1.7 Espectroscopia no ultravioleta-visível

O ligante TRZ apresenta baixa conjugação, ou seja, poucas hibridizações  $sp^2$  e pouca deslocalização de elétrons  $\pi$ , e por isso, existe grande separação dos níveis energéticos, apresentando bandas de absorção em menores comprimento de ondas (abaixo do ultravioleta).<sup>33</sup>

Os espectros do ligante e do complexo FeTRZ foram registrados, analisados e são apresentados na **Figura 28**.



**Figura 28.** Espectros de absorção eletrônica na região do ultravioleta-visível do ligante TRZ (preto) e do complexo FeTRZ (vermelho).

Dada a baixa conjugação do ligante, não foram observadas bandas intraligante na região de energia pertinente a esta técnica. Assim, as bandas existentes no espectro do complexo, a saber 245, 297 provavelmente são referentes a transições do tipo transferência de carga (TC).<sup>33</sup> Comparando-se com a literatura a transição  $d-d$  do Fe(III) ocorreu em 344 nm. Assim, o surgimento de novas bandas

características de transferência de carga e transições *d-d* sugerem a formação do complexo.<sup>33</sup>

#### 4.1.8 Espectros de RMN de <sup>1</sup>H

A espectroscopia de RMN <sup>1</sup>H também foi uma ferramenta bastante útil para a caracterização do ligante e do complexo sintetizado. Os deslocamentos químicos e a integração dos sinais observados no espectro RMN de <sup>1</sup>H permitiram determinar o número de hidrogênios presentes no ligante (**Figura 29**), bem como distingui-lo do complexo FeTRZ formado (**Figura 30**).

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H do ligante TRZ e do complexo FeTRZ encontram-se nas **Figuras 29 e 30** respectivamente. Analisando o espectro do complexo, percebe-se o aparecimento dos sinais do ligante com significativos deslocamentos. Essa observação indica uma alteração nos ambientes químicos dos hidrogênios, confirmando a complexação. O sinal ocorrente em 3,04 ppm no espectro do ligante se desloca para um valor de 2,09 ppm no espectro do complexo.<sup>33,34</sup> Uma vez que estes hidrogênios pertencem ao anel triazinano, confirma-se a coordenação via nitrogênio do anel.<sup>34</sup> Por fim, percebe que os hidrogênios próximos a carboxila sofrem um deslocamento de 3,33 ppm para 3,41 ppm. Este resultado confirma uma coordenação via carboxilato.<sup>33,34</sup>

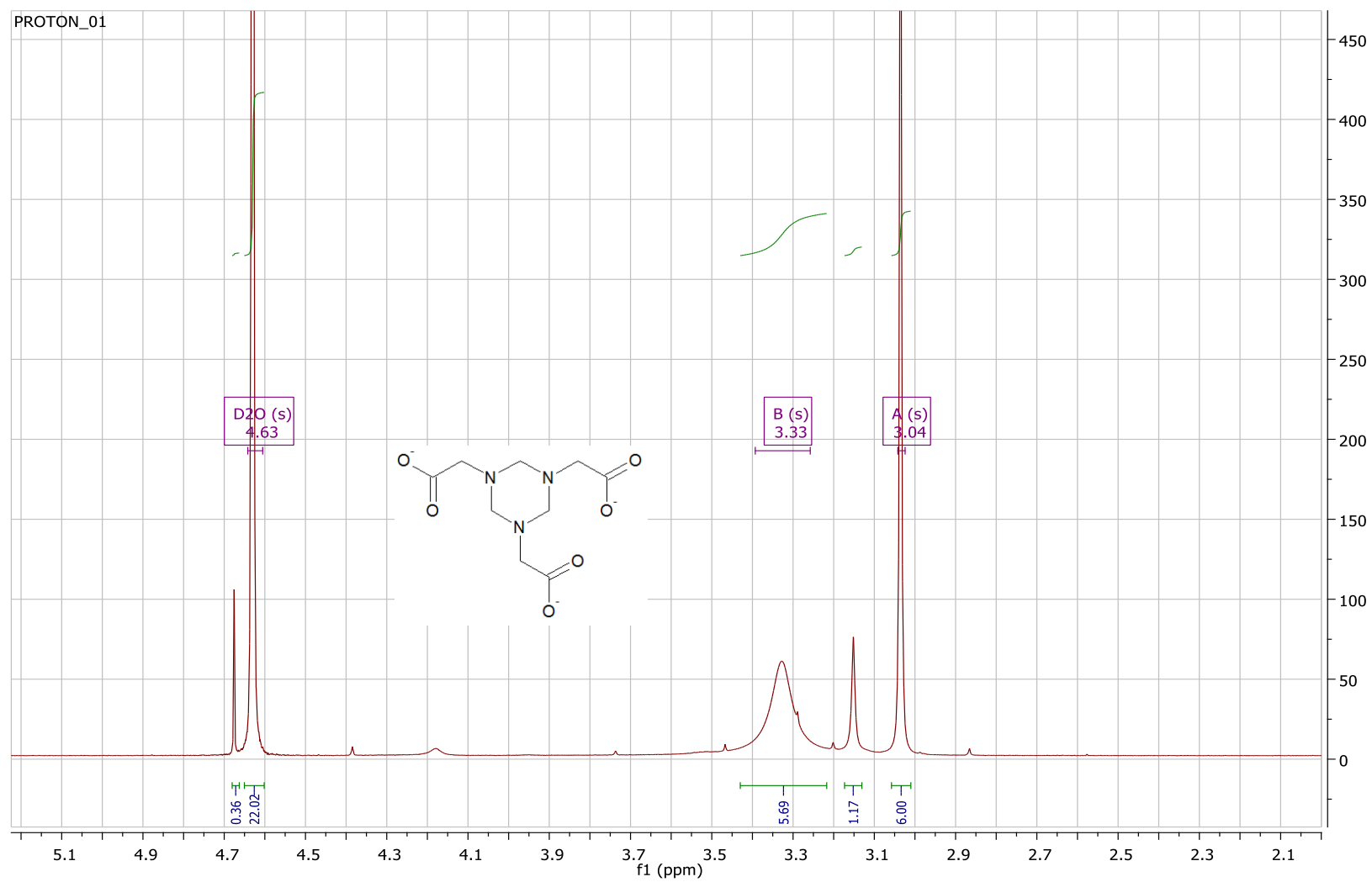


Figura 29. Espectro de ressonância magnética nuclear do ligante TRZ.



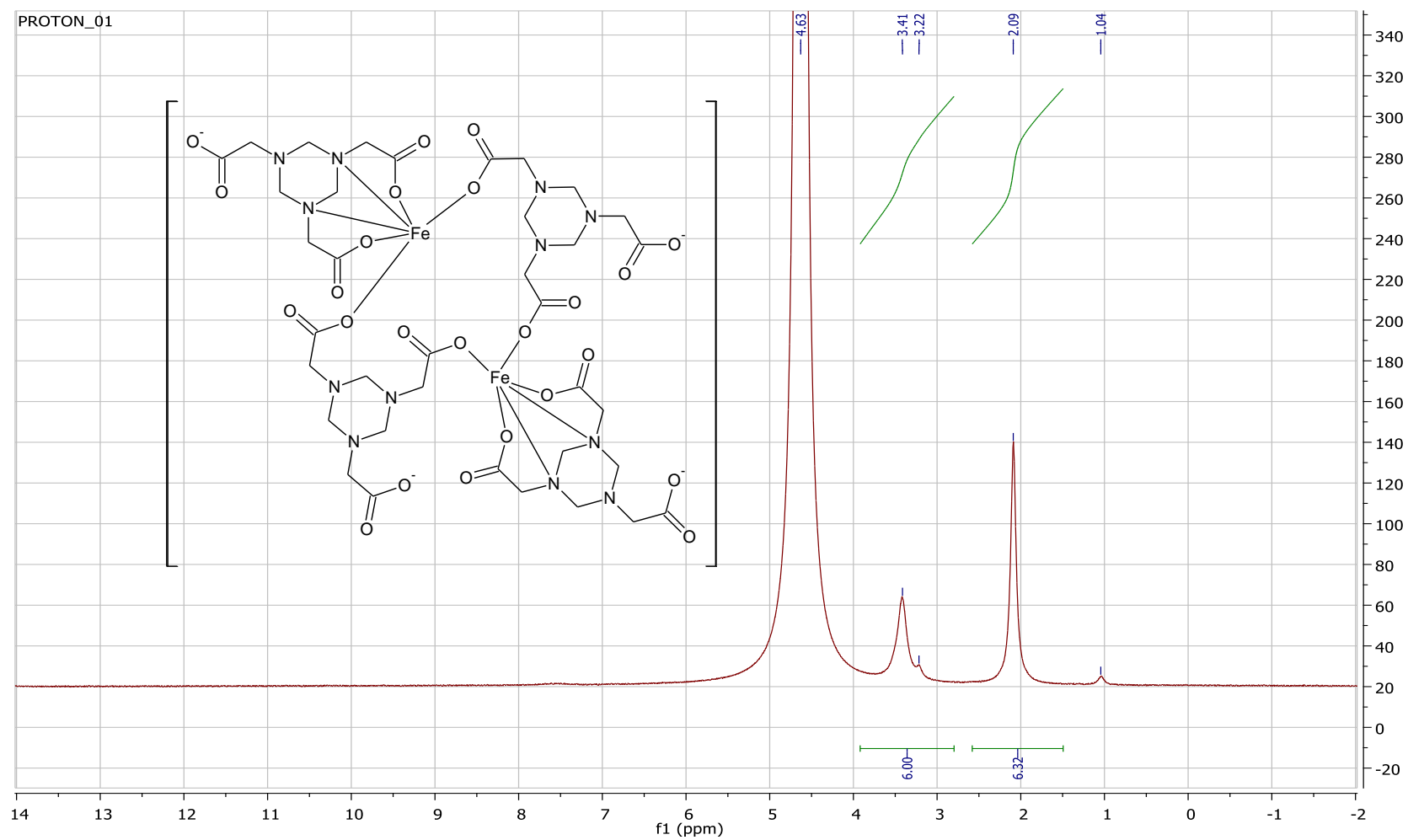
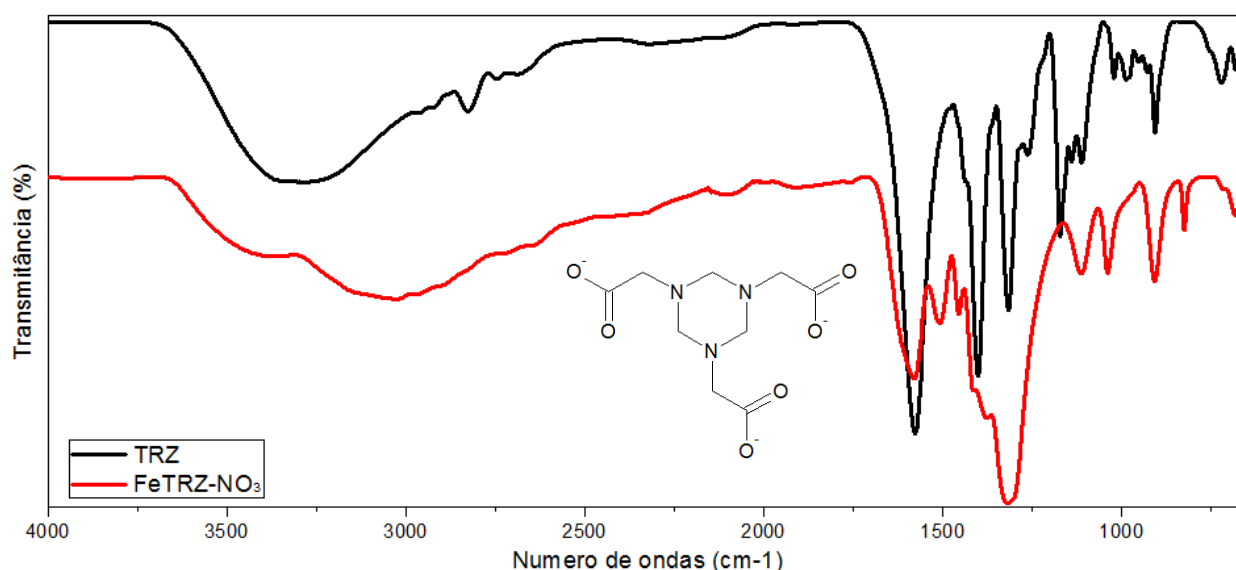


Figura 30. Espectro de ressonância magnética nuclear do FeTRZ.

## 4.2 Caracterizações do complexo FeTRZ-NO<sub>3</sub>

### 4.2.1 Espectro de infravermelho

A **Figura 31** apresenta o espectro de infravermelho com as transições vibracionais do ligante TRZ e do complexo FeTRZ-NO<sub>3</sub>, onde pode-se observar os sítios de coordenação do ligante TRZ ao átomo de ferro.



**Figura 31.** Espectros no infravermelho do ligante TRZ (preto) e do complexo FeTRZ-NO<sub>3</sub> (vermelho).

A **Tabela 5** apresenta as principais transições vibracionais do ligante e do complexo, e o deslocamento das principais bandas do TRZ evidenciou a complexação ao cátion Fe<sup>3+</sup>.

