



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DE  
ESTABILIDADE DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO DE  
COBRE(II) E PLATINA(II) RELEVANTES PARA O  
TRATAMENTO DO LINFOMA DE BURKITT**

**ANA CLARA POSSAR FERREIRA**

Florianópolis  
Dezembro/2022

**Ana Clara Possar Ferreira**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DE ESTABILIDADE DE  
COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO DE COBRE(II) E PLATINA(II)  
RELEVANTES PARA O TRATAMENTO DO LINFOMA DE BURKITT**

Relatório apresentado ao Departamento de Química  
da Universidade Federal de Santa Catarina,  
como requisito parcial da disciplina de  
Estágio II (QMC 5512)

---

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Christiane Fernandes Horn**

Florianópolis  
Dezembro/2022

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente aos meus pais, Kátia e Sergio Martin, e a minha irmã, Bianca Possar. Sem eles nada disso seria possível. Não tenho palavras para agradecer todo o apoio e carinho que sempre dedicaram a mim.

Ao meu companheiro, Lucas Ventura, que se fez presente durante toda a minha graduação. Te agradeço por ser exemplo e por sua tranquilidade, que é contagiante.

À todos os colegas de graduação, em especial ao Cristian da Paz e ao Jean Schonardie, por ouvirem meus desabafos e desabafarem comigo também. Vocês tornaram tudo mais fácil.

Ao Departamento de Química da UFSC pela estrutura e todo o suporte.

Agradeço a todos do LIQIMeC, principalmente à mestranda Ana Paula Cardoso, pelos ensinamentos, por todo o auxílio e pela imensa contribuição para a realização deste trabalho.

E, por fim, à Professora Christiane Fernandes Horn, por ter aceitado ser minha orientadora e ter feito isso da melhor maneira possível. Obrigada pela paciência e por todo o tempo dedicado às revisões e correções dos meus textos.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>11</b>
2.1 Linfoma de Burkitt e terapias convencionais	11
2.2 Desenvolvimento de novos compostos para o tratamento do LB	13
2.3 Etapas no desenvolvimento de novos compostos para o tratamento do LB: estudos de estabilidade em solução	14
2.4 Avaliação estrutural de novos compostos para o tratamento do LB empregando-se técnicas espectroscópicas e condutivimetria	16
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>22</b>
3.1 Objetivo Geral	22
3.2 Objetivos Específicos	22
<b>4. METODOLOGIA</b>	<b>23</b>
4.1 Síntese dos ligantes $\alpha$ -HBPA e $\beta$ -HBPA	23
4.2 Síntese dos complexos de cobre(II)	24
4.2.1 Síntese do complexo Cu $\alpha$ -HBPA	24
4.2.2 Síntese do complexo Cu $\beta$ -HBPA	24
4.3 Síntese dos complexos de platina(II)	24
4.3.1 Síntese do complexo Pt $\alpha$ -HBPA	25
4.3.2 Síntese do complexo Pt $\beta$ -HBPA	25
4.4 Caracterizações e estudos de estabilidade	25
4.4.1 Espectroscopia na região do infravermelho	25
4.4.2 Espectroscopia eletrônica	25
4.4.3 Condutivimetria	26
4.4.4. Análise elementar (C,H,N)	26
4.5 Segurança no laboratório e tratamento de resíduos.	26
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	<b>28</b>
5.1 Caracterizações físico-químicas dos complexos de Pt(II) e Cu(II)	29
5.1.1. Resultado das caracterizações dos complexos de cobre(II)	30
5.1.2 Resultado das caracterizações dos complexos de platina(II)	33
5.2. Estudos de estabilidade dos complexos de cobre(II) e platina(II) em DMSO e em DMEM empregando-se a técnica de espectroscopia eletrônica	36

5.2.1 Espectroscopia eletrônica aplicada aos compostos de Cu(II) .....	36
5.2.2 Espectroscopia eletrônica aplicada aos compostos de Pt(II) .....	39
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>43</b>
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>44</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estrutura das principais moléculas utilizadas como princípio ativo no tratamento do LB. A) Ciclofosfamida. B) Ifosfamida. C) Citarabina. D) Etoposídeo. .	12
<b>Figura 2:</b> Estrutura dos compostos 15, 16b e 16c alvos de estudos para potencial aplicação como fármacos antitumorais no tratamento do Linfoma de Burkitt. ....	13
<b>Figura 3:</b> Estrutura dos compostos enantioméricos de Platina(II) alvos de estudos para potencial aplicação como fármacos antitumorais no tratamento do Linfoma de Burkitt. ....	14
<b>Figura 4:</b> Estrutura dos compostos de cobre(II): A) Cu $\alpha$ -HBPA, B) Cu $\beta$ -HBPA, no estado sólido, de acordo com dados de difração de raios X. ....	17
<b>Figura 5:</b> Desdobramento dos orbitais d para os compostos de Cu(II) em ambiente octaédrico distorcido (D <sub>4h</sub> ).....	18
<b>Figura 6:</b> Representação da estrutura do composto de cobre(II) com o ligante $\alpha$ -HBPA indicando os comprimentos de ligação.....	19
<b>Figura 7:</b> Estrutura dos compostos de platina(II): A) Pt $\alpha$ -HBPA, B) Pt $\beta$ -HBPA.....	19
<b>Figura 8:</b> Desdobramento dos orbitais d para os compostos de Pt(II) em ambiente plano-quadrático.....	20
<b>Figura 9:</b> Estruturas e rota sintética para obtenção dos ligantes a) $\alpha$ -HBPA e b) $\beta$ -HBPA. ....	23
<b>Figura 10:</b> Espectros na região do Infravermelho para os compostos Cu $\alpha$ -HBPA e Cu $\beta$ -HBPA, e seus respectivos ligantes, $\alpha$ -HBPA e $\beta$ -HBPA.....	30
Tabela 1: Resultados de Análise Elementar (CHN) para os compostos Cu $\alpha$ -HBPA e Cu $\beta$ -HBPA.....	30
<b>Figura 11:</b> Espectros na região do Infravermelho para os compostos Pt $\alpha$ -HBPA e Pt $\beta$ -HBPA e seus respectivos ligantes, $\alpha$ -HBPA e $\beta$ -HBPA .....	33
<b>Figura 12:</b> Estudo de estabilidade via Espectroscopia Eletrônica para os compostos Cu $\alpha$ -HBPA e Cu $\beta$ -HBPA em DMSO puro e em DMEM (1% DMSO). ....	37
<b>Figura 13:</b> Estudo de estabilidade via Espectroscopia Eletrônica para os compostos Pt $\alpha$ -HBPA e Pt $\beta$ -HBPA em DMSO puro e em DMEM (1% DMSO).....	40

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Resultados de Análise Elementar (CHN) para os compostos Cu $\alpha$ -HBPA e Cu $\beta$ -HBPA.....	30
<b>Tabela 2:</b> Atribuições para as principais bandas observadas no espectro IV para os ligantes e seus respectivos compostos de Cu(II). .....	31
<b>Tabela 3:</b> Dados de condutividade para os compostos de cobre(II) obtidos nos tempos 0, 24 e 48h.....	32
<b>Tabela 4:</b> Resultados de Análise Elementar (CHN) para os compostos Pt $\alpha$ -HBPA e Pt $\beta$ -HBPA. ....	33
<b>Tabela 5:</b> Atribuições para as principais bandas observadas no espectro IV para os ligantes e seus respectivos compostos de Pt(II). .....	34
<b>Tabela 6:</b> Dados de condutividade para os compostos de platina(II) obtidos nos tempos 0, 24 e 48h.....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ANVISA**- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**$\alpha$ -HBPA** - 1-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]-3-(1-naftiloxi)-2-propanol

**$\beta$ -HBPA** – 1-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]-3-(2-naftiloxi)-2-propanol

**HBPA** – (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina)

**DMEM** – Dulbecco's Modified Eagle Medium

**RPMI** – Roswell Park Memorial Institute

**PBS** - Phosphate-buffered Saline

**INCA** – Instituto Nacional do Câncer

**LB** – Linfoma de Burkitt

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**LH** – Linfoma de Hodgkin

**LNH** – Linfoma não Hodgkin

**DNA** – Ácido Desoxirribonucleico

**DMSO** – Dimetilsulfóxido

**RPE** – Ressonância Paramagnética Eletrônica

## RESUMO

Este trabalho tem como objetivo a síntese, caracterização e estudo de estabilidade em solução, de quatro compostos de coordenação de cobre(II) e platina(II), os quais contém os ligantes isoméricos  $\alpha$ -HBPA e  $\beta$ -HBPA. A motivação para este estudo é a potencial aplicação futura destes compostos como metalofármacos no tratamento do Linfoma de Burkitt (LB), um tumor agressivo e altamente metastático. Os ligantes e seus respectivos compostos de coordenação foram obtidos empregando-se rotas sintéticas previamente descritas pelo grupo de pesquisa, sendo caracterizados por técnicas físico-químicas, tais como espectroscopia na região do Infravermelho e eletrônica, análise elementar, ponto de fusão e condutivimetria. Os resultados das caracterizações indicam que, tanto os ligantes quanto os compostos de coordenação, foram obtidos com rendimentos e grau de pureza satisfatórios. Estudos de estabilidade destes compostos de coordenação, em DMSO (dimetilsulfóxido), e na presença do meio biológico DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*) foram realizados, sendo uma etapa importante para futuras aplicações destes compostos em terapia oncológica, em virtude do projeto em colaboração com a Professora Dr.<sup>a</sup> Maria Cláudia Santos Silva, do Departamento de Análises Clínicas da UFSC. Os compostos de cobre(II) e platina(II) tiveram suas estabilidades avaliadas pelas técnicas de espectroscopia eletrônica e condutivimetria, em DMSO, nos tempos de 0, 24, 48h. Os resultados obtidos indicam que os complexos são bastante estáveis em DMSO, um solvente adequado para estudos preliminares *in vitro*. Investigações similares, empregando-se a técnica de espectroscopia eletrônica foram realizadas, empregando-se o meio de cultura DMEM com 1% de DMSO. Os compostos foram solúveis nestas condições e interações entre os constituintes do meio e os compostos foram observadas, especialmente para os compostos de coordenação contendo o isômero beta do ligante. Tais interações podem interferir e modular a reatividade dos compostos e devem ser levadas em consideração quando da realização de ensaios biológicos, *in vitro*.

*Palavras-chave: cobre(II), platina(II), linfoma de Burkitt, estudos de estabilidade em solução.*

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com o INCA (Instituto Nacional do Câncer) a estimativa é que ocorrerão 625 mil novos casos de câncer entre os anos de 2020 e 2022, o que torna as neoplasias malignas uma das principais causas de mortalidade no país.<sup>1</sup> Os linfomas ocorrem quando as células do nosso sistema linfático sofrem transformações, originando células malignas. Existem dois tipos de linfoma, que são chamados de linfoma Hodgkin e linfoma não-Hodgkin. O linfoma de Burkitt (LB) é um tipo de linfoma não-Hodgkin que foi descrito pela primeira vez por Denis Burkitt, em 1958.<sup>2</sup>

Apesar de ser um tipo de câncer agressivo e altamente metastático, o LB tem altos índices de cura. O sucesso da terapia irá depender do estágio em que doença se encontra quando é diagnosticada, da área afetada e se o tratamento foi iniciado rapidamente. Frequentemente o linfoma está associado à imunodeficiência e é muito comum em crianças.<sup>2</sup> Um esquema intensivo alternado de compostos orgânicos como ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, metotrexato, ifosfamida, etoposídeo e citarabina (CODOX-M/IVAC) resulta em um índice de cura de 80% para crianças e adultos com menos de 60 anos, entretanto, pode causar uma série de efeitos colaterais.<sup>3</sup>

Nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo compostos de coordenação contendo metais de transição e investigando as atividades antitumorais destes *in vitro* e *in vivo*, com o objetivo de desenvolver metalofármacos mais eficientes e menos tóxicos.<sup>4-10</sup> O presente trabalho visa a síntese e caracterização de compostos de cobre(II) e platina(II) com os ligantes isoméricos  $\alpha$ -HBPA e  $\beta$ -HBPA, previamente estudados pelo grupo, com o intuito de realizar estudos de estabilidade destes complexos em solução. Estas investigações contribuirão na execução de um projeto em colaboração com a Prof. Maria Cláudia Santos Silva, do Departamento de Análises Clínicas da UFSC, em curso, o qual visa o estudo da atividade antitumoral *in vitro* e mecanismos de ação destes compostos de coordenação, frente ao Linfoma de Burkitt.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Linfoma de Burkitt e terapias convencionais

Câncer é o termo que abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças que têm como característica comum o crescimento desordenado de células que invadem tecidos ou órgãos, podendo se espalhar por todo o corpo em um processo chamado de metástase. Os diferentes tipos de câncer estão relacionados com os diversos tipos de células do nosso corpo. Quando estes começam em tecidos como pele ou mucosas, são denominados Carcinomas. Se começam em ossos, músculos ou cartilagens, são chamados Sarcomas. E quando sua origem está no sistema linfático são chamados de Linfomas.<sup>11</sup>

