

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

SÍNTESE E AVALIAÇÃO CITOTÓXICA DE COMPLEXOS DE
COBRE (II) CONTENDO LIGANTES *N*-DOADORES

MILENA LIMA SEGISMUNDO

UBERLÂNDIA - MG

2022

MILENA LIMA SEGISMUNDO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO CITOTÓXICA DE COMPLEXOS DE
COBRE (II) CONTENDO LIGANTES N-DOADORES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Química Industrial, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, como exigência para a obtenção do título de Bacharel em Química Industrial.

Orientador: Prof. Dr. Wendell Guerra

Coorientadora: Dr^a. Luana Munique Sousa Ramos

UBERLÂNDIA - MG

2022

ATA DE DEFESA

SÍNTESE E AVALIAÇÃO CITOTÓXICA DE COMPLEXOS DE COBRE (II) CONTENDO LIGANTES N-DOADORES

MILENA LIMA SEGISMUNDO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Química Industrial, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, como exigência para a obtenção do título de Bacharel em Química Industrial.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Wendell Guerra (Orientador)
Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Prof. Dr. Jefferson Luis Ferrari
Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Me. Raphael Tristão Cruvinel Silva
Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Uberlândia, 16 de agosto de 2022.

*Dedico este trabalho ao meu irmão, Gabriel, por ser
uma constante fonte de motivação e incentivo na
minha vida. Obrigada, amo você.*

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, dedico meu eterno agradecimento aos meus pais, Rosana e Alexandre, por tanto se dedicarem a mim e por me proporcionarem o alcance de conhecimentos não apenas racionais, mas que moldaram meus princípios e valores.

Ao meu irmão Gabriel, que esteve presente no meu dia a dia mesmo depois que se mudou de Uberlândia, agradeço por me fazer entender que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente. À minha cunhada Aline, pelo apoio incondicional e incentivo para a área de pesquisa.

À Emanuely, meus sinceros agradecimentos por ter um papel significativo no meu crescimento e por ser uma ponte de apoio para os momentos bons e ruins. À minha amiga Karine, por sua amizade desde o primeiro dia de aula, que me concedeu conselhos úteis, risadas e histórias que marcaram a minha jornada na faculdade. Aos meus amigos Paulo, Igor, Felipe, Layane, Daniel e Maria Laura, pelas conversas, noites de estudos e bons momentos que tornaram os dias mais leves.

À minha amiga e supervisora Bruna, agradeço a paciência e a disposição para compartilhar conhecimentos, bem como sua amizade.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Wendell Guerra, gostaria de expressar meu agradecimento por toda sua ajuda, pela sua paciência e sua dedicação para me transmitir orientações que foram fundamentais para encerrar este ciclo. À minha coorientadora, Luana, por todos os ensinamentos e pela confiança depositada em mim. Ao Jefferson, Raphael e Wesley por aceitarem compor a banca examinadora deste trabalho e trazerem contribuições pertinentes.

Por fim, agradeço a todos os professores, técnicos, outros funcionários e demais membros da comunidade acadêmica da Universidade Federal de Uberlândia por terem sido parte desta jornada. Em especial, agradeço ao meu Grupo de Pesquisa (LasFar), Instituto de Química da UFU, à Rede Mineira de Química, GMIT, CAPES e CNPq pelo suporte financeiro e bolsas concedidas.

“Você não pode esperar construir um mundo melhor sem melhorar os indivíduos. Para esse fim, cada um de nós deve trabalhar para o seu próprio aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, compartilhar uma responsabilidade geral por toda a humanidade.” - Marie Curie

RESUMO

O presente trabalho descreve o preparo de novos complexos de Cu(II) contendo ligantes N-doadores e suas respectivas atividades citotóxicas contra células normais e tumorais de pulmão e próstata. Os complexos ternários do tipo $[Cu(N-N)(N-N)(NO_3)_2]$, onde N-N = 2-(2-piridil)benzimidazol (pbz), 2,2'-dipiridilamina (dpa), 1,10 – fenantrolina (fen), 2,2'-bipiridina (bipy), 4-metilfenilterpiridina (4-mf-terpy), 4-4'-dimetóxi-2-2'-bipiridina (dmt), foram sintetizados na proporção 1:1:1 utilizando como precursor o sal nitrato de cobre(II) triidratado. Os compostos obtidos foram caracterizados por análise elementar e condutimétrica, bem como, por espectroscopia no UV-Vis (estado sólido e em solução) e no infravermelho (IV). As análises de CHN estão de acordo com as estruturas propostas e inferem que os complexos estão com um alto grau de pureza. Os valores de condutividade molar indicam que em solução os complexos são eletrólitos do tipo 2:1 em conformidade com as estruturas propostas. Em solução, bandas na região do UV-Vis referentes as transições intraligantes apareceram deslocadas em relação aos ligantes livres indicando coordenação metálica. Adicionalmente, para cada complexo preparado, uma banda d-d atribuída ao íon CuII foi observada no estado sólido e em solução na região compreendida entre 600 e 800 nm, corroborando as estruturas propostas.