**Tabela 5.** Principais frequências vibracionais e suas respectivas atribuições para os compostos TRZ e FeTRZ- NO<sub>3</sub><sup>31-34</sup>

Grupo	TRZ (cm <sup>-1</sup> )	FeTRZ-NO <sub>3</sub> (cm <sup>-1</sup> )
$\nu_{\text{as}} \text{COO}^-$	1578	1581
$\nu_{\text{s}} \text{COO}^-$	1401	1504
$\nu_{\text{s}}$ (Anel Triazinano)	1171, 1140, 1111	1038, 1007
$\delta \text{CH}_2$	1316	1312
$\nu \text{C-N}$	1263	1265

A análise da **Tabela 5** evidenciou o deslocamento das bandas do ligante que indicaram uma coordenação via carboxilato, e o fato dos estiramentos não se alterarem

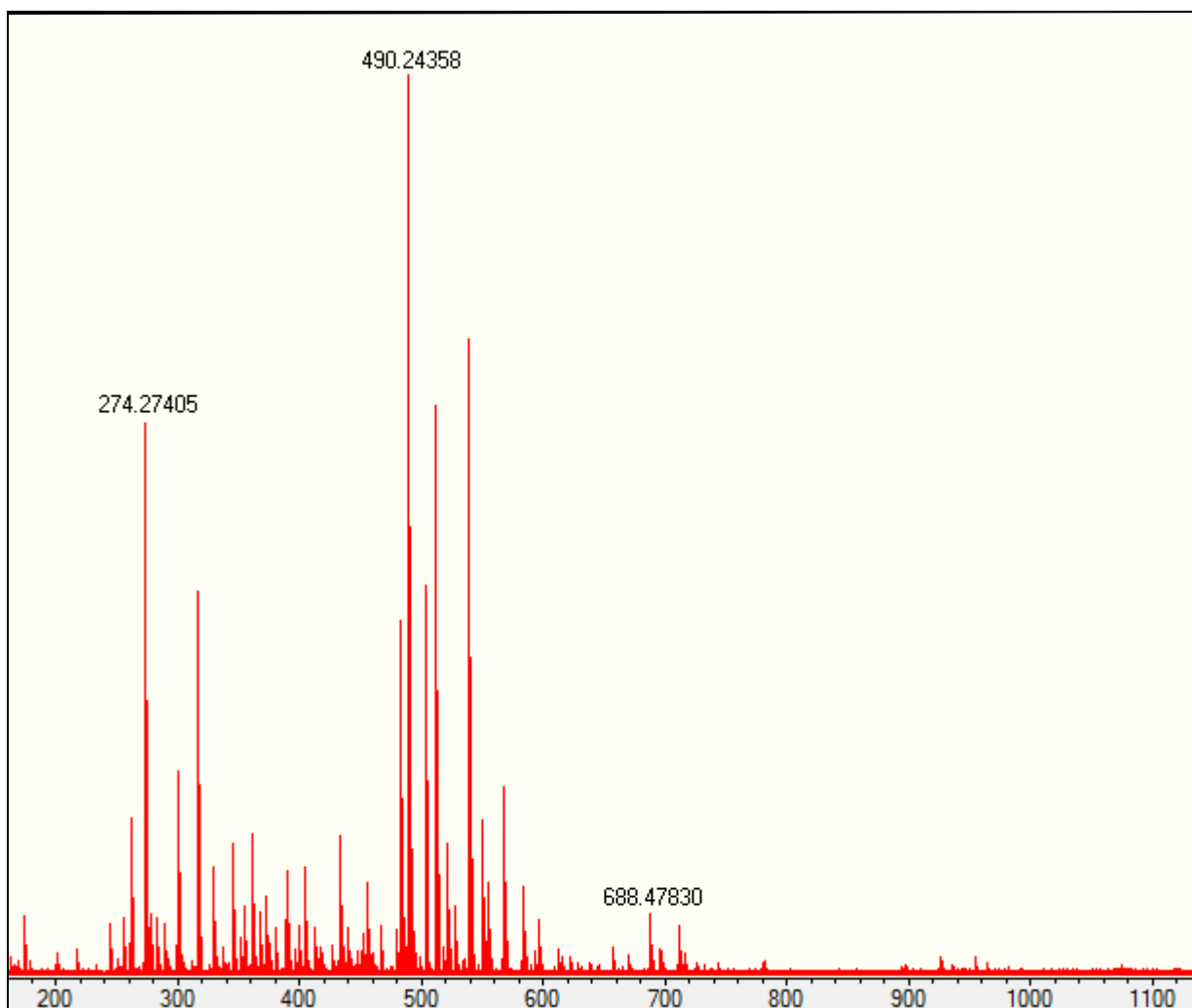
de forma similar indica que a equivalência das ligações  $\text{COO}^-$  foi perdida, indicando uma coordenação monodentada via íon carboxilato.<sup>31-34</sup>

As modificações nas bandas do ligante confirmaram a formação do complexo metálico, como mostra a Tabela 5, onde bandas associadas à deslocalização eletrônica, identificadas pela ligação  $\text{COO}^-$ , foram consideravelmente modificadas, devido a uma expressiva alteração no valor da banda de  $\nu_s \text{COO}^-$  1401 no ligante livre para  $1504 \text{ cm}^{-1}$  no complexo. Assim como o complexo FeTRZ, a formação de ligação ferro-oxigênio ocorreu por doação do par eletrônico e os aspectos sinérgicos que se manifestaram neste tipo de ligação levaram a um aumento na ordem de ligação C-O, provocando um deslocamento para números de onda maiores.<sup>31-34</sup>

As alterações nas bandas  $\nu_s$  do anel triazinano ocorreram, pois, a coordenação ocasionou a vibração do anel. Já o aparecimento da banda em  $1325 \text{ cm}^{-1}$  corrobora com a presença de uma ligação de  $\text{NO}_3^-$  ao íon metálico.<sup>31-34</sup>

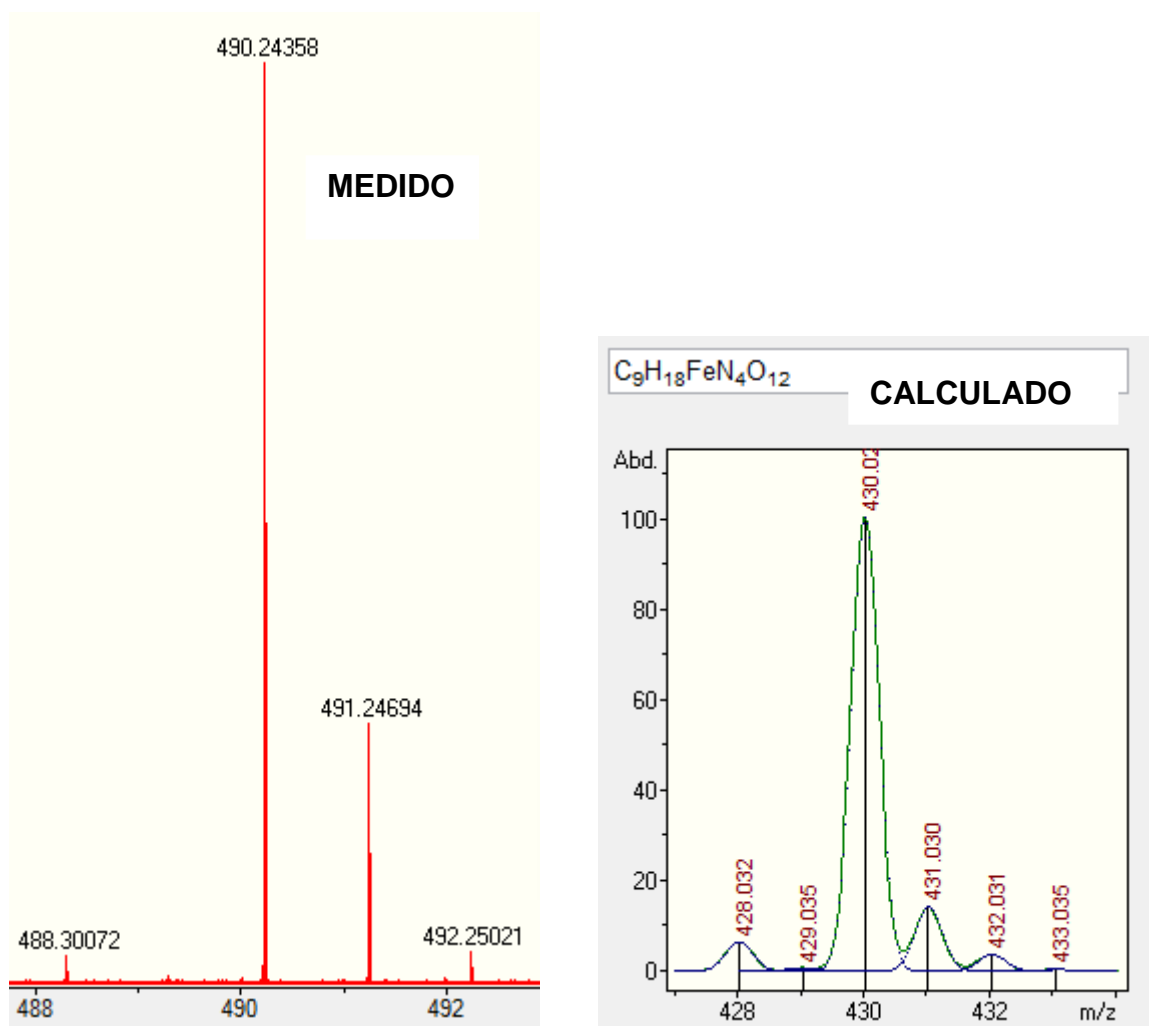
#### 4.2.2 Espectrometria de massa

O espectro de massas para o composto FeTRZ- $\text{NO}_3$  (**Figura 32**) foi obtido pelo método de ionização *electrospray* no modo positivo [ESI (+)]. A presença de vários sinais no espectro indica a dissociação de várias ligações na parte orgânica, levando a formação de fragmentos menores.



**Figura 32.** ESI (+) referente ao composto FeTRZ-NO<sub>3</sub>.

A presença do átomo de Fe no complexo contribuiu para a identificação dos sinais, visto que o metal gera um padrão isotópico característico para o composto. Conforme a **Figura 33**, o perfil homólogo experimental do íon de  $m/z$  490,24358, bem próximo do perfil calculado pelo *software* Analyst, corroboram com a estrutura esperada no item 4.2.4.

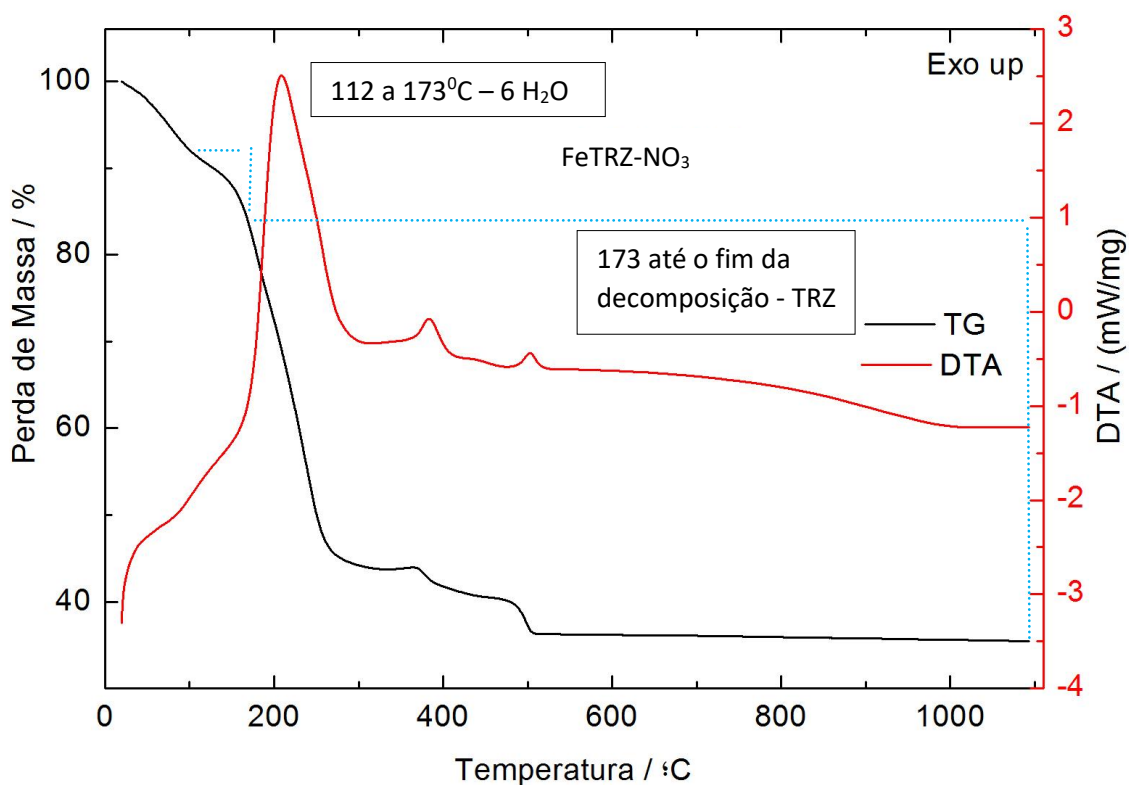


**Figura 33.** Perfil isotópico experimental e calculada do íon  $[(C_9H_{18}FeN_4O_{12}).H_2O.Fe(OH)_3]^+$ .

O perfil isotópico do marcador é bastante característica devido, principalmente, à presença de Fe, e se aproxima do padrão teórico calculado pelo *software Analyst*.<sup>36,37</sup>

### 4.2.3 Análise térmica

O comportamento térmico do complexo FeTRZ-NO<sub>3</sub> em atmosfera de nitrogênio foi analisado e está apresentado na **Figura 34**.



**Figura 34.** Curva de TG e DTA referente ao comportamento térmico do FeTRZ-NO<sub>3</sub>.

A partir da **Figura 34** pode-se verificar que o composto FeTRZ-NO<sub>3</sub> apresentou uma perda de massa equivalente a 17,70% entre 112 e 173°C, indicativo de presença 6 moléculas de água (valor teórico: 17,59%), que foram atribuídas a três moléculas de água presentes na esfera de coordenação do composto e três moléculas de hidratação, existente devido à higroscopia do composto. Após 173°C houve uma perda de 46,84 % (valor teórico: 47,31 %) atribuída a decomposição da parte orgânica do complexo. O resíduo obtido ao final do processo de decomposição foi de 35,46% (valor teórico: 35,10%), referente ao Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

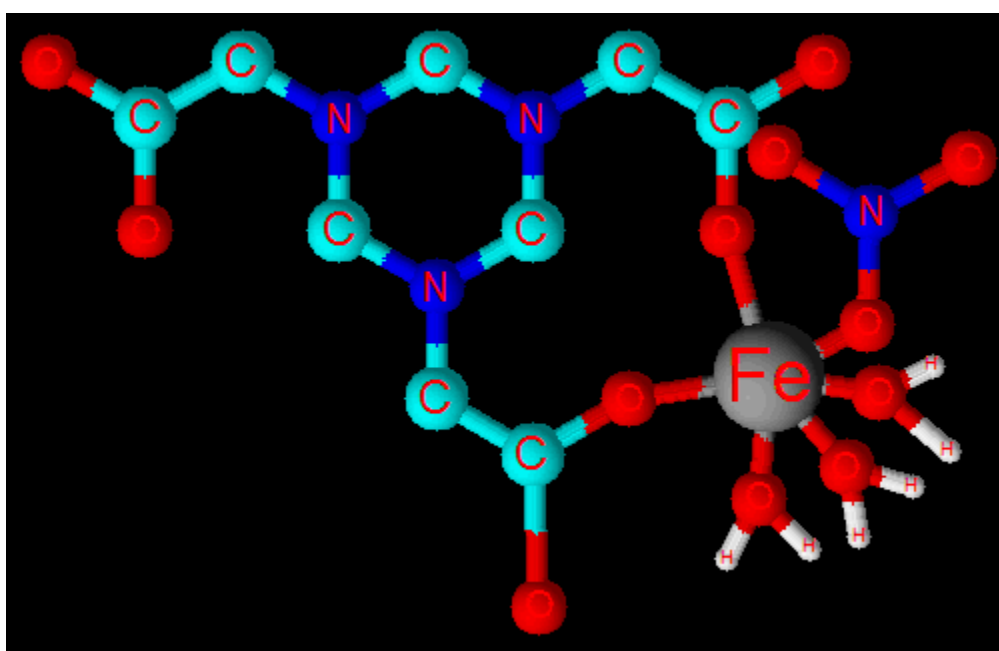
#### 4.2.4 Análise elementar

A determinação das porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio para o complexo FeTRZ-NO<sub>3</sub> foi apresentada na **Tabela 6**.