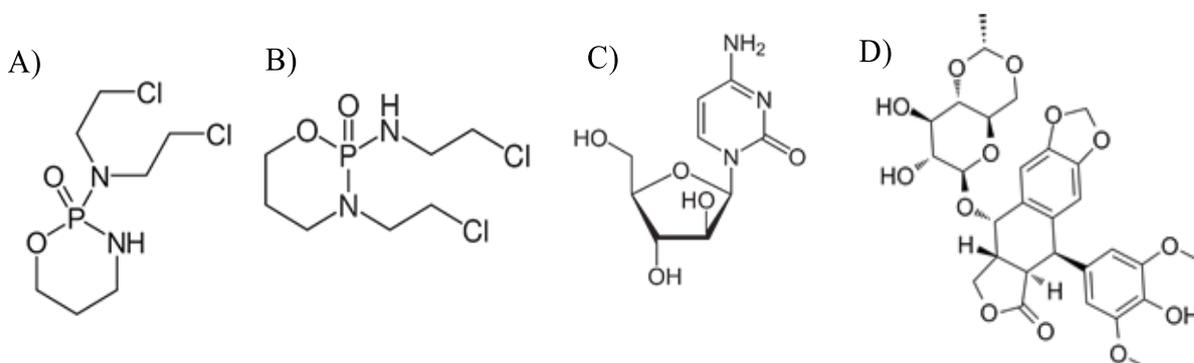
Linfoma é um tipo de câncer que tem origem nas células do sistema linfático. O sistema linfático é constituído por uma complexa rede de vasos chamados de vasos linfáticos que distribuem, por todo o corpo, o fluido linfático dos tecidos de volta para o sistema circulatório. Este sistema faz parte da defesa do organismo e por ele circulam os linfócitos, que são células de defesa produzidas pela medula óssea. Após o amadurecimento dos linfócitos, eles se diferenciam em linfócitos T, que atacam diretamente as células infectadas, e linfócitos B, que protegem nosso organismo através da produção de anticorpos.<sup>12</sup>

Existem diversos tipos de linfomas e em geral eles são diferenciados por duas classificações: Linfomas de Hodgkin (LH) e Linfomas não Hodgkin (LNH). Os LH's se espalham de forma ordenada e aparecem com mais frequência em linfócitos B, já os LNH's se espalham de maneira desordenada e podem começar em qualquer parte do corpo. De acordo com o INCA existem mais de 20 tipos de LNH e este é o 8º câncer mais incidente entre os homens e o 9º entre as mulheres.<sup>13</sup>

O Linfoma de Burkitt (LB) é um linfoma raro e agressivo considerado um Linfoma não Hodgkin que ataca células B, descrito pela primeira vez por Denis Burkitt, em crianças africanas. O LB representa menos de 5% dos casos de linfomas em adultos, porém, é responsável por 40% dos casos de LNH infantil. Este linfoma é caracterizado por um índice de proliferação extremamente alto, de quase 100%, e crescimento acelerado. Por ser uma doença sistêmica o LB requer quimioterapia em todos os estágios da doença.<sup>14</sup>

Existem diversas abordagens de tratamento para o LB, que variam de acordo com a faixa etária e o grau de agressividade em que o linfoma se apresenta no paciente. O protocolo mais utilizado para pacientes adultos e de alto risco é o CODOX-M/IVAC (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, metotrexato/ifosfamida, citarabina e etoposídeo). O regime CODOX-M (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e metotrexato) também é muito proposto para pacientes com grau mais baixo de agressividade.<sup>15</sup> Na Figura 1 são apresentadas as estruturas de alguns dos fármacos utilizados no tratamento do LB.

**Figura 1:** Estruturas de algumas moléculas orgânicas, utilizadas como fármacos no tratamento do LB. A) Ciclofosfamida. B) Ifosfamida. C) Citarabina. D) Etoposídeo.<sup>15</sup>



Fonte: Elaborado pelo autor.

Cada um destes fármacos, os quais atuam como quimioterápicos, possuem distintos mecanismos de ação. A ciclofosfamida e a ifosfamida são consideradas agentes alquilantes, promovem alterações e impedem a separação da dupla fita do ácido desoxirribonucleico (DNA), resultando no apoptose celular. A citarabina é um fármaco antimetabólito, pois inibe a biossíntese de componentes essenciais para o DNA. Já o etoposídeo é um quimioterápico derivado de produtos naturais, mais especificamente da podofilotoxina, que forma um complexo com a enzima topoisomerase II impedindo que as alterações na estrutura de DNA sejam reparadas. Há registros de toxicidade relacionada ao uso destes quimioterápicos os quais estão associados a efeitos colaterais como mielossupressão, anemia, leucopenia e maior incidência de infecções.<sup>16</sup>

Tendo isso em mente, um dos principais desafios da terapia padrão para o LB é a toxicidade. Abordagens adaptativas se tornaram uma alternativa para minimizar este efeito em casos de pacientes com a doença em baixo risco, porém, ainda há uma

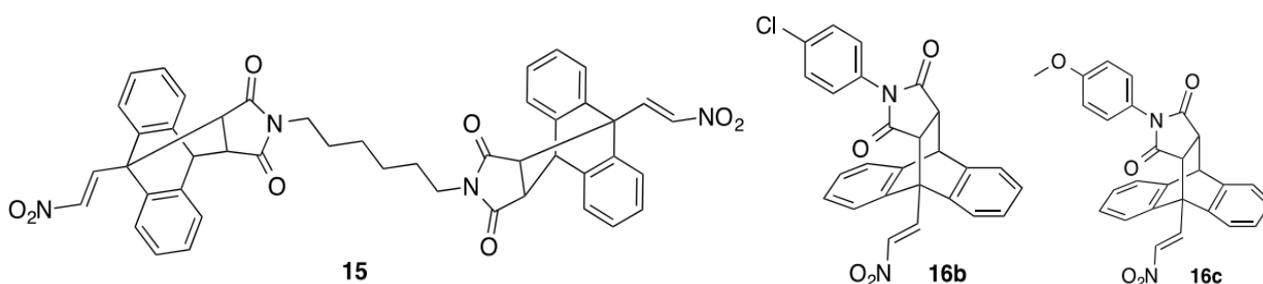
grande necessidade de melhorar as estratégias terapêuticas para o LB, visto que a mortalidade relacionada ao tratamento em casos de doença em estágio avançado é alta. Com isso, é importante desenvolver alternativas menos tóxicas que mantenham a atual taxa de cura, e os compostos de coordenação podem ser alvos de novas pesquisas na área.<sup>3</sup>

## 2.2 Desenvolvimento de novos compostos para o tratamento do LB

Visando o emprego de melhores terapias para o tratamento do Linfoma de Burkitt, compostos orgânicos e de coordenação têm sido desenvolvidos, visando aplicações futuras neste ramo.

BYRNE, 2020, e colaboradores, sintetizaram uma série de compostos orgânicos e verificaram a atividade e seletividade destes frente às células de LB. Os compostos 15, 16b e 16c (Figura 2) apresentaram boa seletividade e demonstraram potentes efeitos citotóxicos frente às linhagens celulares de LB, promovendo morte por apoptose, sendo, portanto, consideradas moléculas promissoras para estudos futuros.<sup>17</sup>

**Figura 2:** Estrutura dos compostos 15, 16b e 16c alvos de estudos para potencial aplicação como fármacos antitumorais no tratamento do Linfoma de Burkitt.<sup>17</sup>

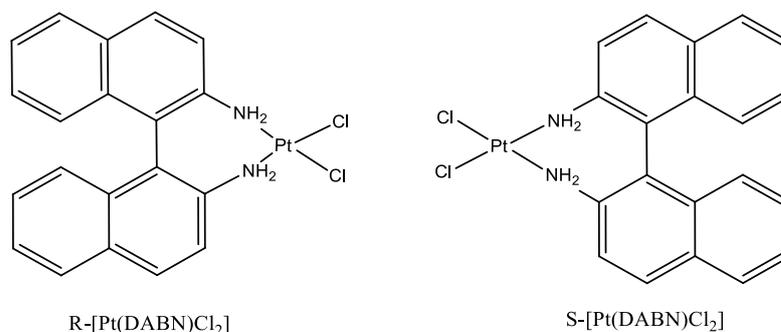


Fonte: BYRNE, 2020.

A maioria dos estudos recentes, relatados na literatura, possuem enfoque na utilização de compostos orgânicos como potenciais agentes citotóxicos, para o tratamento do LB. Entretanto, dois compostos enantioméricos, denominados (R,S)-1,1'-binaftil-2,2'-diaminodicloro-Pt(II) (Figura 3), tiveram suas atividades antitumorais avaliadas *in vitro*, frente à duas linhagens de LB (Gumbus e CDDPrGB). A linhagem Gumbus apresentava sensibilidade à cisplatina e a outra resistência. Ambos os compostos obtiveram êxito prévio no tratamento de células humanas de câncer de

cólon, sendo quase tão eficiente quanto a oxaliplatina, que está em uso clínico para o tratamento deste tipo de câncer há décadas.<sup>18</sup>

**Figura 3:** Estrutura dos compostos enantioméricos de platina(II) alvos de estudos para potencial aplicação como fármacos antitumorais no tratamento do Linfoma de Burkitt.



Fonte: SORENSEN, 2018.

Os estudos indicaram que o enantiômero (S) foi duas vezes mais potente do que o (R) frente às linhagens de LB, o que indica que a quiralidade influencia na atividade biológica destes compostos. Entretanto, o enantiômero (R) se demonstrou menos citotóxico do que o (S) devido a uma menor interação com o DNA.<sup>18</sup>

Um fator importante a ser considerado, quando se trata da investigação da futura aplicabilidade de compostos de coordenação no tratamento oncológico, é a condição para a avaliação inicial das suas atividades citotóxicas *in vitro*. Este estudo inicial depende das solubilidades e das estabilidades destes compostos em solução e na presença dos meios de cultivo celular, norteando estudos futuros *in vivo*. Os estudos *in vitro* são importantes no desenvolvimento de novos fármacos pois permite identificação da espécie ativa, ou seja, da estrutura molecular relacionada à atividade biológica apresentada, pavimentando o caminho para os estudos *in vivos*.<sup>19</sup>

### 2.3 Etapas no desenvolvimento de novos compostos para o tratamento do LB: estudos de estabilidade em solução

Para a futura aplicação de compostos sintéticos no tratamento de Linfomas, com administração intravenosa, é necessária a realização de diversos estudos prévios, denominados de estudos pré-clínicos. Estes estudos são constituídos de ensaios *in vitro* e *in vivo*, selecionando os compostos mais aptos para investigação que estão associados à fase clínica, os quais são regulamentados pela ANVISA. Os

estudos pré-clínicos são realizados em solução, como os estudos de atividade citotóxica *in vitro* e de estabilidade. A grande maioria dos compostos orgânicos e dos compostos de coordenação de platina(II) são insolúveis em água, já os compostos de coordenação de cobre(II) apresentam melhores solubilidades em meio aquoso. Tendo isso em mente, a avaliação da estabilidade dos compostos tem sido realizada empregando-se DMSO. Este solvente é muito utilizado nos estudos de *screening* de compostos frente a linhagens tumorais, *in vitro* e até mesmo *in vivo*.<sup>4,5</sup> O DMSO é amplamente empregado para solubilização de compostos, contornando os problemas de solubilidade apresentados, pela maioria dos compostos de coordenação, em meio aquoso. Além disto, seu uso é amplamente aceito na literatura, por não apresentar citotoxicidade às linhagens tumorais ou normais.<sup>20</sup> Em um trabalho publicado recentemente, este solvente não causou dano à linhagem celular MDA-MB-231 (câncer de mama humano), sendo empregada a proporção de 20% de DMSO, na presença de PBS (solução salina tamponada com fosfato).<sup>20</sup> Neste estudo, o DMSO atua como co-solvente, sendo esta uma técnica empregada na geração de soluções para estudo de triagem de compostos *in vitro*, quando o composto investigado não é solúvel em meio aquoso. Entretanto, o DMSO é um solvente coordenante em potencial e a ocorrência de coordenação deve afetar a solubilidade e estrutura do complexo em estudo. Sendo assim, o estudo de estabilidade em DMSO, permite que seja avaliada a coordenação do mesmo ao centro metálico, inferindo sobre a labilidade do composto em solução, nos mesmos tempos dos ensaios antitumorais *in vitro*.<sup>21</sup>

A especiação na presença dos meios biológicos, como o DMEM, é um estudo bastante complexo. Entretanto, os estudos de estabilidade dos candidatos a fármacos, na presença dos meios de cultura, são de suma importância para atestar que a atividade citotóxica está diretamente relacionada ao composto avaliado. Todavia, como os meios biológicos empregados são distintos para estudos *in vitro* e *in vivo*, similares estudos devem ser realizados para avaliar a estrutura de complexos nos meios biológicos, quando há a realização de estudos *in vivo*, não podendo extrapolar os resultados obtidos *in vitro* para *in vivo*.<sup>22</sup>