Palavras chave: Câncer. Cobre(II). Complexos de Cobre(II). N-doadores.

ABSTRACT

The present work describes the preparation of new Cu(II) complexes containing N-donor ligands and their respective cytotoxic activities against normal and tumor cells of lung and prostate. The ternary complexes of the type $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{N-N})(\text{NO}_3)_2]$, where N-N = 2-(2-pyridyl)benzimidazole (pbz), 2,2'-dipyridylamine (dpa), 1, 10 - phenanthroline (phen), 2,2'-bipyridine (bipy), 4-methylphenylterpyridine (4-mf-terpy), 4-4'-dimethoxy-2-2'-bipyridine (dmt), were synthesized in proportion 1:1:1 using the trihydrated copper(II) nitrate salt as a precursor. The compounds obtained were characterized by elemental and conductimetric analysis, as well as by UV-Vis (solid and solution state) and infrared (IR) spectroscopy. CHN analyzes are in agreement with the proposed structures and infer that the complexes have a high degree of purity. The molar conductivity values indicate that in solution the complexes are 2:1 electrolytes in accordance with the proposed structures. In solution, bands in the UV-Vis region referring to intraligand transitions appeared displaced in relation to the free ligands, indicating metal coordination. Additionally, for each complex prepared, a d-d band attributed to the Cu(II) ion was observed in the solid state and in solution in the region between 600 and 800 nm, corroborating the proposed structures.

Keywords: Cancer. Copper(II). Copper(II) Complexes. N-donors.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores teóricos e experimentais obtidos via análise elementar para os complexos de Cu^{II} .

Tabela 2. Dados de condutividade molar para as soluções dos complexos de Cu^{II} em DMF e DMSO na concentração $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

Tabela 3. Valores de condutividade molar propostos por Geary e Velho para diferentes eletrólitos em solução.

Tabela 4. Atribuição das transições observadas nos espectros de UV-Vis.

Tabela 5. Atividade em células pulmonares.

Tabela 6. Atividade em células de próstata.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADN = Ácido desoxirribonucleico

pbz = 2-(2-piridil)benzimidazol

dpa = 2,2'-Dipiridilamina

fen = 1,10 – fenantrolina

bipy = 2,2'-bipiridina

4-mf-terpy = 4-metilfenilterpiridina

dmt = 4-4'-dimetóxi-2-2'-bipiridina

EROs = Espécies reativas de oxigênio

IC50 = Concentração necessária para inibir 50% das células tumorais

MeOH = Metanol

ACN = Acetonitrila

DMSO = Dimetilsulfóxido

DMF = Dimetilformamida

MM = Massa Molar (g mol^{-1})

UV – Vis = Ultravioleta – Visível

λ = Comprimento de onda

ϵ = Coeficiente de extinção molar

A = Absorbância

IL = Intraligante

IV = Infravermelho

LISTA DE FIGURAS

Figura 01. Estrutura da cisplatina.

Figura 02. Mecanismo de ação da cisplatina.

Figura 03. Geometria molecular admitida por complexos de Cu.

Figura 04. Estrutura do complexo $[\text{Cu}(\text{fen})_2]^{2+}$.

Figura 05. Estrutura do complexo CBP – 01.

Figura 06. Estruturas das Casiopeínas®.

Figura 07. Estrutura do complexo $[\text{Cu}(\text{mftpy})(\text{NO}_3)_2]$.

Figura 08. Estrutura química dos ligantes empregados na síntese dos complexos.

Figura 09. Estruturas propostas para os complexos de Cu^{II} relatados.

Figura 10. Espectro de UV-Vis do complexo I e e seus respectivos ligantes em solução $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

Figura 11. Espectro de UV-Vis do complexo II e seus ligantes livres.

Figura 12. Espectro de reflectância difusa do complexo III.

Figura 13. Espectro da solução do complexo III.

Figura 14. Espectros de IV para o complexo I e os ligantes pbz (traço azul) e dpa (traço preto) com ampliação da região compreendida entre 3000 e 3400 cm^{-1} .

Figura 15. Espectros de IV para o complexo III e os ligantes pbz (traço azul) e dmt (traço preto) com ampliação da região compreendida entre 1200 e 1000 cm^{-1} .