**Tabela 6.** Dados de análise elementar para o FeTRZ-NO<sub>3</sub>

	%C		%H		%N	
	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.
<b>FeTRZ- NO<sub>3</sub></b>	18,58	18,70	3,82	4,01	9,45	9,69

Esta análise confirmou a estrutura proposta na **Figura 35**, assim, esse complexo possui massa molar 577,977 g.mol<sup>-1</sup> e fórmula Na(C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>FeN<sub>4</sub>O<sub>12</sub>).H<sub>2</sub>O.Fe(OH)<sub>3</sub>, o Na(FeTRZNO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O).H<sub>2</sub>O.Fe(OH)<sub>3</sub>.



**Figura 35:** Estrutura proposital do FeTRZ-NO<sub>3</sub> proposta após o estudo dos dados de infravermelho, análise térmica e análise elementar.

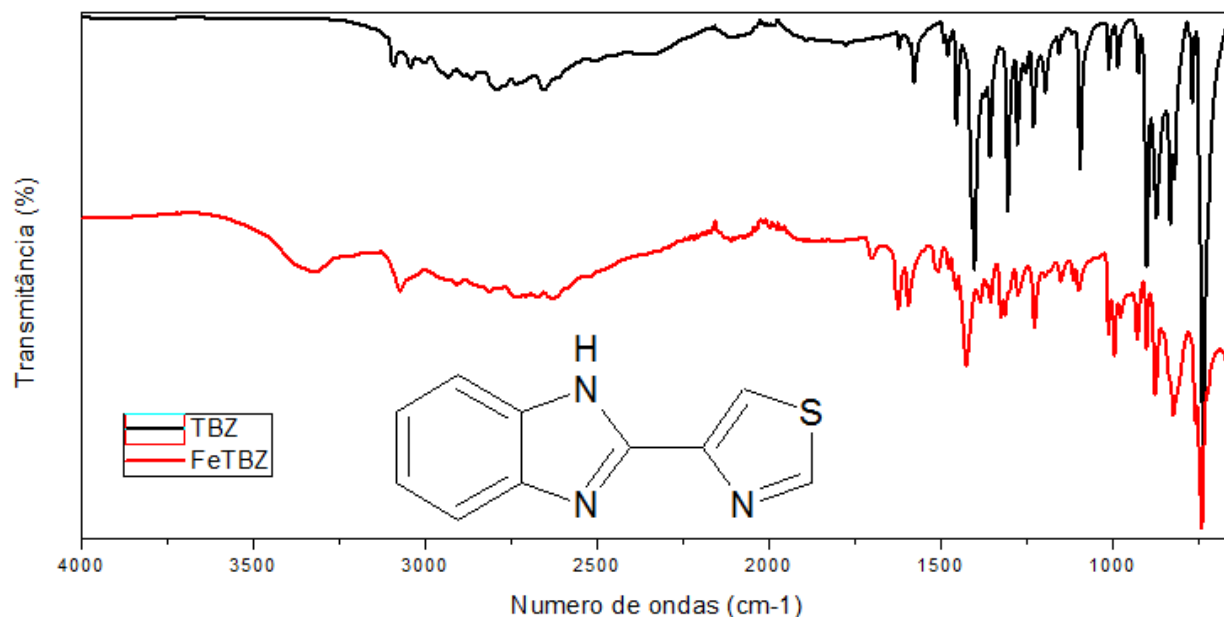
A estrutura proposta apresenta um centro metálico ligado a um ligante TRZ, de forma monodentada através de dois grupos carboxilatos, mais um nitrato e três moléculas de água completando a esfera de coordenação do metal. O complexo é monovalente negativo e possui um sódio como contra-íon. A coordenação via oxigênio carboxilato ocorre de forma monodentada, como indicado pela análise de infravermelho. A estrutura proposta corrobora com a decomposição térmica.

As porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio proposta na análise elementar corroboram com a estrutura proposta na análise térmica.

### 4.3 Caracterizações do complexo FeTBZ

#### 4.3.1 Espectro no infravermelho

A **Figura 36** apresenta o espectro no infravermelho com as transições vibracionais do ligante TBZ e do complexo FeTBZ.



**Figura 36.** Espectros no infravermelho do ligante TBZ (preto) e do complexo FeTBZ (vermelho).

A **Tabela 7** apresenta as principais transições vibracionais do ligante e do complexo, onde percebe-se que o complexo possui as principais bandas do composto TBZ deslocadas, evidenciando a complexação do ligante ao cátion  $\text{Fe}^{3+}$ .

**Tabela 7.** Principais frequências vibracionais e suas respectivas atribuições para o espectro de infravermelho do composto 3

Composto	TBZ ( $\text{cm}^{-1}$ ) <sup>6,14,38</sup>	Fe-TBZ ( $\text{cm}^{-1}$ )
$\nu$ C=N (imidazol)	1579	1592
$\nu$ C=N (tiazol)	1481	1511
$\nu$ C-S	738	742
$\nu$ N-H	1096	1096
$\nu_s$ (Anel)	1403	1430



Ainda sobre a **Tabela 7**, percebe-se a alteração na banda  $\nu$  C=N (imidazol) de 1579 no ligante livre para 1592  $\text{cm}^{-1}$  no complexo, resultado indicativo de uma coordenação via nitrogênio imidazólico.<sup>6,14,28</sup> A coordenação ocorre preferencialmente por este nitrogênio, uma vez que seu par de elétrons não-ligante (livres) não participa da aromaticidade do anel imidazólico.

O segundo ponto de coordenação do ligante ocorre nos átomos de nitrogênio tiazólico. Essa complexação é evidenciada pelo deslocamento das bandas referente de estiramento C=N do tiazol de 1481 para 1511  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>6,14,28</sup>

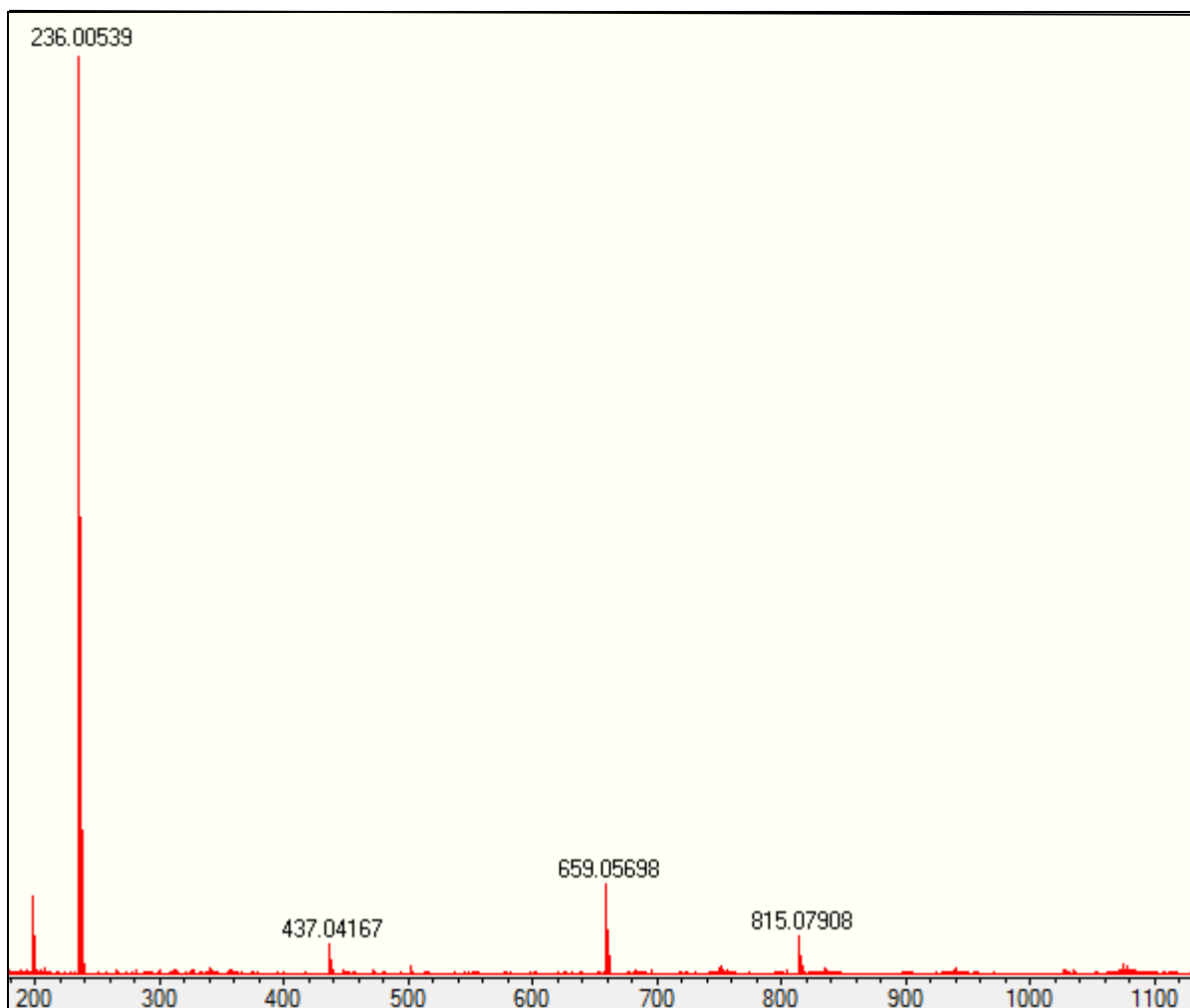
A presença de elétrons livres no enxofre heterocíclico do tiazol seria um outro possível local de coordenação, fato este que não ocorre devido à natureza de base mole deste átomo.<sup>13</sup>

Observa-se também um deslocamento da banda referente ao anel aromático de 1403 para 1430  $\text{cm}^{-1}$  referente ao alongamento do anel.<sup>6,14,28</sup>

Da mesma forma que ocorre com os outros complexos de ferro, a tripla carga positiva no íon metálico versus a carga monoaniônica de cada grupo carboxílico, provocaria, um maior grau de interação intermolecular para manter o balanço de carga.<sup>28,29</sup>

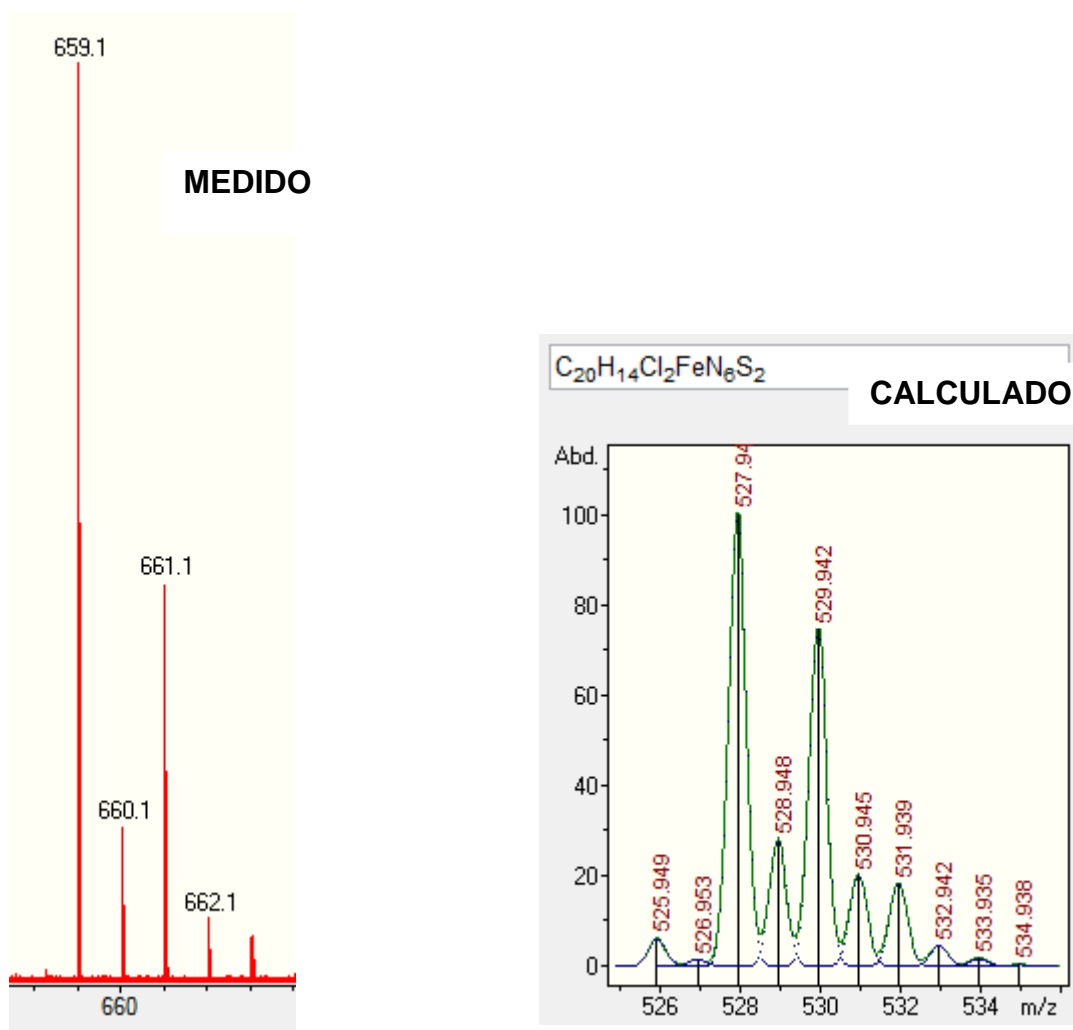
#### 4.3.2 Espectrometria de massa

O espectro de massas para o composto FeTBZ (**Figura 37**) foi obtido pelo método de ionização *electrospray* no modo negativo [ESI (-)]. A presença de vários sinais no espectro indica a dissociação de várias ligações na parte orgânica, levando a formação de fragmentos menores.