Os meios de cultivo celular são soluções aquosas desenvolvidas para manter ou replicar células *in vitro*. A utilização do cultivo celular permite o estudo do

comportamento de células vivas fora do organismo e, para isso, é necessário que as soluções contendo condições o mais próximas possível do ambiente que as células se encontravam em um tecido vivo, contendo os nutrientes necessários e mantendo-se rigorosos controles de temperatura e pH.<sup>19</sup> Já nos estudos *in vivo* emprega-se apenas um veículo, como PBS ou solução salina ou água ultra-pura, sem a necessidade do meio de cultura.<sup>20</sup>

O meio de cultura DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*), é utilizado para o cultivo de células normais e neoplásicas de mamíferos *in vitro*. Sua formulação utiliza um sistema de tamponamento com bicarbonato de sódio, afim de manter o pH em 7,4, possui ainda uma série de aminoácidos essenciais e vitaminas para estimular o crescimento celular. Além disso, este meio possui grandes quantidades de glicose e soro fetal bovino, com o objetivo de nutrir as células, sejam elas cancerosas ou não. O vermelho de fenol (*phenol red*) também é um componente bastante característico deste meio de cultivo, atuando como indicador de pH e conferindo a esta solução coloração avermelhada/rósea. A composição de meios de cultura é vasta e repleta de substâncias potencialmente coordenantes ao centro metálico, por isso, é de grande importância os estudos de estabilidade em solução, para verificar se há a presença de interações entre os componentes do meio e o metal presente nos compostos de coordenação, nos estudos *in vitro*.<sup>23</sup>

O estudo das propriedades de compostos para o tratamento do LB em solução contendo os meios biológicos pode ser feito através do emprego de diversas técnicas, entre elas a Espectroscopia Eletrônica (na região do ultravioleta-visível), sendo esta utilizada no presente trabalho. Deve ser considerado que este estudo se relaciona diretamente com os resultados obtidos *in vitro*, não podendo ser extrapolados para estudos *in vivo*, já que o meio DMEM é um meio exclusivo para estudos *in vitro*.<sup>21</sup>

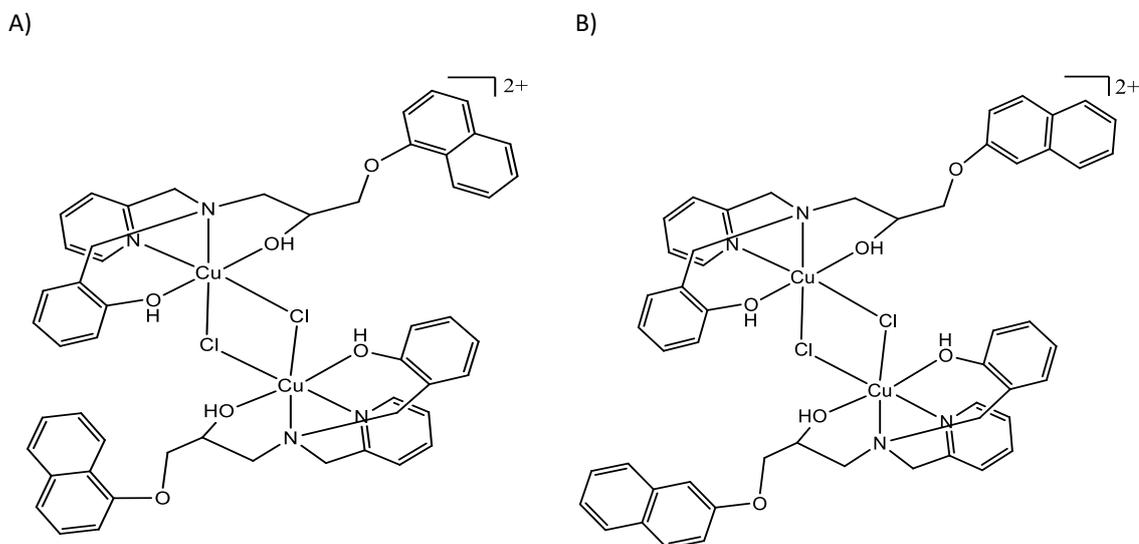
#### **2.4 Avaliação estrutural de novos compostos para o tratamento do LB empregando-se técnicas espectroscópicas e condutivimetria**

A técnica de Espectroscopia Eletrônica, na região do ultravioleta-visível possibilita detectar qualquer alteração no comportamento espectral de um composto com o tempo, em virtude da interação entre o composto de coordenação em estudo e a radiação eletromagnética incidente. A técnica permite o estudo e atribuições das

transições que ocorrem entre os níveis eletrônicos de grupos presentes nas moléculas orgânicas, empregadas como ligantes, tais como piridina e naftol, bem como presentes em metais de transição, como cobre(II), na presença de radiação na região do ultravioleta-visível. O acompanhamento espectral, em função do tempo, pode indicar mudanças na esfera de coordenação do complexo, associadas à labilidade dos ligantes coordenados ao centro metálico. Essas reações de substituição de ligantes podem ser positivas, quando melhoram a solubilidade do complexo no meio em estudo ou quando resultam em compostos mais ativos do ponto de vista biológico, ou negativas, quando resultam em decréscimo na solubilidade ou alteram a estrutura do composto e conseqüentemente reduzem suas atividades biológicas. Estes efeitos afetam diretamente a atividade biológica dos mesmos, já que estes estudos são realizados em solução.<sup>24</sup>

Os compostos de cobre(II) aqui investigados (Figura 4), previamente sintetizados e caracterizados pelo nosso grupo de pesquisa (FERNANDES, 2015) apresentam-se como dímeros de Cu(II), no estado sólido, contendo duas pontes cloro entre os centros metálicos. Entretanto, espectros de RPE (Ressonância Paramagnética Eletrônica), obtidos em solução de DMSO, indicam que estes assumem geometria octaédrica distorcida (D<sub>4h</sub>), em virtude da ruptura da estrutura dimérica em solução, resultando em compostos mononucleares.<sup>4</sup>

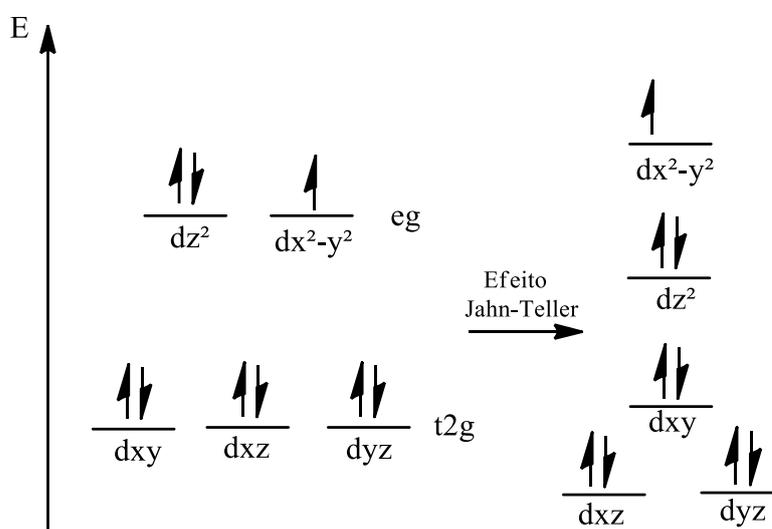
**Figura 4:** Estruturas dos compostos de coordenação de cobre(II): A) Cu  $\alpha$ -HBPA, B) Cu  $\beta$ -HBPA, no estado sólido, de acordo com dados de difração de raios X.<sup>4</sup>



Fonte: Elaborado pelo autor.

Estes compostos de cobre(II) são paramagnéticos e exibem absorções na região do visível, justificando suas colorações verdes intensas. Na Figura 5 está o desdobramento dos orbitais d para os compostos de Cu(II), ilustrando o caráter paramagnético dos mesmos. As colorações são justificadas devido a possibilidade de transições d-d entre os orbitais d do metal. Adicionalmente, a Figura 5 apresenta as consequências do Efeito Jahn-Teller no desdobramento dos orbitais d, observado em compostos de cobre(II), hexacoordenados, com configuração  $3d^9$ .<sup>4</sup>

**Figura 5:** Desdobramento dos orbitais d para os compostos de Cu(II) em ambiente octaédrico distorcido ( $D_{4h}$ ).<sup>4</sup>



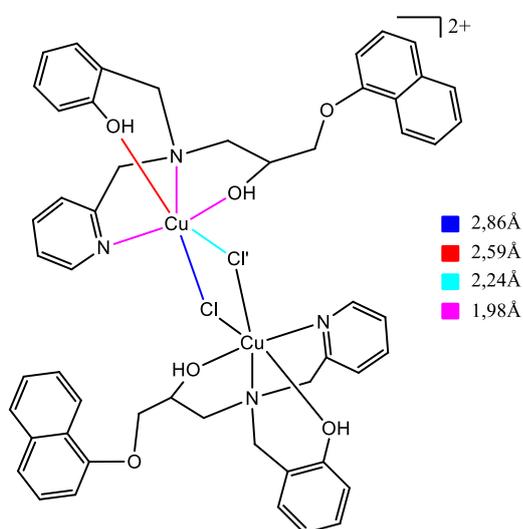
Fonte: Elaborado pelo autor.

O Efeito Jahn-Teller, também conhecido como distorção tetragonal, é causado pelo preenchimento assimétrico de orbitais degenerados (neste caso os orbitais  $e_g$ ), que resulta na distorção da geometria do composto e quebra da degenerescência destes orbitais, levando a uma diminuição na energia do orbital  $e_g(dz^2)$  e o aumento da energia do orbital  $e_g(dx^2-y^2)$ , quando há o alongamento das ligações axiais e compressão das quatro ligações equatoriais, sendo este o caso para os presentes compostos de cobre(II), tornando a distribuição dos orbitais energeticamente vantajosa.<sup>25</sup>

Este efeito pode ser comprovado analisando os comprimentos das ligações nos complexos de Cu(II) no estado sólido: uma das ligações Cu-Cl é mais longa, com comprimento de  $2,86\text{Å}$ , indicando que esta ligação é mais fraca e facilmente rompida

em solução. A outra ligação no eixo axial é relativa à ligação Cu-OH do fenol, com comprimento de 2,59Å. As demais ligações, no plano equatorial, têm comprimentos médios de 1,98Å e a Cu-Cl' possui comprimento de 2,24Å, como mostrando na Figura 6. Além disso, é importante ressaltar que não existem diferenças significativas entre os comprimentos de ligação para os compostos isoméricos de cobre(II), contendo os ligante alfa ou beta. Em solução, o complexo de cobre(II) adquire número de coordenação igual a 6, tornando-se um cátion, com a coordenação de uma molécula de DMSO ao centro de cobre(II).<sup>4</sup>

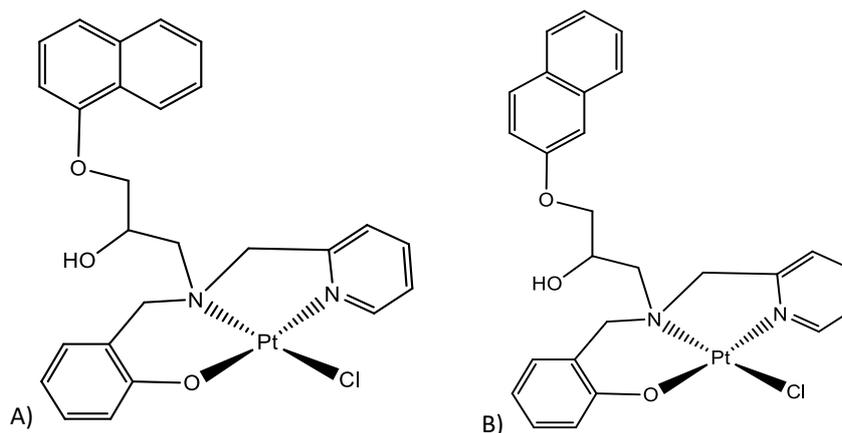
**Figura 6:** Representação da estrutura do composto de cobre(II) com o ligante  $\alpha$ -HBPA indicando os comprimentos de ligação, para a primeira esfera de coordenação dos centros de Cu(II).



Fonte: Elaborado pelo autor.