**Figura 37.** ESI (-) referente ao composto FeTBZ.

O pico do íon de  $m/z$  200 é referente ao ligante desprotonado. A presença do íon Fe(III) no complexo contribuiu para a identificação dos sinais, visto que o metal gera um padrão isotópico característico para o composto. Conforme a **Figura 38**, o perfil homólogo experimental do íon de  $m/z$  659,05698, bem próximo do perfil calculado pelo *software* Analyst, corroboram com a estrutura esperada no item 4.3.4.

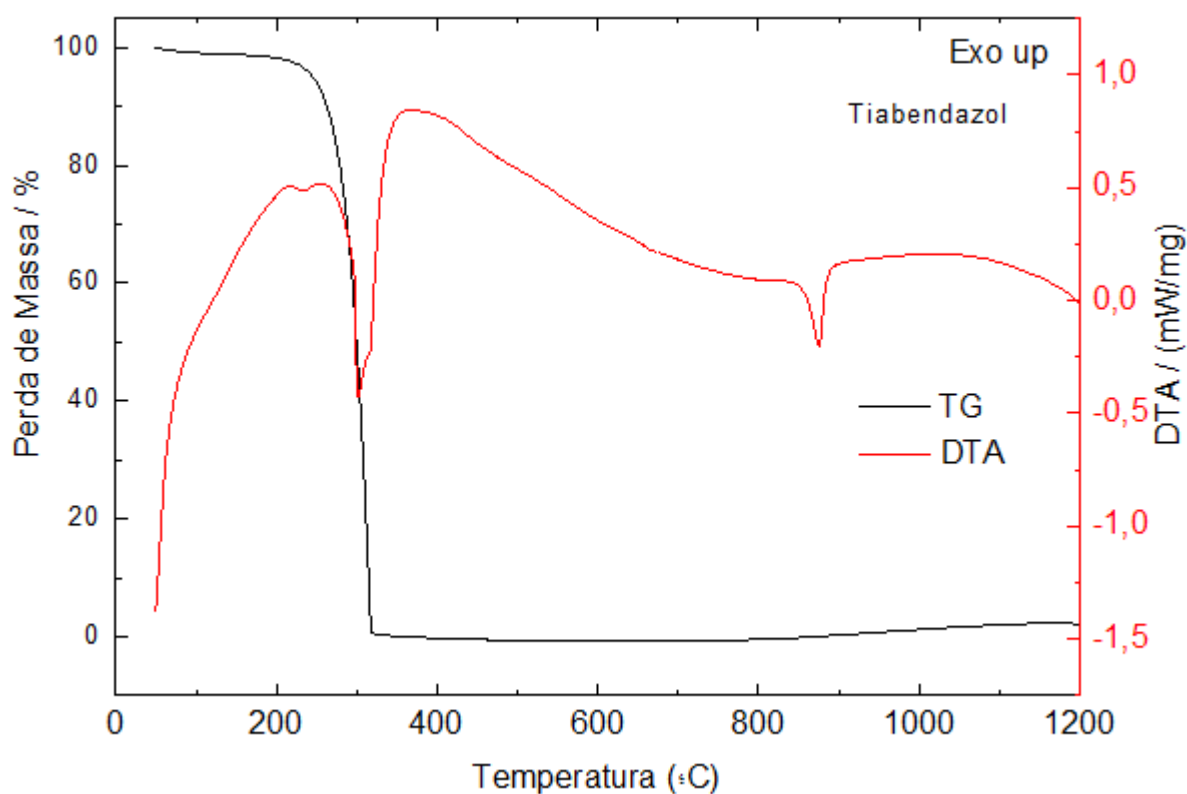


**Figura 38.** Perfil isotópico experimental e calculada do íon ( $C_{20}H_{14}Cl_2FeN_6S_2$ )<sup>+</sup>.

O perfil isotópico do marcador é bastante característica devido, principalmente, à presença de Fe, e se aproxima do padrão teórico calculado pelo *software* Analyst.<sup>36,37</sup>

### 4.3.3 Análise térmica

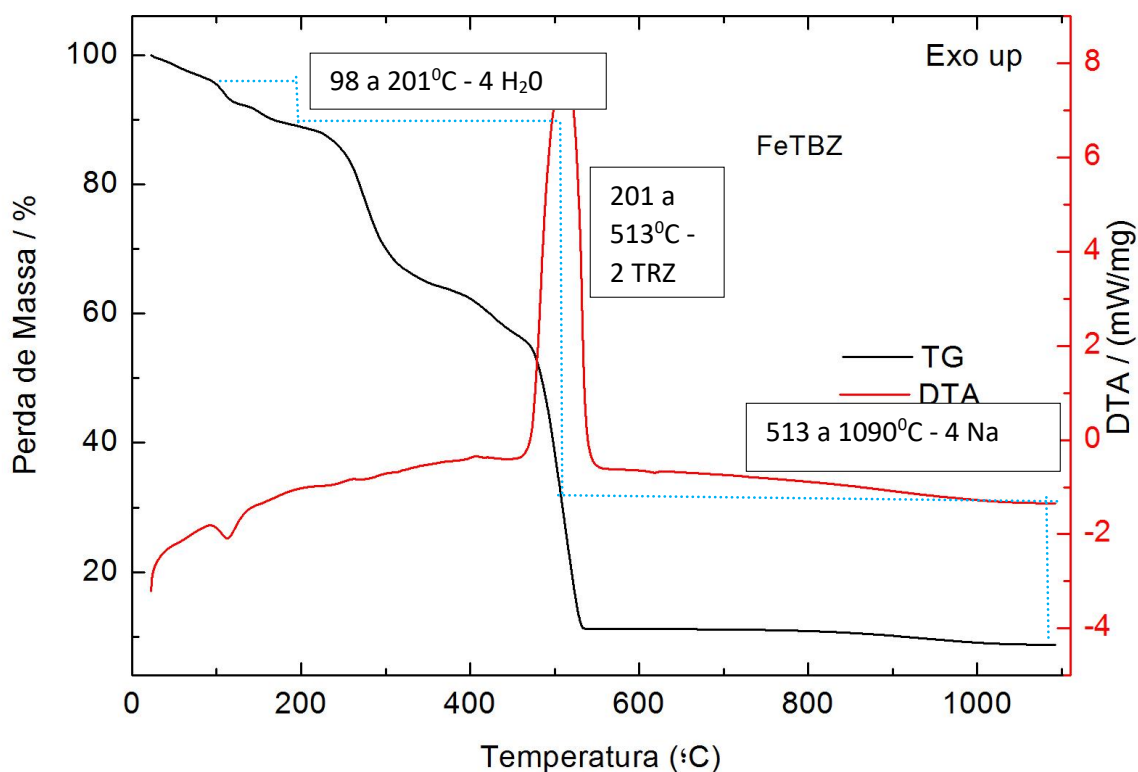
O comportamento térmico do ligante TBZ em atmosfera de nitrogênio foi analisado e está apresentado no **Figura 39**.



**Figura 39.** Curvas de TG/DTA do TBZ registradas sob fluxo de nitrogênio.

A decomposição térmica do ligante ocorreu em uma única etapa, fato observado também pela curva de DTA, que revelou um forte evento exotérmico em 315°C, referente a queima do material carbonáceo. Não foi observado resíduo de decomposição revelando a perda total da massa do composto.

O comportamento térmico do complexo FeTBZ em atmosfera de ar sintético foi analisado e está apresentado na **Figura 40**.



**Figura 40.** Curvas de TG/DTA do FeTBZ registradas sob fluxo de nitrogênio.

A **Figura 40** mostra uma perda de 11,23% (valor teórico: 11,30 %) entre 98°C e 201°C, que indicou a presença 4 moléculas de água, todas de hidratação atribuídas a higroscopia do complexo. A perda ocorrida de 201 a 513°C correspondendo a 62,55 % (valor teórico: 63,21 %) foi atribuída a saída de duas moléculas do ligante presentes na estrutura do FeTBZ. Entre 513 e 1090°C observou-se uma perda de 17,59 % (valor teórico: 16,72 %) referente a dois átomos de cloro coordenados e um como contraion. A curva de DTA revela um forte evento exotérmico em 513°C, referente a pirólise do ligante. O resíduo obtido ao final do processo de decomposição corresponde a 8,63% (valor teórico: 8,77%) correspondente ao ferro metálico.

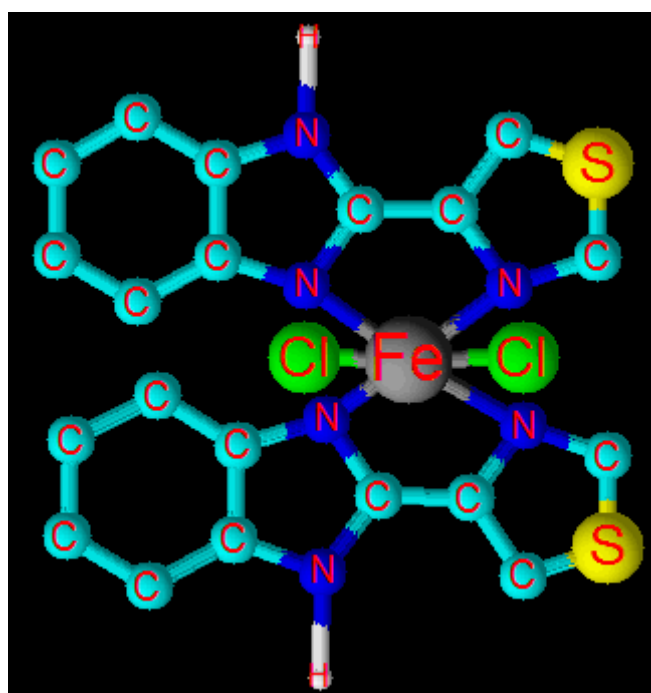
#### 4.3.4 Análise elementar

A determinação das porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio para o complexo FeTRZ-NO<sub>3</sub> foi apresentada na **Tabela 8**.

**Tabela 8.** Dados de análise elementar para o FeTRZ-NO<sub>3</sub>

	%C		%H		%N		%S	
	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.
<b>FeTBZ</b>	42,64	42,54	3,23	2,50	14,85	14,88	11,23	11,36

Esta análise, em conjunto com os dados de infravermelho e análise térmica, levou a proposição da estrutura do FeTBZ apresentada na **Figura 41**. Desta forma, esse complexo possui massa molar 564,70 g mol<sup>-1</sup> e fórmula [Fe(TBZ)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>]Cl.



**Figura 41:** Estrutura proposital do FeTBZ proposta após o estudo dos dados de infravermelho, análise térmica e análise elementar.

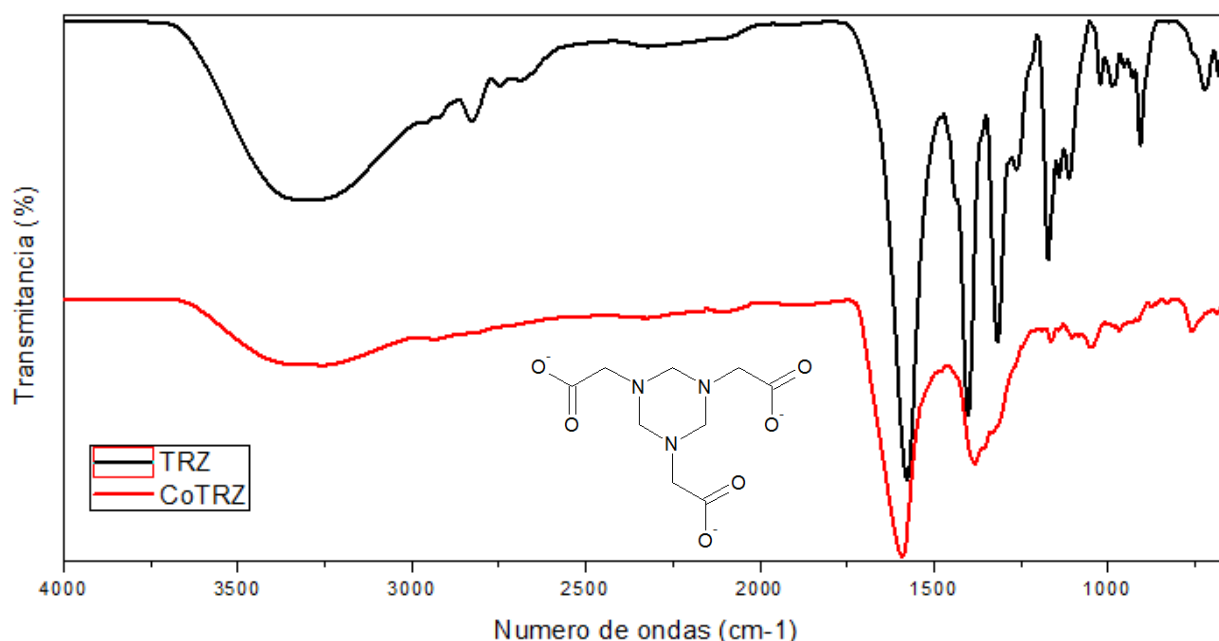
A estrutura proposta apresenta um centro metálico ligado a dois ligantes TBZ e dois ânions cloreto. A coordenação ocorreu via nitrogênios imidazólicos e tiazólicos, como indicado pela análise de infravermelho. As coordenações via nitrogênios levam a formação de um anel de 5 membros, essa formação de um anel tensionado é favorecida por efeito entrópico. O TBZ funcionou assim, como um quelante bidentado formando um complexo estável.

As porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio proposta na análise elementar corroboram com a estrutura proposta na análise térmica.

## 4.4 Caracterizações do complexo CoTRZ

### 4.4.1 Espectro no infravermelho

A análise de espectroscopia de infravermelho foi realizada com o intuito de se observar os sítios de coordenação do ligante TRZ ao átomo de cobalto. O espectro do complexo CoTRZ encontra-se na **Figura 42**.



**Figura 42.** Espectros no infravermelho do ligante TRZ (preto) e do complexo CoTRZ (vermelho).

As principais transições vibracionais observadas e suas respectivas atribuições para os compostos TRZ e CoTRZ estão descritas na **Tabela 9**.

**Tabela 9.** Principais transições vibracionais e suas respectivas atribuições para o espectro de infravermelho do composto de  $\text{Co(III)}^{31-34}$

Grupo	TRZ ( $\text{cm}^{-1}$ )	CoTRZ ( $\text{cm}^{-1}$ )
$\nu$ C-H	2935, 2827	2907
$\nu_{\text{as}}$ $\text{COO}^-$	1578	1589
$\nu_{\text{s}}$ $\text{COO}^-$	1401	1382
$\nu_{\text{s}}$ (Anel Triazinano)	1171, 1140, 1111	1159, 1140, 1105
$\delta$ $\text{CH}_2$	1316	1355
$\nu$ C-N	1263	1324

Analisando-se a **Tabela 9**, percebe-se que o complexo possui as principais bandas do composto TRZ (com deslocamento), evidenciando a complexação do ligante ao cátion  $\text{Co}^{3+}$ .

Ainda a respeito da **Tabela 9**, percebe-se também a alteração na banda  $\nu_{\text{as}} \text{COO}^-$  que variou de 1578 para 1589  $\text{cm}^{-1}$  e na banda de  $\nu_{\text{s}} \text{COO}^-$  que variou de 1401 para 1382  $\text{cm}^{-1}$ , indicando uma coordenação via carboxilato.<sup>31-34</sup> Assim como nos complexos de ferro, o fato dos estiramentos não se alterarem de forma similar ( $\nu_{\text{as}} \text{COO}^-$  aumenta e  $\nu_{\text{s}} \text{COO}^-$  decresce), corrobora com o fato de que a equivalência das ligações  $\text{COO}^-$  são perdidas, indicando uma coordenação monodentada via carboxilato.  
31-33

Da mesma forma que ocorre com o complexo de ferro, a tripla carga positiva no íon metálico versus a carga monoaniônica de cada grupo carboxílico, provocaria, um maior grau de interação intermolecular para manter o balanço de carga.<sup>10-12</sup>

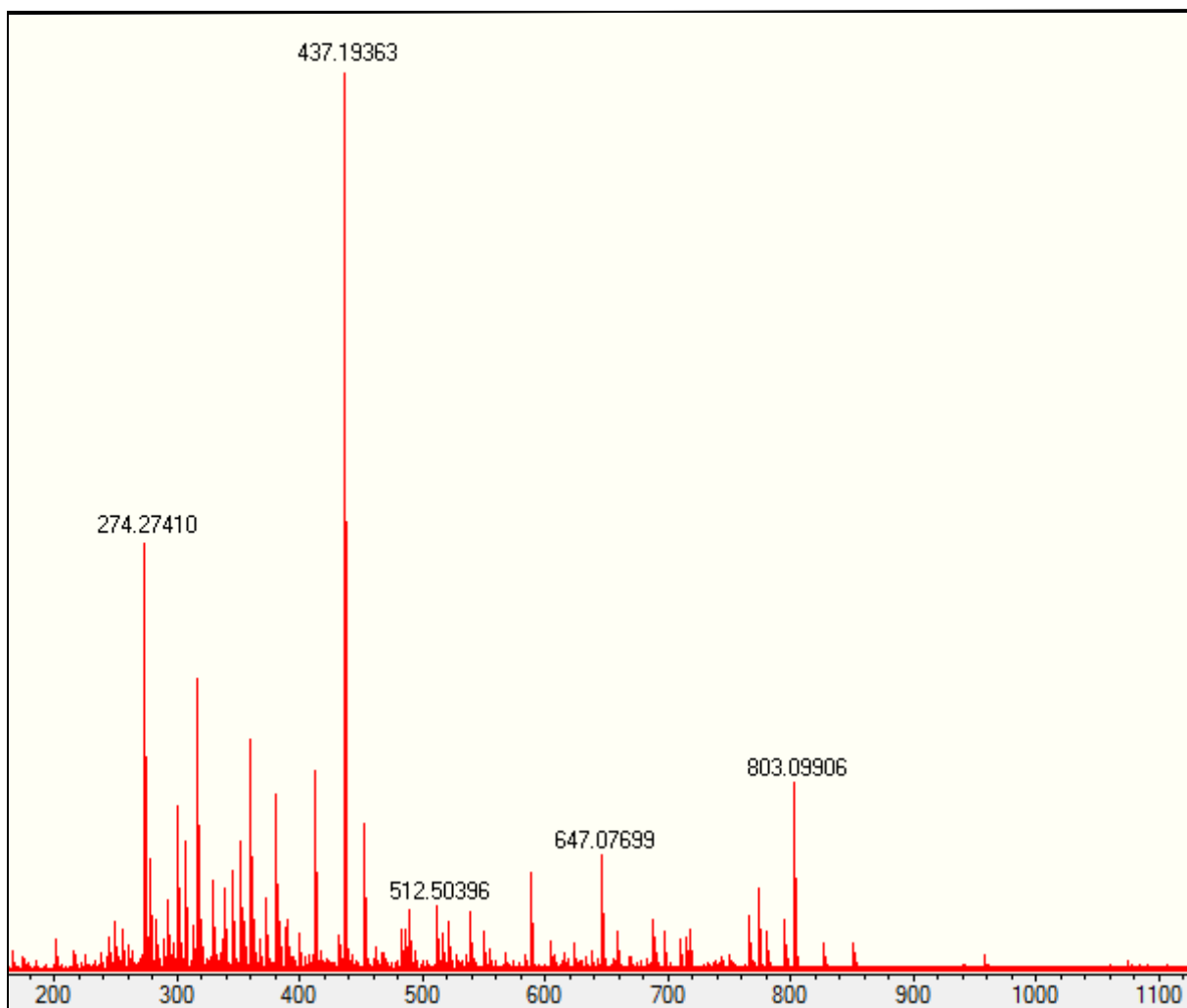
O segundo ponto de coordenação do ligante ocorre nos átomos de nitrogênio do anel triazinano. Essa complexação é evidenciada pelo deslocamento das bandas referentes à respiração do anel.<sup>31-34</sup>

O cátion  $\text{Co}(\text{III})$  é classificado por Pearson com um ácido duro e assim possui boa afinidade com os átomos de oxigênio (bases duras) do grupo carboxilato. A coordenação via nitrogênio não é esperada pela teoria de Pearson, entretanto, a formação de um quelato apresenta um efeito entrópico maior que a coordenação de um segundo ligante.<sup>13</sup>

#### 4.4.2 Espectrometria de massa

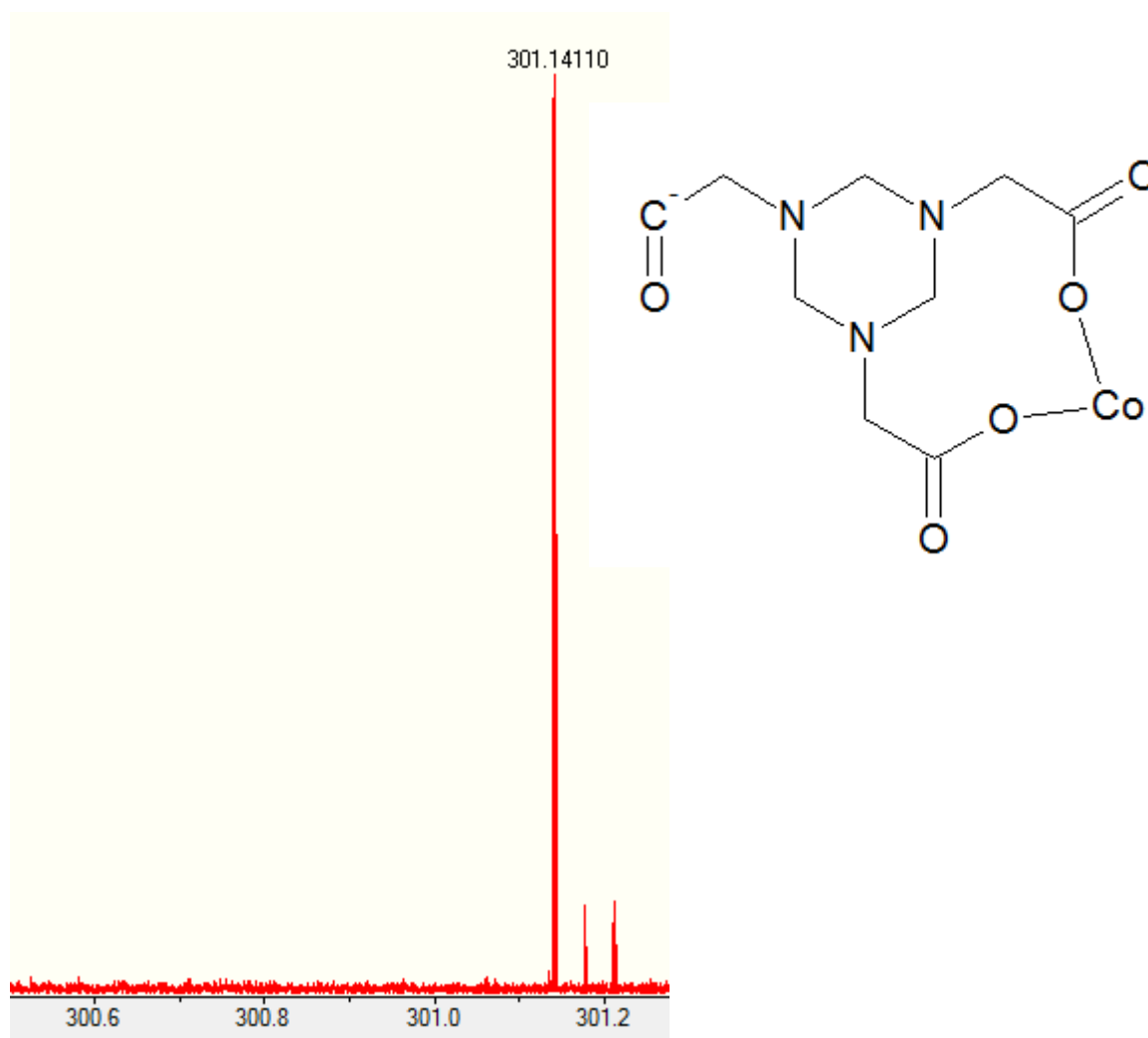
O espectro de massas do complexo de  $\text{CoTRZ}$  foi obtido pelo método de ionização por *electrospray* em modo positivo [ESI (+/-)] e está apresentado na **Figura 43**. A presença de vários sinais no espectro indica a dissociação de várias ligações na parte orgânica, levando a formação de fragmentos menores.





**Figura 43.** ESI (+) referente ao composto CoTRZ.

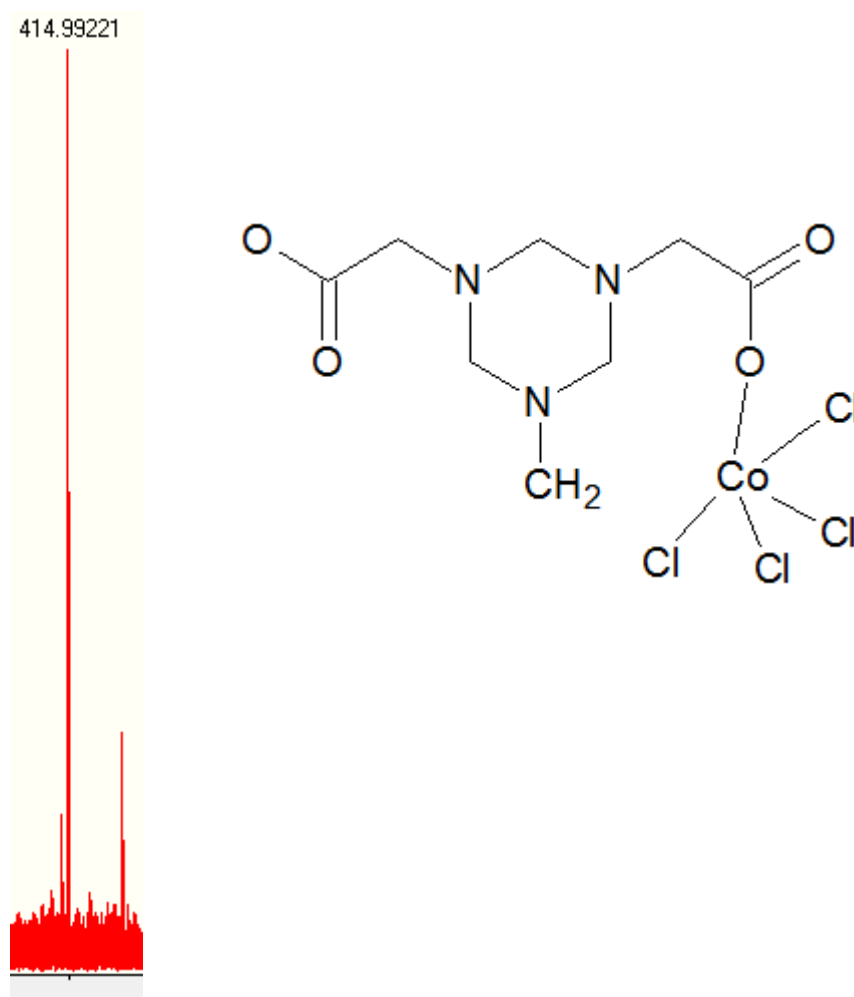
Para confirmar a estrutura e a conectividade do complexo de cobalto, foi identificado no espectro o pico em  $m/z$  301,14 referente a um fragmento do complexo como foi identificado na **Figura 44**.



**Figura 44.** ESI (+) referente a um fragmento do CoTRZ de fórmula  $[C_9H_{12}CoN_3O_5]$ .

Ainda sobre a **Figura 44** o sinal identificado apresentou experimental de  $m/z$  301,142 e foi identificado como sendo  $[C_9H_{12}CoN_3O_5]$  e teórico  $m/z$  301,141 de mostrando um errado de massa de 4,72 com exatidão até a segunda casa decimal para um desvio inferior a 5 ppm.