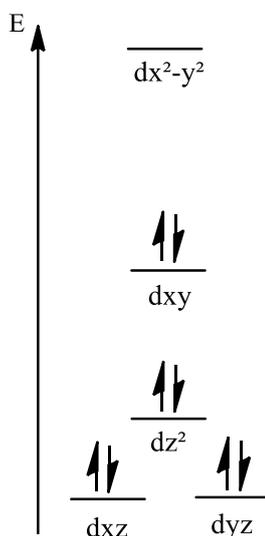
Já os compostos de platina(II) aqui investigados (Figura 7), previamente sintetizados e caracterizados pelo nosso grupo de pesquisa (FERNANDES, 2019) apresentam-se como compostos de Pt(II), com geometria plano-quadrática e configuração  $3d^8$  para o centro metálico. Portanto, não exibem absorções na região do visível, justificando suas colorações pálidas.<sup>5</sup> Na Figura 8 está representado o desdobramento dos orbitais d para os compostos de Pt(II), ilustrando o caráter diamagnético dos compostos e a ausência de transições d-d.<sup>5</sup>

**Figura 7:** Estrutura dos compostos de platina(II): A) Pt  $\alpha$ -HBPA, B) Pt  $\beta$ -HBPA.<sup>5</sup>



Fonte: Elaborado pelo autor.

**Figura 8:** Desdobramento dos orbitais d para os compostos de Pt(II) em ambiente plano-quadrático.<sup>5</sup>



Fonte: Elaborado pelo autor.

Desta forma, o acompanhamento espectral, em DMSO, e posterior comparação dos perfis espectrais com os espectros obtidos no meio biológico DMEM, permitirá inferir se:

I - O DMSO está se coordenando ao centro metálico, II - Se algum componente do meio biológico DMEM está se coordenando ao centro metálico, III - Se a presença do meio biológico aquoso (DMEM) afeta a solubilidade ou a estabilidade dos compostos em estudo, de modo a interferir futuramente na realização de ensaios *in vitro*, frente às células do LB.

Já a técnica de condutivimetria, por sua vez, é um método de análise que se fundamenta na medida da condutividade elétrica de uma solução eletrolítica. A condução da eletricidade através das soluções iônicas ocorre devido à migração de íons positivos e negativos durante a aplicação de um potencial de corrente alternada.<sup>26</sup> Segundo a Lei de Ohm ( $E=IR$ ), a intensidade da corrente ( $I$ ) que passa por um condutor elétrico é inversamente proporcional à resistência ( $R$ ), onde  $E$  é a diferença de potencial. O inverso da resistência é a condutância ( $G=1/R$ ), cuja medida total é a condutância de todos os íons da solução. Sendo assim, a condutância depende do número de íons presentes, das suas cargas e da mobilidade dos íons. A célula condutométrica é formada por duas lâminas de platina, de igual tamanho e forma, mantidas a uma distância fixa entre si e revestidas na face interior por uma fina camada de negro de platina (platina platinizada). Este serve para aumentar a área superficial dos eletrodos de modo a diminuir os efeitos de polarização quando há passagem da corrente elétrica.<sup>26</sup>

As determinações dos valores de condutividade dos compostos de coordenação são realizadas em solução, empregando-se solventes como o DMSO, a partir de soluções com concentrações conhecidas, sendo obtidas a uma dada temperatura. Nestes casos não é possível empregar-se soluções preparadas em meio de cultura, como o DMEM, devido à sua complexidade de composição e variedade de interações que podem ocorrer entre os compostos e os componentes do meio, além da dificuldade de comparação com dados previamente estabelecidos na literatura. As determinações podem ser realizadas no mesmo intervalo de tempo dos ensaios biológicos *in vitro*, permitindo avaliar a coordenação do DMSO ao centro metálico e o impacto desta coordenação nos valores de condutividade. Para compostos de coordenação utiliza-se a comparação do valor obtido com valores tabelados, no mesmo solvente. O artigo publicado por W. J. Geary em 1971 é referência na área de condutividade e amplamente aceito para fins de comparação. Os valores de condutividade, obtidos com o tempo, permitem inferir sobre manutenção ou não da estrutura do composto em DMSO e pode contribuir para entendimento da composição da espécie ativa, responsável pela atividade citotóxica, *in vitro*.<sup>4,5</sup>

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo geral a síntese, caracterização e estudo de estabilidade em solução, de compostos de coordenação isoméricos de cobre(II) e platina(II), com potencial aplicação como metalofármacos antitumorais, no tratamento do Linfoma de Burkitt.

#### 3.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos deste trabalho são:

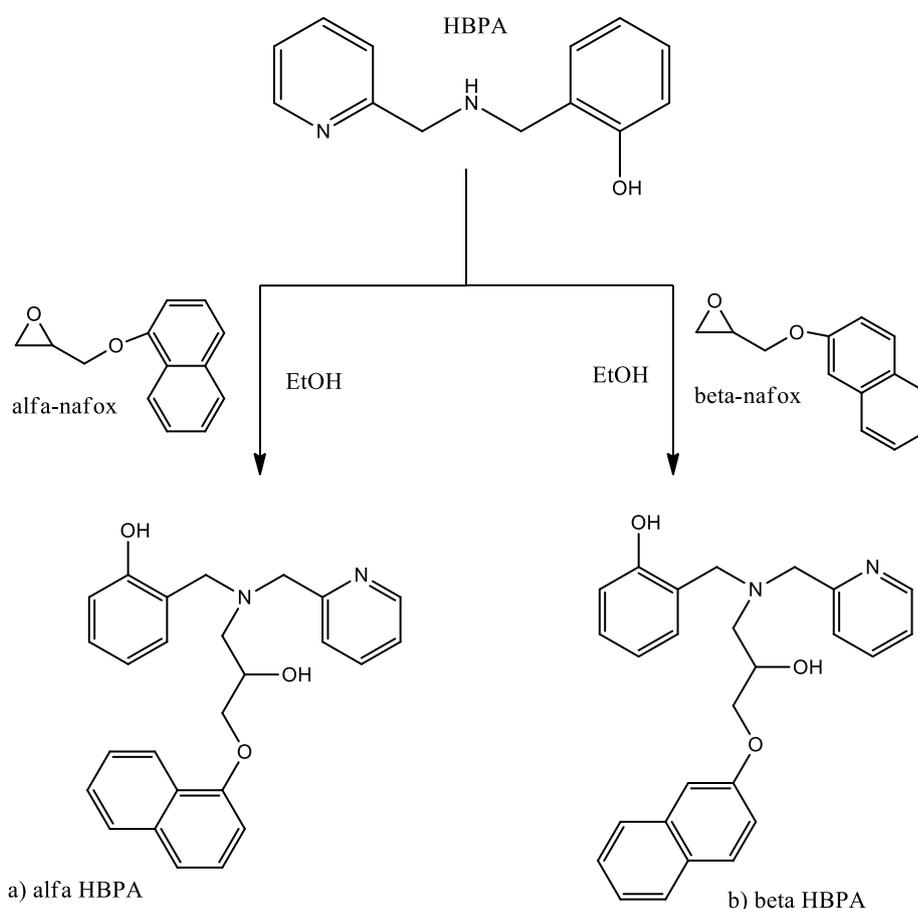
- Sintetizar e caracterizar os ligantes isoméricos  $\alpha$ -HBPA e  $\beta$ -HBPA;
- Sintetizar e caracterizar os complexos de cobre(II) e platina(II) com os ligantes  $\alpha$ -HBPA,  $\beta$ -HBPA a partir de técnicas espectroscópicas na região do infravermelho e eletrônica, condutivimetria, análise elementar (%C, %H, e %N) e determinação do ponto de fusão, para posterior comparação com dados da literatura;
- Investigar as estabilidades dos compostos de coordenação de cobre(II) e platina(II) em DMSO, empregando-se as técnicas de condutivimetria e Espectroscopia Eletrônica na região do ultravioleta-visível;
- Investigar a estabilidade dos complexos no meio de cultura celular DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*), empregando-se a técnica de Espectroscopia Eletrônica.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 Síntese dos ligantes $\alpha$ -HBPA e $\beta$ -HBPA

Os ligantes 1-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]-3-(1-naftiloxi)-2-propanol ( $\alpha$ -HBPA) e 1-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]-3-(2-naftiloxi)-2-propanol ( $\beta$ -HBPA), foram sintetizados tendo como base métodos previamente descritos na literatura.<sup>4</sup> Suas estruturas e rotas sintéticas estão apresentadas na Figura 9.

**Figura 9:** Estruturas e rota sintética para obtenção dos ligantes a)  $\alpha$ -HBPA e b)  $\beta$ -HBPA.<sup>4</sup>



Fonte: Elaborado pelo autor.

O ligante  $\alpha$ -HBPA (MM = 414,5 g/mol) foi obtido a partir da reação entre 25 mmol (5 g) do epóxido  $\alpha$ -nafox e quantidade equimolar da amina secundária HBPA (5,36 g; MM = 214,3 g/mol) em um balão de fundo redondo de 250 mL, contendo 100 mL de etanol. A solução foi mantida em refluxo durante 5 dias e em seguida foi concentrada no rotaevaporador, sendo obtido um óleo de coloração castanha. O óleo obtido foi dissolvido em diclorometano e extraído com solução *brine*. A fase orgânica

foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada novamente no rotaevaporador, obtendo-se um óleo de coloração castanha escura. O rendimento foi de 6,6 g (64%). Por sua vez, o ligante isomérico  $\beta$ -HBPA (MM = 414,5 g/mol) foi obtido a partir da reação entre quantidades equimolares dos precursores  $\beta$ -nafox (26 mmol, 5,15 g) e HBPA (5,52 g), em um balão de fundo redondo de 250 mL contendo 100 mL de etanol. A solução foi mantida em agitação por 24h até a formação do sólido branco desejado. Em seguida, o sólido foi filtrado, lavado e recristalizado em etanol. Após 4 dias em repouso, cristais brancos formados foram recolhidos da solução. O rendimento foi de 7,27 g (68%). Ponto de fusão (PF) 140 °C (literatura: 140 °C).<sup>4</sup>

## **4.2 Síntese dos complexos de cobre(II)**

Os complexos de cobre(II), obtidos a partir das reações entre os ligantes  $\alpha$ -HBPA e  $\beta$ -HBPA e o sal  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , foram sintetizados de acordo a literatura.<sup>4</sup> As estruturas dos compostos de cobre(II) são apresentadas na Figura 4 na seção 2.4 deste trabalho.

### **4.2.1 Síntese do complexo Cu $\alpha$ -HBPA**

O complexo Cu  $\alpha$ -HBPA foi obtido através da dissolução de 1 mmol do ligante  $\alpha$ -HBPA (0,414g) em 10 mL de metanol, com posterior adição de quantidade equimolar do sal  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,1705 g). A reação foi agitada magneticamente, à temperatura ambiente, por 30 minutos, resultando em uma solução de coloração verde intensa, que permaneceu em repouso na bancada até a formação de cristais verdes, os quais foram cuidadosamente recolhidos. O rendimento foi de 0,250 g (21%). Ponto de fusão (PF) 150 °C (literatura: 150 °C).<sup>4</sup>

### **4.2.2 Síntese do complexo Cu $\beta$ -HBPA**

Para a síntese do complexo de Cu  $\beta$ -HBPA foi utilizado o mesmo método empregado e as mesmas massas para a obtenção do composto contendo o isômero alfa do ligante, já descrita anteriormente. O composto Cu  $\beta$ -HBPA foi obtido na forma de cristais verdes. O rendimento foi de 0,435 g (37%). Ponto de fusão (PF) 107 °C (literatura: 105 °C).<sup>4</sup>

## **4.3 Síntese dos complexos de platina(II)**

Os compostos de platina(II), obtidos a partir das reações entre os ligantes  $\alpha$ -HBPA e  $\beta$ -HBPA e o sal  $K_2[PtCl_4]$ , foram sintetizados de acordo a literatura.<sup>5</sup> A estrutura destes compostos é apresentada na Figura 7 na seção 2.4 deste trabalho.

#### **4.3.1 Síntese do complexo Pt $\alpha$ -HBPA**

O complexo Pt  $\alpha$ -HBPA.H<sub>2</sub>O, de coloração bege, foi obtido pela reação entre 1 mmol do ligante  $\alpha$ -HBPA (0,414 g), em etanol, com quantidade equimolar do sal  $K_2[Pt(Cl)_4]$  (0,415 g), sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 2 dias. Em seguida, 50 mL de água foram adicionados e a reação permaneceu em agitação por mais um dia, resultando no composto desejado. O rendimento foi de 0,258 g (40%). Ponto de fusão 245 °C (literatura: 245 °C).<sup>5</sup>

#### **4.3.2 Síntese do complexo Pt $\beta$ -HBPA**

O complexo Pt  $\beta$ -HBPA.H<sub>2</sub>O foi sintetizado de maneira similar à síntese do complexo Pt  $\alpha$ -HBPA, descrita acima, com a diferença na utilização de 1 mmol do ligante  $\beta$ -HBPA ao invés do seu isômero de posição  $\alpha$ -HBPA. A reação foi realizada em etanol, empregando-se quantidade equimolar do sal  $K_2[Pt(Cl)_4]$  (0,415 g), sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 2 dias. A síntese resultou em um composto de coloração bege claro com rendimento de 0,53 g (80%). Ponto de fusão 190 °C (literatura: 190 °C).<sup>5</sup>

### **4.4 Caracterizações e estudos de estabilidade**

#### **4.4.1 Espectroscopia na região do infravermelho**

A técnica de espectroscopia na região do infravermelho foi utilizada como método de caracterização dos dois ligante isoméricos,  $\alpha$ -HBPA e  $\beta$ -HBPA, e também dos compostos de coordenação de cobre(II) e platina(II). As análises foram feitas na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC, em um Espectrofotômetro ABB - Modelo FTLA 2000 (4000 – 500 cm<sup>-1</sup>). As amostras contendo os compostos de coordenação e o ligante sólido foram preparadas em pastilhas de KBr, enquanto o ligante oleoso foi analisado como filme.

#### **4.4.2 Espectroscopia eletrônica**

A técnica de Espectroscopia na região do ultravioleta-visível foi utilizada como ferramenta para o estudo de estabilidade dos complexos em solução contendo o meio de cultura celular DMEM e também para o DMSO puro. As análises foram realizadas no Departamento de Química da UFSC, em um espectrofotômetro Perkin Elmer, de feixe duplo na faixa (200 – 900 nm), utilizando cubetas de quartzo com caminho óptico de 1 cm. Os espectros foram obtidos em DMSO e em meio biológico DMEM contendo 1% de DMSO. Para as análises foi preparada 1 mL de uma solução estoque, com concentração de 10 mM, dos compostos de coordenação, em DMSO. Em seguida, 15 µL da solução estoque foi diluído para um volume final de 1,5 mL, no meio DMEM. Ao final desta diluição a concentração dos compostos no meio era de 100 µM. Entretanto, mais uma diluição de 5 vezes foi realizada antes da obtenção dos espectros, desta forma, a concentração final do composto no meio, durante as análises foi igual à 20 µM. As leituras foram feitas nos tempos de 0, 24 e 48h após o preparo das soluções, em DMSO e no meio DMEM-1% de DMSO, visando avaliar a estabilidade dos compostos nos mesmos tempos dos ensaios antitumorais, *in vitro*.

#### **4.4.3 Condutivimetria**

A técnica de condutivimetria foi utilizada como método de caracterização dos compostos de coordenação, em DMSO. As análises foram feitas em um condutivimetro de bancada, MS Tecnopon mCA-150, localizado na Central de Análises, no Departamento de Química da UFSC. As medidas foram feitas em triplicata utilizando DMSO como solvente, empregando-se concentração de 0,1 mol/L dos compostos de coordenação de cobre(II) e platina(II). Além disso, medidas de condutividade foram realizadas por três dias consecutivos, visando avaliar a estabilidade dos compostos em DMSO, nos mesmos tempos dos ensaios antitumorais, *in vitro*.

#### **4.4.4. Análise elementar (C,H,N)**

As percentagens de CHN, para os compostos de coordenação foram realizadas utilizando um Analisador Perkin Elmer modelo 2400. As medidas foram realizadas na Central de Análises, no Departamento de Química da UFSC.

#### **4.5 Segurança no laboratório e tratamento de resíduos.**

Como a maioria dos solventes utilizados são voláteis e tóxicos, as reações foram conduzidas na capela. A manipulação de reagentes tóxicos, como o metanol, foram feitas na capela com a utilização de luvas de proteção. As extrações com hexano a quente foram supervisionadas pela orientadora, a fim de evitar possíveis acidentes. No laboratório existem reservatórios de destino para cada tipo de solvente, como, por exemplo, solventes orgânicos e solventes orgânicos clorados, por tanto, cada resíduo foi descartado no local apropriado para posterior coleta pelo órgão responsável. Além disso, o uso de jaleco e vestimenta adequada fazem parte da rotina do laboratório, assim como o planejamento racional de resíduos e otimização dos rendimentos das reações, evitando desperdícios de material de partida.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

As sínteses, tanto orgânicas quanto inorgânicas, apresentaram rendimentos satisfatórios, de maneira geral. Com base nos valores obtidos nas determinações de ponto de fusão dos compostos sólidos, e comparações dos mesmos com os valores das referências, é possível atribuir bom grau de pureza e suportar a obtenção dos produtos desejados.

Os complexos de cobre(II), previamente caracterizados por difração de raios-X, possuem estrutura dinuclear, onde os ligantes isoméricos coordenam-se aos centros de Cu(II) via átomos de nitrogênio da piridina, nitrogênio da amina, OH do grupo fenol e OH do grupo álcool, além de dois ligantes cloro que atuam como ponte entre os centros de cobre. A estrutura de raios-X indica a obtenção de um dicátion. Porém, quando em solução de DMSO, a unidade dinuclear é quebrada, gerando espécies catiônicas monoméricas, com geometria octaédrica, a partir da coordenação de moléculas do solvente DMSO ao centro metálico, de acordo com dados de RPE.<sup>4</sup>

Já os compostos de platina(II), também previamente caracterizados por difração de raios-X, possuem geometria plano-quadrática, no estado sólido, onde os ligantes isoméricos coordenam-se aos centros de Pt(II) via átomos de nitrogênio da piridina, nitrogênio da amina e oxigênio do grupo fenolato, além de um ligante cloro proveniente do sal de platina. O OH do grupo álcool não se coordena ao centro de Pt(II), em virtude da grande estabilização de campo cristalino que acontece em compostos de geometria quadrada planar, principalmente para aqueles com configuração  $d^8$ , que é o caso dos compostos de platina(II) deste presente trabalho. Os compostos de Pt(II) obtidos são neutros. Além disso, nota-se nos compostos de platina(II) a presença do grupo fenol desprotonado coordenado ao centro de Pt(II), enquanto que nos compostos de Cu(II) o grupo fenol se coordena na forma protonada. Tal observação indica maior acidez de Lewis no centro de platina(II) do que no centro de cobre(II).<sup>5</sup>

É esperado que estes quatro compostos de coordenação sejam estáveis em solução tendo em vista a presença de ligantes quelantes (tetra e tridentado, respectivamente, nos compostos de cobre(II) e platina(II)), que garantem grande estabilidade entrópica para as espécies. Porém, possíveis interações com o solvente

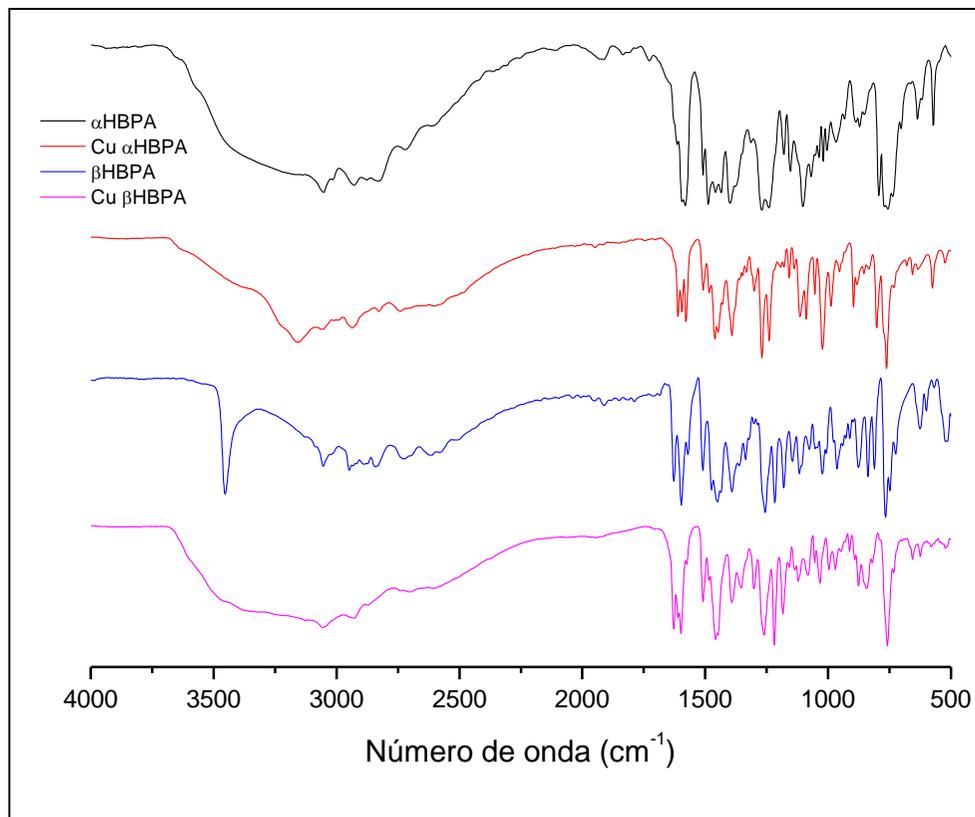
ou com os componentes do meio de cultura devem ser cogitadas, devido à presença de ligantes cloro lábeis nas estruturas dos complexos.

### **5.1 Caracterizações físico-químicas dos complexos de Pt(II) e Cu(II)**

Os complexos foram caracterizados através da técnica de espectroscopia na região do infravermelho, análise elementar (CHN) e condutivimetria, e os ligantes foram caracterizados através da técnica de espectroscopia na região do infravermelho, para sustentar a obtenção dos produtos desejados. Todos os resultados foram comparados com os obtidos previamente, relatados na literatura.<sup>4,5</sup> Os resultados das caracterizações físico-químicas são apresentados nas sessões 5.1.1 e 5.1.2. A Figura 10 apresenta os resultados de Espectroscopia na região do infravermelho e a Tabela 1 apresenta os dados de análise elementar para os compostos de cobre(II). De forma similar, a Figura 11 apresenta os resultados de espectroscopia na região do infravermelho e a Tabela 4 apresenta os dados de análise elementar para os compostos de platina(II).

### 5.1.1. Resultado das caracterizações dos complexos de cobre(II)

**Figura 10:** Espectros na região do Infravermelho para os compostos Cu  $\alpha$ -HBPA e Cu  $\beta$ -HBPA, e seus respectivos ligantes,  $\alpha$ -HBPA e  $\beta$ -HBPA.



**Tabela 1:** Resultados de Análise Elementar (CHN) para os compostos Cu  $\alpha$ -HBPA e Cu  $\beta$ -HBPA.

Análise Elementar para o composto Cu $\alpha$ -HBPA: [Cu <sub>2</sub> (C <sub>52</sub> H <sub>52</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ).5H <sub>2</sub> O MM= 1187,5 g/mol					
%C		%H		%N	
Exp.	Teor.	Exp.	Teor.	Exp.	Teor.
52,73	52,57	5,39	5,26	4,94	4,72
Análise Elementar para o composto Cu $\beta$ -HBPA: [Cu <sub>2</sub> (C <sub>52</sub> H <sub>52</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ).6H <sub>2</sub> O MM= 1206 g/mol					
%C		%H		%N	
Exp.	Teor.	Exp.	Teor.	Exp.	Teor.
53,31	51,78	5,39	5,35	4,87	4,65

Fonte: Elaborado pelo autor.

Observando os espectros na região do infravermelho, é possível confirmar a reação de complexação dos ligantes com o metal a partir das variações no número de onda e das intensidades das bandas dos complexos, em relação aos seus ligantes livres. Além disso, os espectros dos ligantes  $\alpha$ -HBPA e  $\beta$ -HBPA diferem entre si, principalmente, pelo alargamento da banda dos grupos hidroxila (presentes nas funções álcool e fenol), na faixa de 3310-2300  $\text{cm}^{-1}$ . Essa diferença pode ser atribuída ao estado físico dos ligantes, já que o ligante  $\alpha$ -HBPA é um óleo e o seu isômero é um sólido. Portanto, interações entre os ligantes e moléculas de solvente podem justificar tais variações, sendo mais prováveis de ocorrer para o ligante  $\alpha$ -HBPA. As atribuições das principais bandas observadas para os compostos de Cu(II) estão na Tabela 2. Tais resultados são coerentes com aqueles previamente relatados na literatura.<sup>4</sup>

**Tabela 2:** Atribuições para as principais bandas observadas no espectro IV para os ligantes e seus respectivos compostos de Cu(II).

Atribuições ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\alpha$ -HBPA	Cu $\alpha$ -HBPA	$\beta$ -HBPA	Cu $\beta$ -HBPA
$\nu\text{OH}_{\text{álcool}}$	3310-2300	3159	3310-2300	3350-3000
$\nu\text{CH}_{\text{arom}}$	3047 (3053)*	3056	3053 (3053)	3057
$\nu\text{C}=\text{N}$	1580 (1581)	1578	1568 (1581)	1596
$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$	1458 (1482)	1460	1449 (1482)	1458
$\nu\text{C}-\text{O}-\text{C}$	1264	1268	$\approx$ 1254	1260
$\delta\text{C}-\text{H}$	757	762	745	759

\*Valores entre parênteses são da literatura quando houver.  $\nu$  = Estiramento,  $\delta$  = Deformação angular.