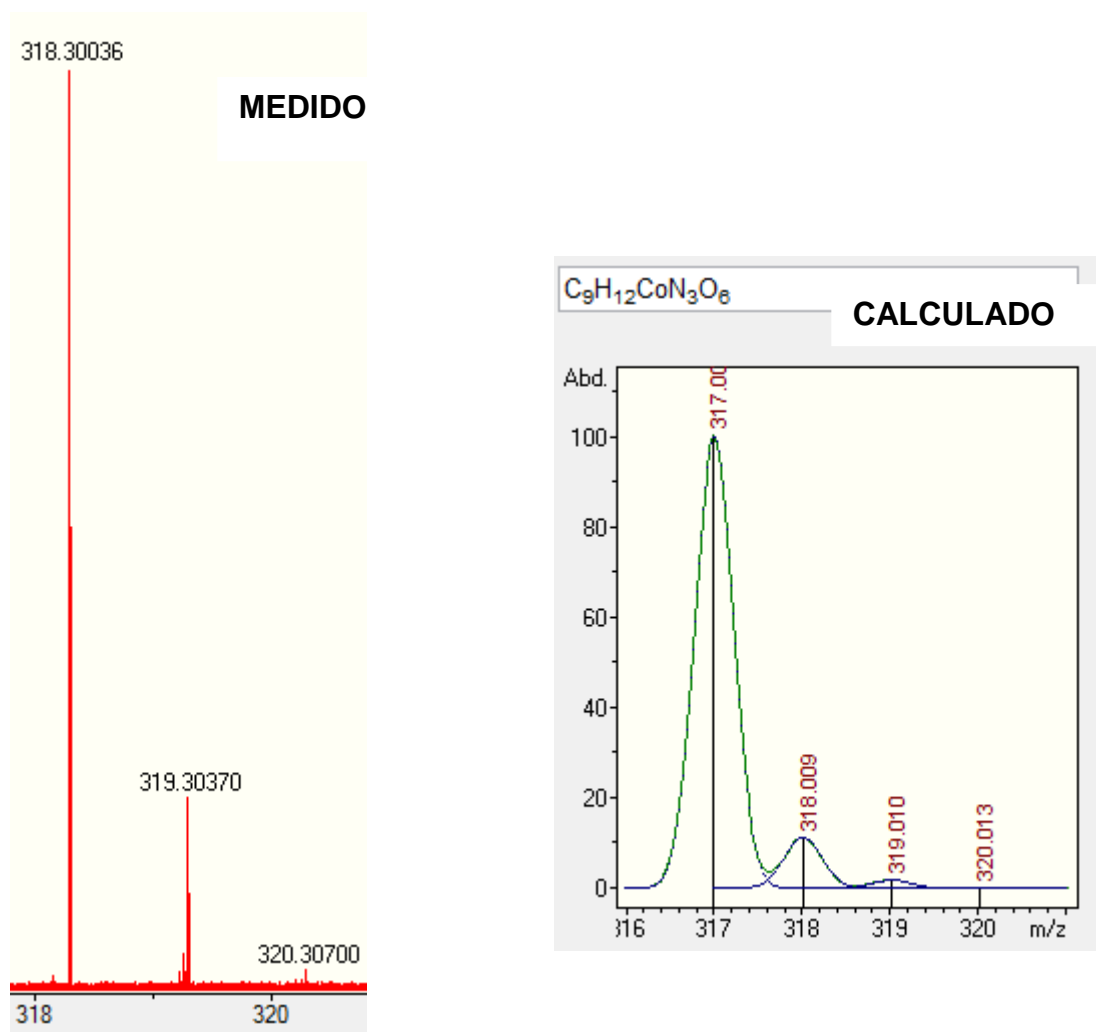
O espectro referente ao pico  $m/z$  414,99 apresentado na **Figura 45**, o mesmo é referente ao fragmento do complexo de fórmula  $[C_9H_{18}Cl_2CoN_3O_4]$ .



**Figura 45.** ESI (-) referente a um fragmento do CoTRZ de fórmula [C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>CoN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>].

O sinal identificado na **Figura 45** apresentou experimental de  $m/z$  414,99 e teórico  $m/z$  414,95 com um erro de massa de 0,57 exatidão da primeira casa decimal para um desvio inferior a 1 ppm.

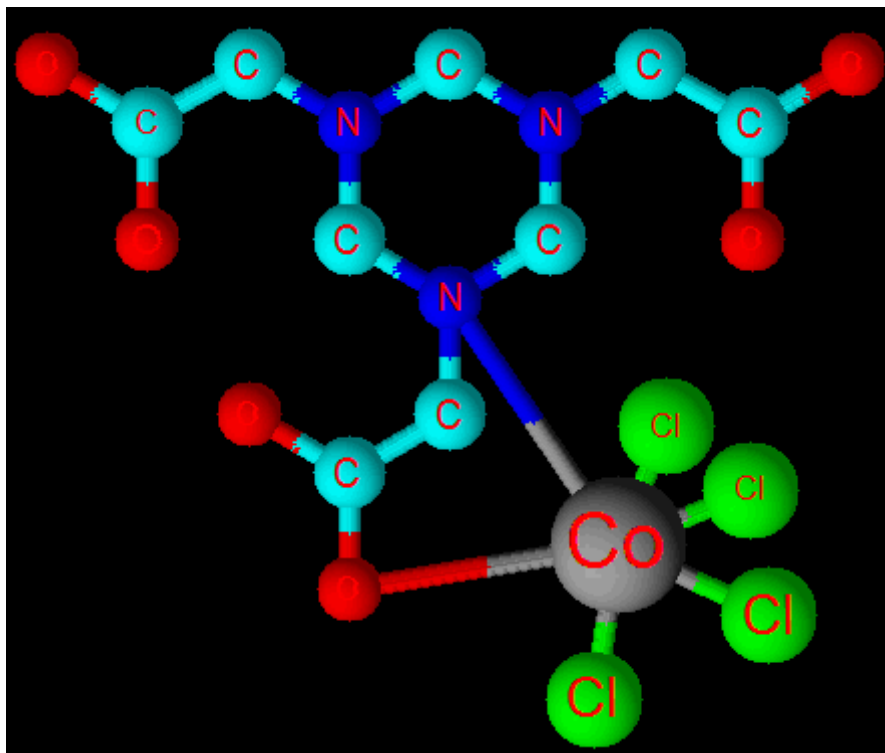
A presença do átomo de Co no complexo contribuiu para a identificação dos sinais, visto que o metal gera um padrão isotópico característico para o composto. Conforme a **Figura 46**, o perfil homólogo experimental do íon de  $m/z$  318,30036 ficou bem próximo do perfil calculado pelo *software* Analyst, corroborando com a estrutura esperada na **Figura 47**.



**Figura 46.** Perfil isotópico experimental e calculada do fragmento  $C_9H_{12}CoN_3O_6$ .

O perfil isotópico do marcador é característico devido, principalmente, à presença de Co, e se aproxima do padrão teórico calculado pelo *software* Analyst.<sup>33</sup>

Essa análise permitiu atribuir uma estrutura (**Figura 47**) para o produto CoTRZ, cuja fórmula é  $Na_4[CoTRZ(Cl)_4] \cdot 3 H_2O$ , o  $Na_4[CoTRZ(Cl)_4]$ .

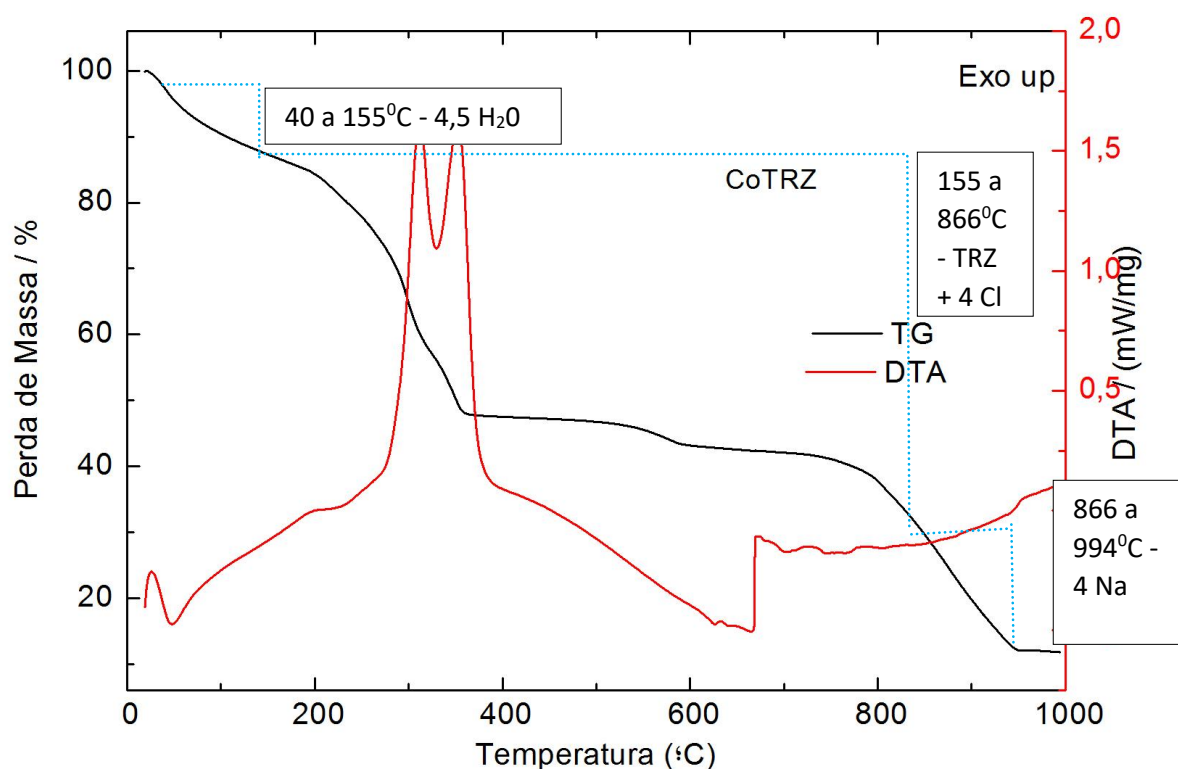


**Figura 47.** Estrutura proposital para o CoTRZ proposta após o estudo dos dados de infravermelho e da espectrometria de massas.

A estrutura proposta apresenta um centro metálico ligado a um ligante TRZ e quatro ânions cloreto. A coordenação via carboxilato ocorre de forma monodentada, como indicado pela análise de infravermelho. As coordenações via nitrogênio e oxigênio triazinano levam a formação de anel de 4 membros. Neste último caso, formação de um anel tensionado é favorecida por efeito entrópico.

#### 4.4.3 Análise térmica

A curva de comportamento térmico do complexo CoTRZ em atmosfera de nitrogênio foi analisado e apresentada na **Figura 48**.



**Figura 48.** Curvas de TG/DTA do CoTRZ registradas sob fluxo de nitrogênio.

A **Figura 48** apresenta uma perda de 12,90% (valor teórico: 12,82 %), entre 40 e 155°C, que indicou a presença 4,5 moléculas de água essas moléculas de água são referidas a 3 moléculas de água presente na fórmula do composto como água de hidratação e mais 1,5 molécula de água atribuída a higroscopia do composto. A perda ocorrida de 155 a 866°C no valor 60,54 % (valor teórico: 60,76 %) foi atribuída a molécula do ligante e os quatro átomos de cloro presente na estrutura do CoTRZ. Entre 866 e 994°C observou-se uma perda de 14,72 % (valor teórico: 14,56 %) referente a átomos de sódio presente no composto como contraíons. O resíduo obtido ao final do processo de decomposição corresponde à 11,84% (valor teórico: 11,86 %) da massa inicial. O resíduo de compostos de Co (III) é CoO, pois, com o aquecimento elevado o Co (III) volta para Co (II), fato que pode ser também considerado pelo fato de não existir  $\text{Co}_2\text{O}_3$ .<sup>10-12</sup>

#### 4.4.4 Análise elementar

As determinações das porcentagens do teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio são apresentadas na **Tabela 10**. A molécula em sua fórmula pura tem uma massa molecular de 604,9587 g mol<sup>-1</sup> e fórmula molecular Na<sub>4</sub>[C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>4</sub>CoN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>]. 3 H<sub>2</sub>O, o Na<sub>4</sub>[CoTRZ(Cl)<sub>4</sub>].

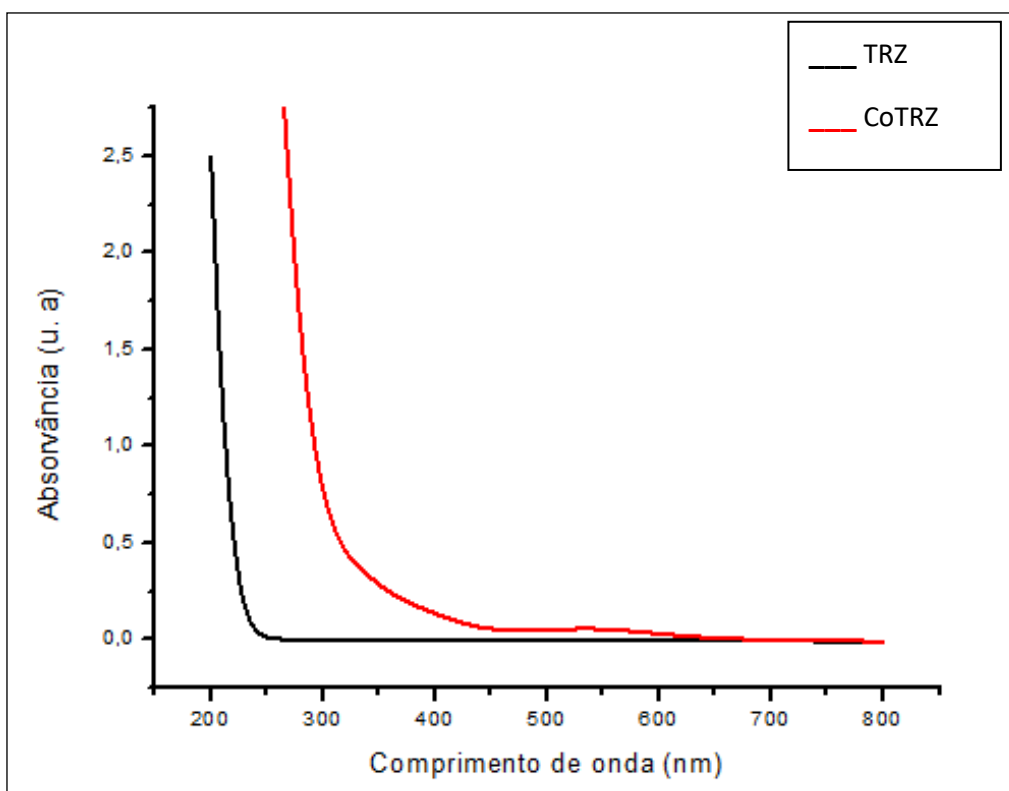
**Tabela 10.** Dados de análise elementar para o composto sintetizado.

	%C		%H		%N	
	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.
<b>CoTRZ</b>	17,57	17,87	2,75	3,00	6,35	6,95

As porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio proposta na análise elementar corroboram com a estrutura proposta na **Figura 47**.