Os dados de análise elementar permitiram a proposição de estruturas para os complexos de cobre(II), que estão de acordo com as estruturas elucidadas por difração de raios-X relatada na literatura e determinações prévias de teores de C, H e N, via análise elementar.<sup>4</sup>

Os dados de condutividade para os compostos de cobre(II), obtidos em DMSO, por três dias consecutivos (Tabela 3), confirmam que os complexos são eletrólitos 1:1,

neste solvente, o que indica ruptura da estrutura dimérica, em solução de DMSO. Valores de condutividade entre 50 e 70  $\mu\Omega\text{ cm}^{-1}$ , em DMSO, estão dentro da faixa para eletrólitos 1:1, e como os valores obtidos estão próximos de 50  $\mu\Omega\text{ cm}^{-1}$  pode-se afirmar que os complexos são eletrólitos 1:1, em DMSO.<sup>27</sup>

**Tabela 3:** Dados de condutividade para os compostos de cobre(II) obtidos nos tempos 0, 24 e 48h, em DMSO.

Compostos	$\Lambda_m$ ( $\mu\Omega/\text{cm}$ ) 0 h	$\Lambda_m$ ( $\mu\Omega/\text{cm}$ ) 24 h	$\Lambda_m$ ( $\mu\Omega/\text{cm}$ ) 48 h
Cu $\alpha$ -HBPA	47,87	45,72	45,61
Cu $\beta$ -HBPA	46,12	45,88	45,20

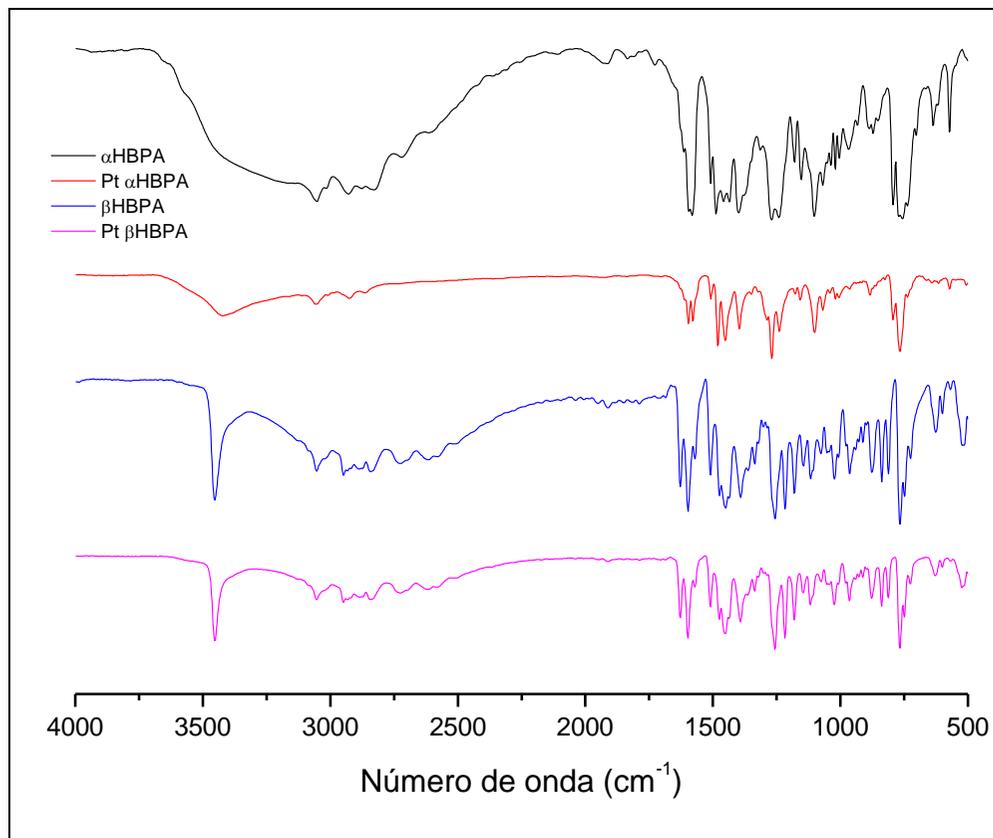
Fonte: Elaborado pelo autor.

O solvente DMSO pode coordena-se ao centro de Cu(II) de duas formas: na posição livre do metal ou substituindo um ligante cloro lábil. A coordenação do DMSO aos centros de cobre(II) na posição livre do metal é plausível, pois tal observação já foi confirmada por estudos prévios via RPE (Ressonância Paramagnética Eletrônica). Além disso, a solubilização destes complexos em DMSO gera uma ligeira mudança de coloração, indicando efeito do solvente. A coordenação do DMSO ao centro de Cu(II) não altera os valores de condutividade dos compostos no período de 48h, indicando estabilidade para os compostos neste solvente dentro do intervalo de monitoramento.<sup>4</sup>

A partir dos dados de condutividade obtidos, os quais indicam que os complexos de cobre(II) são eletrólitos 1:1, é possível afirmar que o DMSO está se coordenando aos complexos através da posição livre do metal, sem substituir os ligantes cloro. Isto porque, caso o DMSO se coordenasse ao centro de cobre(II), substituindo o ligante cloro, haveria uma mudança significativa nos valores de condutividade dos complexos neste solvente, que passariam a ter condutividade correspondente à de um eletrólito 2:1, com o complexo tendo carga líquida +2 e um contraíon cloreto de carga -1, entretanto, isto não foi observado. Além disso, para estes complexos de Cu(II), verifica-se que as estruturas de estado sólido para os mesmos não são mantidas em solução de DMSO. Neste solvente tem-se a espécie mononuclear hexacoordenada, e no estado sólido tem-se a dimerização desta espécie.<sup>4</sup>

### 5.1.2 Resultado das caracterizações dos complexos de platina(II)

**Figura 11:** Espectros na região do Infravermelho para os compostos Pt  $\alpha$ -HBPA e Pt  $\beta$ -HBPA e seus respectivos ligantes,  $\alpha$ -HBPA e  $\beta$ -HBPA.



**Tabela 4:** Resultados de Análise Elemental (CHN) para os compostos Pt  $\alpha$ -HBPA e Pt  $\beta$ -HBPA.

Análise Elemental para o composto Pt $\alpha$ -HBPA: [Pt(C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> Cl)].H <sub>2</sub> O MM= 661,5 g/mol					
%C		%H		%N	
Exp.	Teor.	Exp.	Teor.	Exp.	Teor.
46,89	47,17	4,05	4,11	3,97	4,23
Análise Elemental para o composto Pt $\beta$ -HBPA: [Pt(C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> Cl)].H <sub>2</sub> O MM= 661,5 g/mol					
%C		%H		%N	
Exp.	Teor.	Exp.	Teor.	Exp.	Teor.
47,13	47,17	3,98	4,11	4,10	4,23

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os espectros na região do infravermelho para os compostos de platina(II) confirmam a complexação dos ligantes com o metal, pois, novamente, existem variações no número de onda e nas intensidades das bandas dos complexos em relação ao seus ligantes, principalmente na faixa de 3500 e 2750  $\text{cm}^{-1}$ . As atribuições das principais bandas observadas para os compostos de Pt(II) estão na Tabela 5. Tais resultados são coerentes com os relatados previamente na literatura.<sup>5</sup>

**Tabela 5:** Atribuições para as principais bandas observadas no espectro IV para os ligantes e seus respectivos compostos de Pt(II).

Atribuições ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\alpha$ -HBPA	Pt $\alpha$ -HBPA	$\beta$ -HBPA	Pt $\beta$ -HBPA
$\nu\text{OH}_{\text{fenol}}$	$\approx 3547$	-	3450	-
$\nu\text{C}=\text{N}$	1580 (1569)*	1578 (1598)	1568 (1569)	1572 (1599)
$\nu\text{OH}_{\text{álcool}}$	3310-2300	3422	3310-2300	3440
$\nu\text{CH}_{\text{arom}}$	3047 (3053)	3045 (3060)	3053 (3053)	3041 (3070)
$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$	1458 (1449)	1452 (1445)	1449 (1449)	1451 (1448)
$\nu\text{C}-\text{O}-\text{C}$	1264	1268	$\approx 1254$	$\approx 1258$
$\delta\text{C}-\text{H}$	757	766	745	766

\*Valores entre parênteses são da literatura quando houver.  $\nu$  = Estiramento,  $\delta$  = Deformação angular.

Os dados de análise elementar (C,H,N) indicam que os compostos foram obtidos com sucesso, sendo estes monucleares, onde o centro de platina(II) está coordenado a uma molécula do respectivo ligante (via átomos de N e O) e a um ligante cloro. Os dois complexos possuem, cada um, uma molécula de água de hidratação.

Dados de condutividade para os compostos de platina(II) em DMSO, obtidos durante três dias consecutivos (Tabela 6), confirmam que os complexos são neutros e estáveis neste solvente. Como dito anteriormente, valores de condutividade entre 50 e 70  $\mu\Omega \text{cm}^{-1}$ , em DMSO, estão dentro da faixa para eletrólitos 1:1, como os valores obtidos estão abaixo dos 50  $\mu\Omega \text{cm}^{-1}$  pode-se afirmar que os complexos são neutros, em DMSO.<sup>27</sup> Pequenas variações, ao longo do tempo, indicam que os ligantes lábeis

cloro podem estar sendo substituídos pelo solvente DMSO, porém, em pequena proporção, já que os valores de condutividade foram bem baixos neste caso.

**Tabela 6:** Dados de condutividade para os compostos de platina(II) obtidos nos tempos 0, 24 e 48h, em DMSO.

Compostos	$\Lambda_m$ ( $\mu\Omega/\text{cm}$ ) 0 h	$\Lambda_m$ ( $\mu\Omega/\text{cm}$ ) 24 h	$\Lambda_m$ ( $\mu\Omega/\text{cm}$ ) 48 h
Pt $\alpha$ -HBPA	7,24	14,08	14,21
Pt $\beta$ -HBPA	2,08	3,75	3,96

Fonte: Elaborado pelo autor.

Adicionalmente, pode-se concluir que o DMSO, um solvente potencialmente coordenante, não está se coordenando aos centro de Pt(II) em escala considerável, do contrário, o ligante cloro seria substituído, o que resultaria em valores de condutividade maiores, neste solvente. Esta reação de substituição não ocorre dentro do período de 48h, o qual foi monitorado pela técnica de condutivimetria, sugerindo que o composto mantém a estrutura de estado sólido neste solvente, pelo menos por este período de tempo. Esta é uma característica importante considerando a utilização posterior destes compostos como agentes antitumorais, *in vitro*.

## 5.2. Estudos de estabilidade dos complexos de cobre(II) e platina(II) em DMSO e em DMEM empregando-se a técnica de espectroscopia eletrônica

Os estudos de estabilidade foram realizados empregando-se a técnica de espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível. A técnica de espectroscopia eletrônica foi aplicada para os quatro complexos, tanto os de cobre(II) quanto os de platina(II), primeiramente no solvente DMSO e posteriormente no meio de cultura DMEM, contendo 1% de DMSO. Para os complexos de cobre(II) foram avaliadas as transições atribuídas aos ligantes e ao centro metálico e para os complexos de platina(II) apenas transições atribuídas aos ligantes foram observadas, em virtude do diamagnetismo dos compostos de platina(II). Os resultados dos estudos de estabilidade são apresentados nas sessões 5.2.1 e 5.2.2.

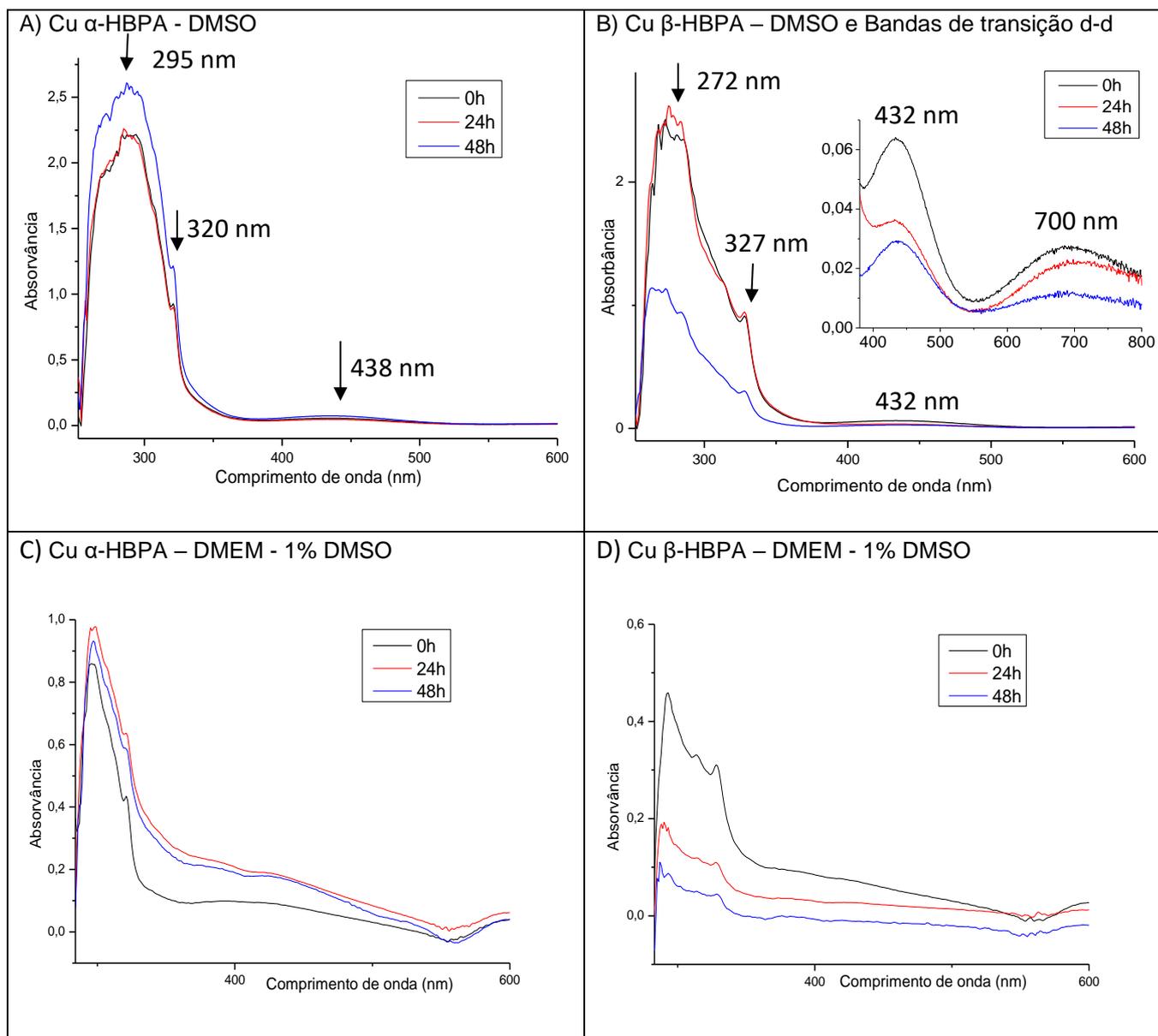
### 5.2.1 Espectroscopia eletrônica aplicada aos compostos de Cu(II)

Em virtude da baixa solubilidade dos quatro compostos em água, os estudos foram realizados dissolvendo-se previamente os complexos em DMSO e esta solução foi então adicionada à solução do meio de cultura, obtendo-se uma solução contendo meio DMEM com 1% de DMSO, utilizando a metodologia de co-solvente para garantir a solubilidade dos compostos no meio de cultura.

Previamente aos estudos de estabilidade foram feitas curvas de calibração, tanto para os compostos de platina quanto para os de cobre, afim de calcular o coeficiente de absorvidade molar ( $\epsilon$ ) para as principais bandas observadas nos espectros eletrônicos, e fazer suas atribuições (Figura 12). Para o composto Cu  $\alpha$ -HBPA a banda em 295 nm ( $\epsilon = 27002,28 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) é característica de uma transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  intra-ligante (IL), devido ao alto valor de absorvidade molar e alta energia associada. O ombro observado em 320 nm ( $\epsilon = 10127,73 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) também está relacionado a este tipo de transição. Já a banda em 438 nm ( $\epsilon = 466,84 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) refere-se a uma transição d-d. As bandas observadas em 272 nm, 327 nm ( $\epsilon = 7489,71 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) e 432 nm ( $\epsilon = 344,59 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) para o composto Cu  $\beta$ -HBPA possuem as mesmas atribuições, já que estes complexos são isômeros. É importante destacar que ambos os espectros apresentaram uma banda por volta dos 700 nm a qual refere-se a uma transição d-d, decorrente da presença do efeito Jahn-Teller para estes compostos de Cobre(II), entretanto, esta banda ficou com baixíssima intensidade, sendo inviável o cálculo de  $\epsilon$  para este caso. Na Figura 12 são apresentados os

Espectros dos compostos de Cu(II) em DMSO puro e em DMEM com 1% de DMSO, além de conter a região do espectro ampliada onde a segunda banda d-d para os dois compostos de cobre(II) é observada.

**Figura 12:** Estudo de estabilidade via Espectroscopia Eletrônica para os compostos Cu  $\alpha$ -HBPA e Cu  $\beta$ -HBPA, obtidos em DMSO puro e em DMEM - 1% DMSO.



Fonte: Elaborado pelo Autor.

O acompanhamento espectral durante 48h, em DMSO, para os complexos de cobre(II) indica que estes mantiveram seus perfis espectrais. O complexo Cu  $\beta$ -HBPA, em particular, apresentou expressiva diminuição na absorvância quando o espectro foi obtido após 48h, apesar da estabilidade observada nos dois primeiros dias. Com

isso, é possível concluir que, em DMSO, os compostos de cobre(II) possuem excelente estabilidade dentro do período de 24h, com desvios a partir do terceiro dia, que podem ser atribuídos a reações de hidrólise.<sup>21</sup> O perfil espectral mantém-se mesmo após 48h, apenas nota-se decréscimo na intensidade das bandas, indicando que não há grandes alterações na esfera de coordenação dos compostos.

Em virtude dos ensaios *in vitro* frente às linhagens de LB, serem conduzidos empregando-se meio biológico para cultivo das células, e DMSO para solubilização prévia dos compostos de coordenação (método do co-solvente), foi empregado a mesma proporção DMSO-meio biológico que é empregada nos ensaios *in vitro*, para determinar o perfil espectral destes compostos, nesta condição.

Comparando os espectros eletrônicos dos compostos de cobre(II) em DMSO puro com os espectros no meio de cultivo celular DMEM - 1% DMSO é possível perceber que, em geral, o perfil espectral é mantido, com algumas mudanças nas intensidades e formato das bandas. As bandas em 295 e 272 nm de ambos os compostos apresentaram leve deslocamento, e as bandas em 438 e 432 nm, atribuídas a uma transição d-d, tiveram, de maneira geral, pequenos alargamentos. Tais constatações implicam em possíveis mudanças na esfera de coordenação destes compostos quando o meio de cultivo está presente em solução.

Um componente que está presente no meio de cultura DMEM é o vermelho de fenol. No espectro obtido para o meio de cultura puro foi possível observar uma banda em 520 nm, atribuída a este componente, o qual confere coloração avermelhada a este meio. Os espectros dos compostos de cobre(II), na presença do meio DMEM, apresentaram deslocamento desta banda para 560 nm, além de apresentarem variações na absorvância da mesma, com o passar do tempo, tendo sempre um decaimento após 48h. Esta observação indica uma variação na concentração do componente vermelho de fenol no meio sugerindo interação deste grupo com os centros metálicos. Similar comportamento foi relatado no estudo de estabilidade de compostos de coordenação de ferro(III), recentemente publicado pelo grupo de pesquisa (MOREIRA, 2021). Este estudo foi realizado empregando-se meio RPMI, um meio de cultura muito semelhante ao DMEM que também possui o vermelho de fenol em sua composição. Neste estudo, alterações na banda em 520 nm foram atribuídas à possíveis mudanças na esfera de coordenação dos compostos causadas por

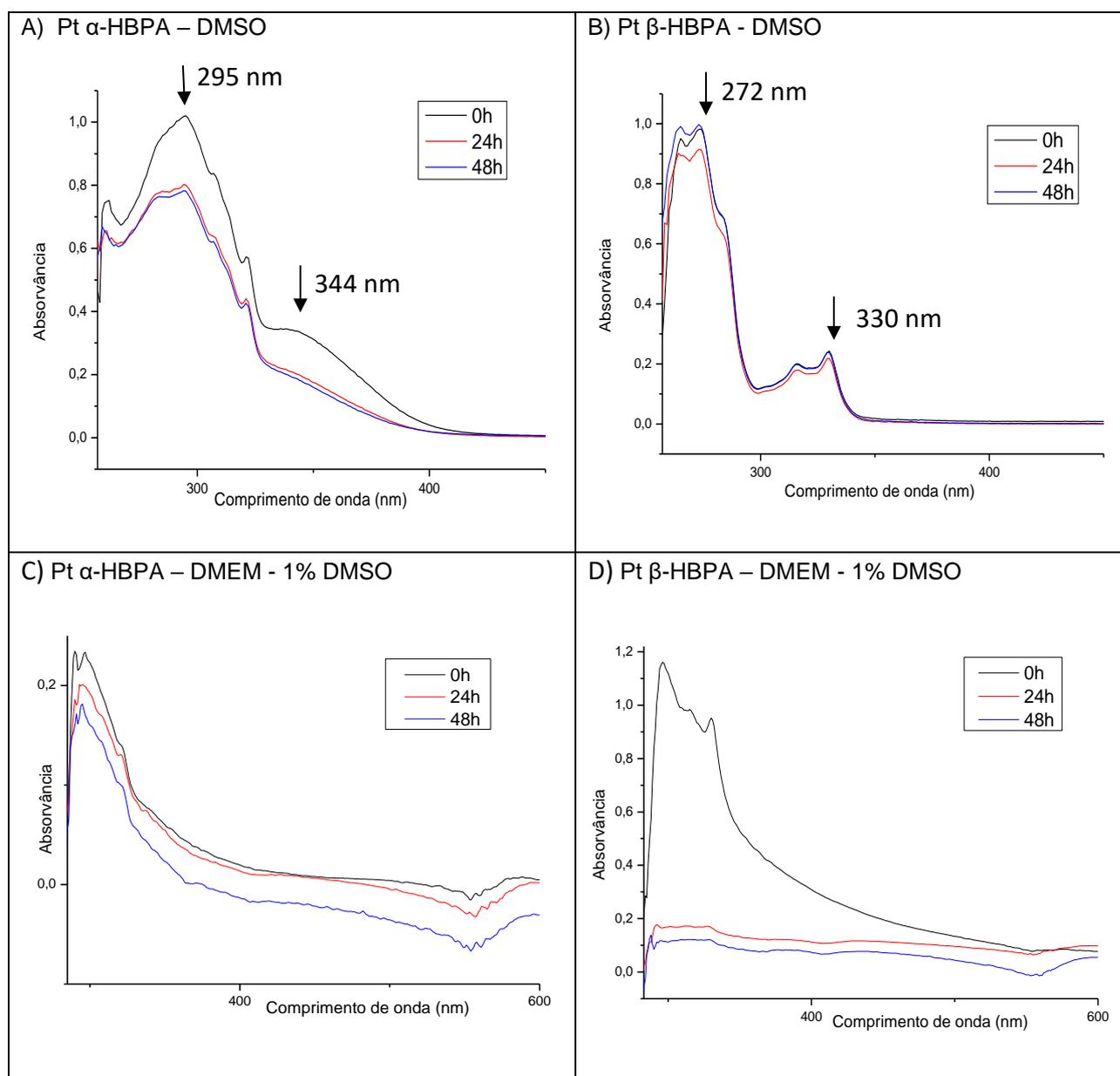
interações com o vermelho de fenol. Neste caso, tais modificações foram benéficas, pois levaram a aumento da solubilidade dos compostos de ferro(III), quando na presença dos meios.<sup>24</sup>

O composto Cu  $\alpha$ -HBPA, de maneira geral, apresentou boa estabilidade no sistema DMEM – 1% DMSO, no período de 48h, com pequenas variações das intensidades das bandas devido a hidrólise, mas mantendo o mesmo perfil espectral durante o tempo de monitoramento. Entretanto, o composto Cu  $\beta$ -HBPA se demonstrou mais suscetível a interações com o meio DMEM, apresentando grande decaimento de absorvância da banda em 295 nm, já nas primeiras 24h.

### **5.2.2 Espectroscopia eletrônica aplicada aos compostos de Pt(II)**

Da mesma forma que para os compostos de cobre(II), curvas de calibração foram obtidas para os compostos de platina(II) afim de calcular o coeficiente de absorvidade molar ( $\epsilon$ ) para as principais bandas observadas e fazer suas atribuições (Figura 13). Para o composto Pt  $\alpha$ -HBPA observa-se uma banda em 295 nm ( $\epsilon = 15553,64 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ), característica de uma transição intraligante (IL), do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$ , devido ao alto valor de  $\epsilon$  e a alta energia da transição (baixo comprimento de onda). A banda em 344 nm ( $\epsilon = 5253,69 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ), apesar do valor do coeficiente de absorvidade molar razoavelmente baixo, também se refere a uma transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  intraligante. Isto porque, esta mesma banda pode ser observada nos espectros eletrônicos obtidos para os ligantes  $\alpha$ -HBPA e  $\beta$ -HBPA em DMSO, confirmando ser uma banda referente a transições eletrônicas dos próprios ligantes e descartando a possibilidade de se tratar de uma banda de transferência de carga ligante-metal. As bandas em 272 ( $\epsilon = 16555,39 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) e em 330 nm ( $\epsilon = 4018,44 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ), para o composto Pt  $\beta$ -HBPA. possuem as mesmas atribuições em virtude dos valores de comprimento de onda e coeficientes de absorvidade molar semelhantes. Vale ressaltar que os compostos de platina não absorvem na região do visível, logo, não possuem transições d-d. Na Figura 13 são apresentados os espectros eletrônicos dos compostos de platina(II) em DMSO puro e no sistema meio de cultura/DMSO (DMEM – 1% DMSO).