#### 4.4.5 Espectroscopia no ultravioleta-visível

A espectro mostrado na **Figura 49** ilustra o espectro de ultravioleta-visível do complexo CoTRZ que foi comparado ao espectro do ligante livre. Como já explicado para o complexo FeTRZ, em virtude da baixa conjugação do ligante, não foram observadas bandas intraligante nem no espectro do ligante livre e nem no espectro do complexo na faixa de energia compreendida nesta técnica.



**Figura 49.** Espectros de absorção eletrônica na região do ultravioleta-visível do ligante TRZ (preto) e do complexo CoTRZ (vermelho).

No espectro (**Figura 49**) do complexo há a presença de uma banda em 543 nm, que de acordo com literatura pode ser atribuída à transferência de carga ligante-metal (TCLM) na ligação Co-Cl.<sup>33</sup>

#### 4.4.6 Espectros de RMN de <sup>1</sup>H

Comparando os espectros de RMN de <sup>1</sup>H do ligante livre apresentado na **Figura 29** com complexo CoTRZ (**Figuras 50 a-b**) observam-se significativos deslocamento dos sinais dos hidrogênios do ligante por efeito da coordenação ao centro metálico.<sup>34</sup> O sinal em 3,04 ppm referente aos hidrogênios do anel tem um deslocamento para 3,20 ppm, além da mudança desse sinal de singlete para duplo dubleto, ocasionada pela coordenação do íon Co(III) pelos nitrogênios do anel triazinano. Este fator diminuiu a mobilidade do anel, acarretando numa diferenciação de seus hidrogênios e, por consequência, um desdobramento do sinal.<sup>34</sup> O sinal em 3,33 ppm referente aos hidrogênios próximos à carboxila deslocaram para 3,68 ppm no complexo.



A mudança nos valores de deslocamento nos hidrogênios pertencentes ao anel triazinano confirma-se a coordenação via nitrogênio do anel. Assim como nos hidrogênios próximos a carboxila que sofreram um deslocamento de 3,33 ppm para 3,68 ppm, resultado que confirma a coordenação via carboxilato.<sup>34</sup>

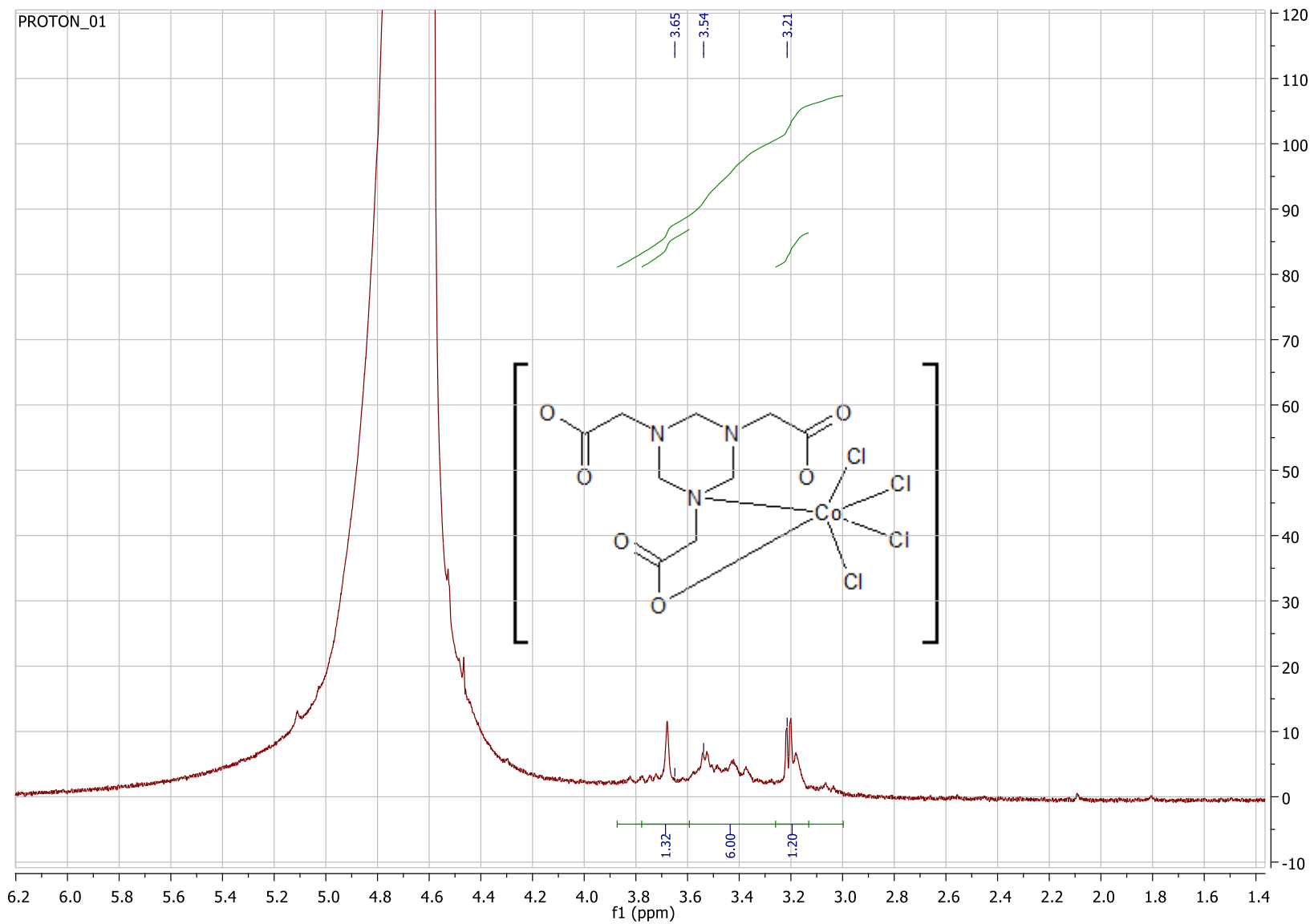


Figura 50-a. Espectro de ressonância magnética nuclear do CoTRZ.

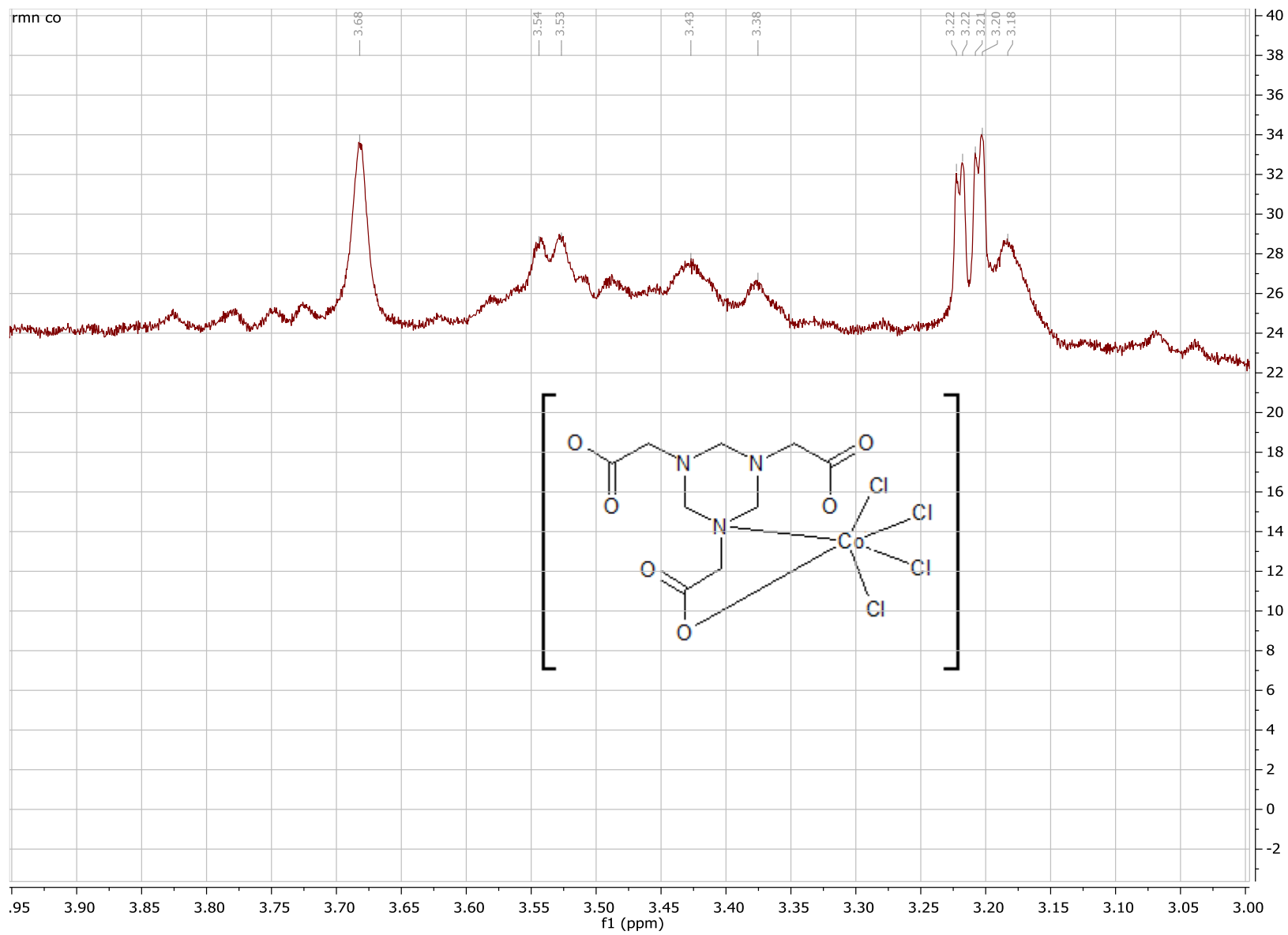


Figura 50-b. Espectro de ressonância magnética nuclear do CoTRZ.

## 5. ATIVIDADE ANTITUMORAL

### 5.1 Ensaio *screening*

Foram realizados estudos pré-clínicos *in vitro* que demonstram a citotoxicidade dos compostos em estudo contra duas linhagens de células cancerosas humanas: A MIAPaCa-2 e a HEPA 1c1c7, frente as concentrações 1,0  $\mu\text{L}$ , 10,0  $\mu\text{L}$  e 100,0  $\mu\text{L}$  de cada um dos compostos sintetizados e frente a camptotecina que foi usada como controle positivo na concentração 10,0  $\mu\text{L}$ . Os ligantes livres, bem como as fontes de íons Fe (III) e Co (II) foram testados como padrões. Os dados desses ensaios encontram-se na **Tabela 11**.

Tabela 11. Resultados do ensaio *screening* dos compostos frente as células testadas (\*camptotecina)

MIAPaCa-2					HEPA 1c1c7			
	1,0 µL	10,0 µL	100,0 µL	10,0* µL	1,0 µL	10,0 µL	100,0 µL	10,0* µL
TRZ	0,9	3,6	22,4	57,2	-7,5	11,6	42,8	54,4
FeTRZ	2,0	5,5	26,3	57,2	-18,9	-3,3	81,8	54,4
FeTRZ- NO <sub>3</sub>	2,2	2,6	7,4	57,2	-12,1	-6,0	0,5	54,4
CoTRZ	-1,8	-4,5	2,4	57,2	-3,5	-1,2	60,4	54,4
TBZ	1,1	4,0	4,3	57,2	-2,7	8,0	17,4	54,4
FeTBZ	-1,1	2,1	13,4	57,2	1,1	-4,2	23,5	54,4
FeCl <sub>3</sub>	-1,4	1,7	8,1	57,2	-0,4	-2,6	-2,7	54,4
Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2,4	-5,4	8,5	57,2	-2,7	-5,0	0,1	54,4
CoCl <sub>2</sub>	2,6	8,5	12,5	57,2	-10,1	-12,5	-2,2	54,4

Analisando a **Tabela 11** para o composto FeTRZ frente a célula MIAPaCa-2 observou-se que o complexo foi mais citotóxico que seu ligante livre e o sal de ferro de partida em todas as concentrações testadas, porém frente as células HEPA 1c1c7, o FeTRZ foi mais efetivo que o ligante apenas na concentração 100,0 µL e fracamente mais efetivo que o sal na concentração 10,0 µL.

O composto FeTRZ-NO<sub>3</sub> foi mais citotóxico apenas que o sal de partida frente a célula MIAPaCa-2 nas concentrações de 1,0 µL e 10,0 µL.

O complexo FeTBZ foi mais efetivo que o ligante TBZ na concentração 100,0 µL frente a linhagem de células MIAPaCa-2, nas células HEPA 1c1c7 o ligante foi mais eficiente nas concentrações 1,0 µL e 100,0 µL. Comparado ao sal metal, o FeCl<sub>3</sub>, o complexo não apresentou melhora na sua atividade em nenhuma das células.

Em relação ao composto CoTRZ pode-se notar, avaliando a **Tabela 11**, que o mesmo foi mais ativo que seu ligante livre na concentração 100,0 µL para a célula HEPA 1c1c7 e mais efetivo que seu metal em todas as concentrações.

Comparando todos os complexos sintetizados pode-se perceber que dentre eles o FeTRZ e o CoTRZ foram os mais citotóxicos sendo, porém, menos ativos que o controle positivo. Este fato não descarta a continuação da investigação da atividade citotóxica dessa classe de compostos, visto que, como já foi dito anteriormente, a camptotecina (controle positivo) é instável, pouco solúvel em água e apresenta vários efeitos adversos, o que a inviabilizou como medicamento, sendo retirada do uso clínico. Assim, esses compostos podem continuar sendo estudados para avaliar se há melhora na estabilidade e/ou diminuição nos efeitos adversos comparados ao controle positivo.

## 5.2 Ensaio MTT

Foram realizados estudos pré-clínicos *in vitro* que demonstram a eficácia dos complexos sintetizados contra as seguintes linhagens de células cancerosas humanas HepG2, MCF-7, MIAPaCa-2 e HEPA 1c1c7, apresentados na **Tabela 12**.

**Tabela 12.** Resultado do ensaio do MTT dos compostos frente as células testadas

Compostos	Cell line IC <sub>50</sub> [µM]			
	HepG2	MCF-7	MIAPaCa-2	HEPA 1c1c7
TRZ	206,6 ± 3,8	312,97 ± 8,7	246,0 ± 16,7	129,1 ± 4,8
TBZ	>200	>200	>200	>200
FeTRZ	<b>94,5 ± 3,8</b>	<b>67,9 ± 4,0</b>	<b>94,1 ± 5,4</b>	<b>68,8 ± 1,3</b>
FeTRZ- NO <sub>3</sub>	>200	>200	>200	>200
FeTBZ	>200	>200	>200	>200
CoTRZ	213,1 ± 0,7	262,7 ± 12,3	630,6 ± 15,6	<b>82,3 ± 1,3</b>
FeCl <sub>3</sub>	802,4 ± 16,7	608,2 ± 2,0	544,8 ± 44,8	614,6 ± 89,5
CoCl <sub>2</sub>	934,4 ± 8,3	897,6 ± 64,5	518,9 ± 63,0	593,0 ± 23,0
Etoposídeo	<b>71,8 ± 0,3</b>	<b>31,1 ± 0,5</b>	>200	>200

O complexo FeTRZ foi mais ativo que o ligante livre TRZ e o sal metálico de origem frente a todas as linhagens de células testadas. O CoTRZ comparado ao ligante foi mais ativo frente às células MCF-7 e HEPA 1c1c7, e quanto ao sal de origem foi mais efetivo frente às células HepG2, a MCF-7e a HEPA 1c1c7, como visto na **Tabela 12**.

Outro fato interessante observado nessa pesquisa foi que o FeTRZ apresentou atividade anticancerígena frente as linhagens MIAPaCa-2 e HEPA 1c1c7, ação esta que não é encontrada no etoposídeo usado como controle positivo. E o composto CoTRZ apresentou ação antitumoral frente a célula HEPA 1c1c7, ação está que também não é encontrada no etoposídeo.

Os compostos FeTRZ-NO<sub>3</sub> e FeTBZ apresentaram IC<sub>50</sub> maior que 200; para o padrão de estudos de morte celular, não são considerados como antitumorais compostos com IC<sub>50</sub> maior que 100. Por isso, os mesmos não foram avaliados

quantitativamente, da mesma forma que o etoposídeo não foi avaliado para as linhagens MIAPaCa-2 e HEPA 1c1c7.

Como dito anteriormente, o íon metálico ao complexar com um ligante orgânico pode dar origem a um composto mais ativo por alterar, por exemplo, a sua lipofilicidade, facilitando assim sua entrada na célula ao auxiliar no carregamento da molécula biologicamente ativa, viabilizando o transporte do fármaco, ou alterando sua via metabólica.<sup>2</sup> Esses resultados demonstraram que a coordenação metálica, nos casos dos compostos FeTRZ e CoTRZ, foi uma estratégia eficaz para aumentar a atividade citotóxica do ligante livre TRZ contra as linhagens de células avaliadas, sendo estes mais ativos que o fármaco utilizado como controle positivo.

Quando determinamos a citotoxicidade de linhagens celulares normais definimos o IC<sub>50</sub> como a maior concentração do composto capaz de viabilizar 50% das células. No caso das linhagens celulares tumorais definimos como a menor concentração do composto capaz de inviabilizar 50% das células.<sup>45</sup> Podemos concluir, portanto, que o complexo FeTRZ possui significativa atividade antitumoral frente a todas as linhagens de células testadas; enquanto o composto CoTRZ apresenta atividade antitumoral frente a apenas uma linhagem de células, a HEPA 1c1c7, como demonstrado na **Tabela 12**. Estes resultados são significativos para dar continuidade nos estudos destes composto como possíveis medicamentos antitumorais inéditos.



## 6. CONCLUSÃO

No desenvolvimento desse trabalho foram sintetizados quatro complexos inéditos a partir de um ligante derivado de uma triazina, a triazinana (TRZ), e um derivado de benzimidazol, o tiabendazol (TBZ) e dois íons metálicos, o Fe (III) e Co (III). Os compostos de coordenação sintetizados foram caracterizados, cada um de acordo com a sua particularidade, por diversas técnicas. Os complexos apresentam as seguintes fórmulas químicas:  $\text{Na}_6(\text{Fe}_2\text{TRZ}_4)$  - para o ligante TRZ com o metal  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Na}(\text{FeTRZNO}_3\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{Fe}(\text{OH})_3$  - para o ligante TRZ com o metal  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ ,  $(\text{FeTBZCl}_2)\text{Cl}$  - para o ligante TBZ com o metal  $\text{FeCl}_3$  e  $\text{Na}_4(\text{CoTRZCl}_4)\cdot 3\text{H}_2\text{O}$  - para o ligante TRZ com o metal  $\text{CoCl}_2$ .

Com a espectroscopia Mössbauer chegou-se à conclusão que o complexo FeTRZ é spin baixo, o que corrobora o grande desdobramento do campo cristalino e absorção em maior comprimento de onda exibido pelo complexo de Fe.

Através do ensaio *screening* concluímos que o FeTRZ e CoTRZ foram os mais citotóxicos entre os compostos sintetizados, mas nenhum dos produtos foram mais citotóxicos que o controle positivo camptotecina. No ensaio MTT complexo FeTRZ foi o mais ativo frente todas as células testadas, o CoTRZ a HEPA 1c1c7, porém os outros complexos não apresentaram atividades frente ao etoposídeo, usado como controle positivo.

Por fim, destacamos os complexos inéditos FeTRZ e CoTRZ que foram devidamente sintetizados, caracterizados e apresentaram promissoras atividades antitumorais, o que encoraja a continuidade dos estudos para outras linhagens de células cancerosas, bem como empregar a cisplatina como fármaco de referência (controle positivo).

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ATKINS, P. W.; JONES, Chris J. **Princípios da Química: Questionando a vida moderna e o meio ambiente**. 5. ed. Porto Alegre: Bookman, 2011.
2. FONTES, Ana Paula Soares, CÉSAR, Eloi Teixeira, BERALDO, Heloisa. A química inorgânica na terapia do câncer. **Cadernos temáticos de química nova na escola**, São Paulo, n. 6, p. 13-18, 2. sem. 2005.
3. BENITE, Anna M. C.; et al. Considerações sobre a química bioinorgânica medicinal. **Revista eletrônica de farmácia**. vol. 4, p. 131,142, 2. sem. 2007.
4. BRUNTON, Laurence L; et al. **Goodman e Gilman's: The pharmacological basic of therapeutics**. 11. Ed. New York: McGraw-Hill. 2006
5. GREVY, Jean Michel; et al. Coordination compounds of thiabendazole with main group and transition metal ions. **Inorganica chimica acta**, v. 339, p. 532-542, 1. sem. 2002.
6. DEVEREUX, Michael; et al. Synthesis, antimicrobial activity and chemotherapeutic potencial of inorganic derivatives of 2-(4'-thiazolyl) benzimidazole {thiabendazole}:X-ray Crystal structures of  $[Cu(TBZH)_2Cl]Cl \cdot H_2O \cdot EtOH$  and  $TBZH_2NO_3$  (TBZH = thiabendazole). **Journal of inorganic biochemistry**. v. 98, p. 1023-1031. 1. sem. 2004.
7. BASOLO, Fred; JOHNSON, Ronald. **Química de los compuestos de coordinación**. 1. ed. Buenos Aires: Reverte, 1967.
8. JONES, Chris J. **A química dos elementos dos blocos d e f**. 1. ed. Porto Alegre: Bookman, 2002.
9. KOTZ, John C.; TREICHEL JÚNIOR, Paul M. **Química geral 2 e reações químicas**. 5. ed. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2005.
10. LEE, J. D. **Química inorgânica não tão concisa**. 5. Ed. São Paulo: Blucher, 1999.
11. SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. **Química inorgânica**. 4. ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.
12. COTTON, F. A.; et al. **Advanced Inorganic Chemistry**. 6. Ed. New York: Wiley-Interscience, 1999.
13. COSTA, Paulo R. R.; et al.; **Ácidos e bases em química orgânica**. 1. Ed. Porto Alegre: Bookman, 2005.
14. DEVEREUX, Michael; et al. Synthesis, X-ray crystal structures and biomimetic and anticancer activities of novel copper(II) benzoate complexes incorporating 2-(4'-

thiazolyl) benzimidazole (thiabendazole), 2-(2-pyridyl) benzimidazole and 1,10-phenanthroline as chelating nitrogen donor ligands. **Journal of inorganic biochemistry**. v. 101, p. 881-892, 1. sem. 2007.

15. AMOLEGBE, Saliu; et al. Iron(III) and copper(II) complexes bearing 8-quinolinol with amino-acids mixed ligands: Synthesis, characterization and antibacterial investigation. *Arabian Journal of Chemistry*. v.8, p.742-747, 2 sem. 2015.

16. SOE, Cho; et al. Simultaneous biosynthesis of putrebactin, avaroferrin and bisucaberin by *Shewanella putrefaciens* and characterisation of complexes with iron(III), molybdenum(VI) or chromium(V). **Journal of Inorganic Biochemistry**. p. 1-9, 2. sem. 2015.

17. AMRANI, Fátima; et al. Oxidative DNA cleavage induced by an iron(III) flavonoid complex: Synthesis, Crystal structure and characterization of chlorobis(flavonolato)(methanol) iron(III) complex. **Journal of Inorganic Biochemistry**. p. 1208-1218. 1.sem. 2006.

18. BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

19. MEDEIROS, Miguel A. Cobalto. **Química Nova na Escola**. V. 35, p. 220-221, 2. sem. 2013.

20. PAVAN, J. **Síntese de complexos organometálicos de Cobalto(II) e ferro(II)**. 2008. 70 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós Graduação em Química, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2008.

21. JING, Chagling; et al. Synthesis, structures and urease inhibitory activity of cobalt(III) complexes with Schiff bases. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 24, p. 270-276, 2. sem. 2015.

22. CHAKRABORTY, Priyanka; MOHANTA, Sasankasekhar. Syntheses, structures and catecholase activity of two cobalt(III) complexes derived from N,N'-ethylenebis(3-ethoxysalicylaldehydeimine): A special host-guest system from a special ligand. **Inorganica Chimica Acta**, v. 435, p. 38-45, 1. sem. 2015.

23. MOURA, Aline; et al. Estudos sintéticos da aquação do trans-[Co(en)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl. **Química nova**, v. 29, p. 385-387, 1. sem. 2006.

24. PENG, Bing; et al. Synthesis, DNA-binding and photocleavage studies of cobalt(III) mixed-polypyridyl complexes: [Co(phen)<sub>2</sub>(dta)]<sup>3+</sup> and [Co(phen)<sub>2</sub>(amtp)]<sup>3+</sup>. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 101, p. 404-411, 2. sem. 2006.

25. ESHKOURFU, Rabia; et al. Synthesis, characterization, cytotoxic activity and DNA binding properties of the novel dinuclear cobalt(III) complex with the condensation product of 2-acetylpyridine and malonic acid dihydrazide. **Journal of inorganic biochemistry**. v. 105, p. 1196-1203, 1. sem. 2011.
26. CAVALCANTE, Márcia; et al. Síntese de 1,3,5-triazinas substituídas e avaliação da toxicidade frente a artemia salina leach. **Química nova**, v.23, p. 20-22, 1. sem. 2000.
27. REIS, Marcelo; et al. Síntese e aplicações de 1,3,5-triazinas. **Revista virtual de química**, v.5, p. 283-299, 1. sem. 2013.
28. MOTHILAL, K. K.; et al. Synthesis, X-ray crystal structure, antimicrobial activity and photodynamic effects of some thiabendazole complexes. **Journal of inorganic biochemistry**. v. 98, p. 322-332, 2. sem. 2003.
29. de fevereiro - Dia mundial do câncer. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acessado em 08 de outubro de 2016.
30. BRANDÃO, Hugo; et al. Química e farmacologia de quimioterápico antineoplásicos derivado de plantas. **Química nova**. v. 33, p. 1359-1369, 2. sem. 2010
31. BARBOSA, Luiz. **Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos**. 1. ed, Viçosa: UFV, 2007.
32. NAKAMOTO, Kazuo. **Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds**. 6. ed, Wiley: Estados Unidos, 2009.
33. PAVIA, Donald; et al. **Introdução à espectroscopia**. 4. ed, Cengage Learning: São Paulo, 2010.
34. BAKER, Murray; et al. Chromium complexes of hydroxyl-functionalised 1,3,5-triazacyclohexenes. **Dalton Trans.**, p. 1483-1490, 1. sem. 1999.
35. MORAES, Maria; LAGO, Claudimir. Espectrometria de massas com ionização por "electrospray" aplicada ao estudo de espécies inorgânicas e organometálicas. **Química nova**. vol. 26, p. 556-563, 1. sem. 2002.
36. CHAKRABORTY, Piryanka; MOHANTA, Sasankasekhar. Syntheses, structures and catecholase activity of two cobalto(III) complexes derived from *N,N'*-ethylenebis(3-ethoxysalicylaldimine): A special host – guest system from a special ligand. **Inorganica chimica acta**. vol. 235, p. 38-45, 1. sem. 2015.
37. TRÁVNÍČEK, Zdenek; et al. The first iron(III) complexes with ciclin-dependent kinase inhibitors: Magnetic, spectroscopic (IR, ES<sup>+</sup> MS, NMR, <sup>57</sup>Fe Mössbauer),

theoretical, and biological activity studies. **Journal of inorganic biochemistry**. vol. 104, p. 405-417, 2. sem. 2009.

38. FIGUEIREDO, Múcio; et al. Óxidos de ferro de solos formados sobre gnaiss do Complexo Bação, quadrilátero ferrífero, Minas Gerais. **Pesquisa agropecuária brasileira**. v. 41, p. 33-321, 1. sem. 2006.

39. CRUZ, Michele; et al. Síntese e Caracterização de Um Novo Complexo Mononuclear Contendo Íon Fe(III). **Sociedade Brasileira de Química**.

40. ANJOS, Ademir; et. Al. New Phenoxyl Radical Complexes of Manganese, Gallium, Indium and Iron Based on an H<sub>2</sub> bpen Ligand Derivative. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, vol. 17, p. 1540-1550, 2006.

41. STEVENS, Jonh; et al. **Mössbauer mineral handbook**. 1. Ed. One University Heights: Estados Unidos, 2005.

42. GREENWOOD, N; GIBB, T. **Mössbauer spectroscopy**. Chapman and Hall Ltd: London, 1971.

43. MORIGAKI, K. Milton; et al. Novel neutral iron(II) isocynide maleonitrile dithiolate [Fe(S<sub>2</sub>C<sub>2</sub>(CN)<sub>2</sub>)(*t*-BuNC)<sub>4</sub>] . **Química nova**. vol. 27, p. 76-78, 2004.

44. JASINSKI, Marsin; et al. Synthesis of new bis-imidazole derivatives. **Helvetica chimica acta**. vol. 90, p. 1765-1780, 1. sem. 2007.

45. MEDREDO, Héctor; et al. Distribuição, atividade biológica, síntese e métodos de purificação de podofilotoxina e seus derivados. **Química nova**. vol. 38, n. 2, 1 sem 2015.