**Figura 13:** Estudo de estabilidade via Espectroscopia Eletrônica para os compostos Pt  $\alpha$ -HBPA e Pt  $\beta$ -HBPA, obtidos em DMSO puro e em DMEM - 1% DMSO.



Fonte: Elaborado pelo Autor.

Observando os espectros A e B para os compostos de platina(II) em DMSO, é possível inferir que, de maneira geral, estes complexos apresentaram boa estabilidade no solvente puro dentro do período de 48h. Entretanto, o composto Pt  $\alpha$ -HBPA apresentou maior variação na absorvância das transições eletrônicas, enquanto o composto Pt  $\beta$ -HBPA obteve comportamento espectral mais constante ao longo do tempo. As diferenças observadas para o composto Pt  $\alpha$ -HBPA devem-se, principalmente, a hidrólise.<sup>21</sup> As reações de hidrólise podem promover a ativação

biológica de compostos, tal como ocorre na cisplatina. A análise dos resultados, em DMSO, indica que os compostos se mantêm estáveis em DMSO, durante 48h, especialmente o complexo Pt  $\beta$ -HBPA.

A comparação entre os espectros eletrônicos dos compostos em DMSO puro com os espectros no meio de cultivo celular DMEM (1% DMSO) indica mudanças no comportamento espectral dos compostos de Pt(II). As bandas observadas em 295 e 272 nm sofreram pequenos deslocamentos, já as bandas observadas em 344 e 330 nm aparentemente foram suprimidas ou alargadas. No meio de cultura DMEM a ocorrência de hidrólise é mais facilitada devido a maior quantidade de água presente, por se tratar de um meio aquoso, por isso, é possível observar uma diminuição mais acentuada nas absorvâncias neste caso, principalmente para o composto Pt  $\beta$ -HBPA, já após 24h.

Além disso, de maneira semelhante ao observado para compostos de cobre(II), os compostos de platina(II) também interagiram com o componente vermelho de fenol, presente no meio de cultura. Isso é comprovado pelo deslocamento da banda atribuída ao vermelho de fenol, de 520 para 560 nm, quando na presença dos compostos de coordenação. Além disto, notam-se intensidades diferentes na absorvância para esta banda, com o passar do tempo, sendo observado um decaimento após 48h para o composto de Pt  $\beta$ -HBPA e após 24h para o composto Pt  $\alpha$ -HBPA. Essas mudanças na absorvância indicam variação na concentração do componente vermelho de fenol no meio, devido a interações com os compostos de coordenação estudados.

De maneira geral, o composto Pt  $\alpha$ -HBPA manteve o perfil espectral com o tempo, com pequena redução nas intensidades, atribuídas a reações de hidrólise. Já para o composto Pt  $\beta$ -HBPA percebe-se supressão das bandas, ao longo de 48h. Tais constatações implicam em possíveis mudanças na esfera de coordenação destes compostos na presença do meio de cultura sendo estas muito mais significativas para o composto Pt  $\beta$ -HBPA que para o composto Pt  $\alpha$ -HBPA. Além disso, ambos os complexos apresentam efeito de solvente, já que os perfis espectrais na presença do sistema DMEM - 1% de DMSO são muito distintos daquele em DMSO puro.

Ponto importante para se ressaltar é que, tanto para os centros de cobre(II) quanto para os de platina(II), o composto formado a partir da coordenação com o ligante  $\beta$ -HBPA se mostrou mais suscetível a interações com o meio de cultura DMEM, quando comparado com o ligante  $\alpha$ -HBPA. Com isso, é possível perceber que a isomeria destes ligantes confere propriedades distintas a cada complexo, incluindo solubilidade, estabilidades e interações em cada sistema de solvente utilizado. Estas variações observadas para os compostos de cobre e de platina com o ligante  $\beta$ -HBPA indicam que estudos posteriores *in vitro*, empregando estes compostos, frente a linhagens do LB, devem considerar o tempo de incubação, o solvente e o meio utilizado. Tais variáveis deverão ser consideradas para poder afirmar se a atividade antitumoral observada está associada diretamente ao complexo ou se este está atuando como uma pró-droga, da mesma forma que a cisplatina, que sofre hidrólise dentro das células perdendo seus ligantes cloro, o que resulta em sua ativação devido a possibilidade de interação com o DNA.<sup>3</sup>

## 6. CONCLUSÃO

A síntese dos ligantes  $\alpha$ -HBPA e  $\beta$ -HBPA utilizados para a obtenção dos compostos de cobre(II) e platina(II) foram bem sucedidas, com rendimentos satisfatórios. A utilização da técnica de espectroscopia na região do infravermelho e a determinação do ponto de fusão destes ligantes (quando sólidos) confirmaram a obtenção dos mesmos com bom grau de pureza.

Da mesma forma, os quatro compostos de coordenação foram obtidos com bom grau de pureza e tiveram suas estruturas confirmadas através das técnicas de espectroscopia na região do infravermelho, análise elementar (CHN) e condutivimetria. Os compostos de cobre(II) apresentaram condutividade em DMSO dentro da faixa de eletrólito 1:1, confirmando sua carga líquida +1 em solução, e elucidando a perda de sua estrutura dimérica, quando o composto está em solução. Já os compostos de platina(II) se comportaram como não eletrólitos devido ao baixo valor de condutividade em DMSO, o que confirma que sua estrutura de estado sólido é mantida em solução dentro do período de acompanhamento de 48h, sem a substituição do ligante cloro em escala considerável.

O estudo de estabilidade em DMSO puro mostrou que os compostos apresentam boa estabilidade neste solvente dentro do período de 48h, com ligeiras diminuições nas absorvâncias, as quais podem ser atribuídas a reações de hidrólise. Já os estudos de estabilidade no sistema meio de cultura DMEM - 1% de DMSO demonstraram que os compostos de cobre(II) e platina(II), especialmente aqueles coordenados com o isômero beta do ligante, apresentaram alterações nos valores de absorvância e no formato das bandas. Tais alterações indicam que os compostos interagem com componentes do meio de cultura DMEM, especialmente com o indicador vermelho de fenol. Estas interações indicam que as estruturas dos compostos podem estar sofrendo alterações, quando em presença dos meios, e que a isomeria do ligante também influencia na estabilidade dos compostos frente aos componentes do meio de cultura DMEM. Tais constatações devem ser levadas em consideração na realização de ensaios biológicos futuros, especialmente nos ensaios *in vitro*, os quais utilizam meios de cultura.

## 7. REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup>INCA 2009. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 13 de maio de 2022.
- <sup>2</sup>SALEH, Khalil. et al. Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: a systematic review. **Current Oncology Reports**, v. 22, n. 4, p. 1-9, 06 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-020-0898-8>.
- <sup>3</sup>DUNLEAVY, Kieron. et al. Update on Burkitt Lymphoma. **Hematology/Oncology Clinics Of North America**, v. 30, n. 6, p. 1333-1343, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2016.07.009>.
- <sup>4</sup>FERNANDES, Christiane. et al. Induction of apoptosis in leukemia cell lines by new copper(II) complexes containing naphthyl groups via interaction with death receptors. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 153, p. 68-87, dez. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.09.014>.
- <sup>5</sup>FERNANDES, C. et al. Modulating the antitumoral activity by the design of new platinum(II) compounds: synthesis, characterization, dft, ultrastructure and mechanistic studies. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 194, p. 200-213, maio de 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.12.016>.
- <sup>6</sup>BORGES, Layla. et al. *In vitro* and *in vivo* studies of the antineoplastic activity of copper (II) compounds against human leukemia THP-1 and murine melanoma B16-F10 cell lines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 123, p. 128-140, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.07.018>.
- <sup>7</sup>GUERREIRO, Joana F. et al. Iron and copper complexes with antioxidant activity as inhibitors of the metastatic potential of glioma cells. **RSC Advances**, v. 10, n. 22, p. 12699-12710, 2020. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d0ra00166j>.
- <sup>8</sup>AZEREDO, Nathália F. B. et al. Effect of the hydroxamate group in the antitumoral activity and toxicity toward normal cells of new copper(II) complexes. **Biometals**, v. 34, n. 2, p. 229-244, 9 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10534-020-00275-9>.
- <sup>9</sup>TERRA, Wagner da S. et al. Antitumor activity via apoptotic cell death pathway of water soluble copper(II) complexes: effect of the diamino unit on selectivity against lung cancer nci-h460 cell line. **Biometals**, v. 34, n. 3, p. 661-674, 4 abr. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s10534-021-00302-3>.
- <sup>10</sup>MARIANI, D. et al. Antitumoral synergism between a copper(II) complex and cisplatin improves *in vitro* and *in vivo* anticancer activity against melanoma, lung and breast cancer cells. **Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1865, n. 10, p. 129963, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2021.129963>.

<sup>11</sup>INCA, 2020. **O que é câncer**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 15 de junho de 2022.

<sup>12</sup>BECKER, R. O. et al. **Anatomia Humana**. 1. ed. Porto Alegre: SAGAH, 2018. 560p.

<sup>13</sup>INCA, 2022. **Linfoma de Hodgkin e não Hodgkin**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>. Acesso em: 15 de junho de 2022.

<sup>14</sup>BURKITT, Denis. A sarcoma involving the jaws in african children. **British Journal Of Surgery**, v. 46, n. 197, p. 218-223, nov. 1958. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.18004619704>.

<sup>15</sup>OOSTEN, L. E. M. et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. **Annals Of Hematology**, v. 97, n. 2, p. 255-266, 6 dez. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-017-3167-7>.

<sup>16</sup>DELLA ROCCA, Ana. **Linfoma de Burkitt: Revisão sistemática da eficácia e segurança dos tratamentos quimioterápicos e estudo epidemiológico dos fatores prognósticos, de risco e sobrevida global**. 2020. 207 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2022.

<sup>17</sup>BYRNE, Andrew J. et al. Design, Synthesis and Biochemical Evaluation of Novel Ethanoanthracenes and Related Compounds to Target Burkitt's Lymphoma. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 1, p. 16, 17 jan. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ph13010016>.

<sup>18</sup>SORENSEN, Belinda H. et al. In vitro evaluation of the enantiomeric R- and S-1,1'-binaphthyl-2,2'-diaminodichlorido-Pt(II) complexes in human Burkitt lymphoma cells: emphasis on cellular accumulation, cytotoxicity, dna binding, and ability to induce apoptosis. **Metallomics**, v. 10, n. 2, p. 323-336, 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1039/c7mt00237h>.

<sup>19</sup>SILVA, Daiana Karla Frade. Fundamentos do cultivo de células. In: SILVA, Daiana Karla Frade. **Cultivo de células: da teoria à bancada**. João Pessoa: Editora UFPB, 2020. p. 10-15.

<sup>20</sup>MACIEL, Leide Laura Figueiredo. et al. *In Vitro* and *In Vivo* Relevant Antineoplastic Activity of Platinum(II) Complexes toward Triple-Negative MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Line. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 10, p. 2013, 22 set. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14102013>.

<sup>21</sup>ANTHONY, Elizabeth J. et al. Metallodrugs are unique: opportunities and challenges of discovery and development. **Chemical Science**, v. 11, n. 48, p. 12888-12917, 2020. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d0sc04082g>.

<sup>22</sup>ANVISA. **Registro de novos medicamentos: saiba o que é preciso**. Disponível em: <https://url24.top/ccXxM>. Acesso em: 10 out. 2022.

<sup>23</sup>BOEKEMA, B.K.H.L. et al. Evaluation of saline, RPMI and DMEM/F12 for storage of split-thickness skin grafts. **Burns**, v. 41, n. 4, p. 848-852, jun. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2014.10.016>.

<sup>24</sup>MOREIRA, Felipe Figueirôa. et al. Development of new dinuclear Fe(III) coordination compounds with in vitro nanomolar antitrypanosomal activity. **Dalton Transactions**, v. 50, n. 35, p. 12242-12264, 2021. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d1dt01048d>.

<sup>25</sup>SHRIVER, Duward F. **Inorganic Chemistry**. 4. ed. Porto Alegre: Bookman, 2008. 848 p.

<sup>26</sup>SKOOG, Douglas. Introdução à Eletroquímica. In: SKOOG, Douglas. **Fundamentos de Química Analítica**. São Paulo: Thomson, 2009. p. 464-477.

<sup>27</sup>GEARY W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. **Coordination Chemical Review**, v. 7, n. 1, p. 81-122, 1971.