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 O Câncer	12
1.2 Origem e Principais Aspectos da Cisplatina	13
1.3 Características do Cobre	14
1.4 Complexos de cobre(II) e a Química Medicinal	15
2 OBJETIVOS	19
3 PARTE EXPERIMENTAL	19
3.1 Materiais e Reagentes	19
3.2 Síntese dos Complexos	20
3.2.1 Complexo (I) – $[Cu(pbz)(dpa)NO_3]$	20
3.2.2 Complexo (II) – $[Cu(pbz)(fen)NO_3]H_2O$	21
3.2.3 Complexo (III) – $[Cu(pbz)(dmt)NO_3]$	21
3.2.4 Complexo (IV) – $[Cu(pbz)(bipy)NO_3]$	21
3.2.5 Complexo (V) – $[Cu(pbz)(4-mf-terpy)NO_3]$	22
3.3 Métodos Instrumentais	22
3.3.1 Análise elementar (CHN)	22
3.3.2 Análise condutimétrica	22
3.3.3. Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta – Visível (UV-Vis) e Reflectância Difusa	22
3.3.4. Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho (IV)	23
3.3.5 Avaliação da citotoxicidade <i>in vitro</i> dos ligantes e complexos	23
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	23
4.1 Análise Elementar	25
4.2 Análise Condutimétrica	25
4.3 Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta – Visível e Reflectância Difusa	26
4.4 Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV)	31
4.5 Ensaio de atividade biológica <i>in vitro</i>	34
5 CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36
ANEXOS	41

1 INTRODUÇÃO

1.1 O Câncer

Câncer é um termo utilizado para um conjunto de doenças crônico-degenerativas que possuem o crescimento anormal e desordenado de células. Por se dividirem rapidamente e serem agressivas e incontroláveis, tendem a invadir tecidos adjacentes ou órgãos distantes, em um processo conhecido como metástase. (LIBENSON; JENA, 1978; VINEIS, 1993; MALARKEY; HOENERHOFF; MARONPOT, 2013).

Tumores malignos são acúmulos de células que sofrem alterações nas funções do DNA e apresentam um crescimento acelerado e expansivo, já os tumores benignos, possuem acúmulo de células semelhantes ao tecido normal, no entanto, seu crescimento é lento, expansivo e localizado. (BABA, CÂTOI, 2007; SUDHAKAR, 2009).

O processo de formação do câncer é conhecido como carcinógenos e é atribuído ao acúmulo progressivo de alterações gênicas em decorrência de fatores físicos (radiação ultravioleta e ionizante), químicos (tabaco, aflatoxinas que contaminam os alimentos) e biológicos (vírus, bactérias e parasitas), que atuando juntos ou em sequência faz com que ocorram alterações genéticas transformando células normais em células tumorais (HANAHAN; WEINBERG, 2011).

O câncer é uma das principais causas de morte em todo mundo e estima-se que somente no ano de 2020, cerca 10 milhões de óbitos ocorreram em decorrência da doença. Os tipos de câncer que apresentaram maior taxa de incidência foram os de mama (2,26 milhões), pulmão (2,21 milhões), colorretal (1,93 milhões), próstata (1,41 milhões), pele (1,20 milhões) e gástrico (1,09 milhões). E os tipos de câncer que apresentam maior taxa de mortalidade foram de pulmão (1,8 milhões), colorretal (916 mil), hepática (830 mil), gástrico (769 mil) e mama (685 mil). Destaque-se o câncer de pulmão, onde possui maior número de casos tanto de incidência quanto de mortalidade. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cancer>. Acesso em: 27/07/2022).

As formas de tratamento dependem da localização, do tipo e do estágio em que se encontra. Alguns tratamentos utilizados para o tratamento do câncer são as intervenções cirúrgicas, a radioterapia e a terapia sistêmica (quimioterapia, tratamentos hormonais). Na maioria das vezes é preciso combinar mais de uma técnica, com a finalidade de obter a cura. A cirurgia tem o intuito de remover permanentemente o tumor, e é considerada a forma mais eficaz. A radioterapia impede que as células do tumor aumentem e a quimioterapia utiliza-se

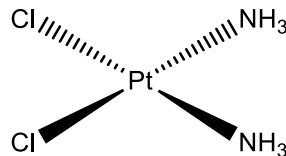
medicamentos para impedir a divisão das células do tumor ou para matar, o tratamento pode ser realizado via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intratecal ou tópico. (SUDHAKAR, 2009; INCA, 2011).

1.2 Origem e Principais Aspectos da Cisplatina

Em 1965, Barnett Rosenberg descobriu de forma acidental que complexos de platina eram capazes de inibir a divisão da *Escherichia coli*. Dentre os complexos avaliados, Rosenberg verificou que o isômero *cis*-[Pt(NH₃)₂(Cl)₂] foi o mais ativo tanto para a bactéria *E. coli* quanto para células de sarcoma 180 e leucemia L1210. (MAKOVEC, 2019)

Em 1978 a cisplatina (Figura 01) foi aprovada para o tratamento do câncer de próstata. Com isso, tem-se que os compostos de platina como agentes quimioterápicos no tratamento do câncer representam um grande avanço na medicina. Além do câncer de próstata, a cisplatina é utilizada em cerca de 50% dos tratamentos, incluindo câncer de bexiga, cabeça, pescoço, pulmão, ovário e testículo. (KELLAND, 2007; SHALOAM; TCHOUNWOU, 2014).

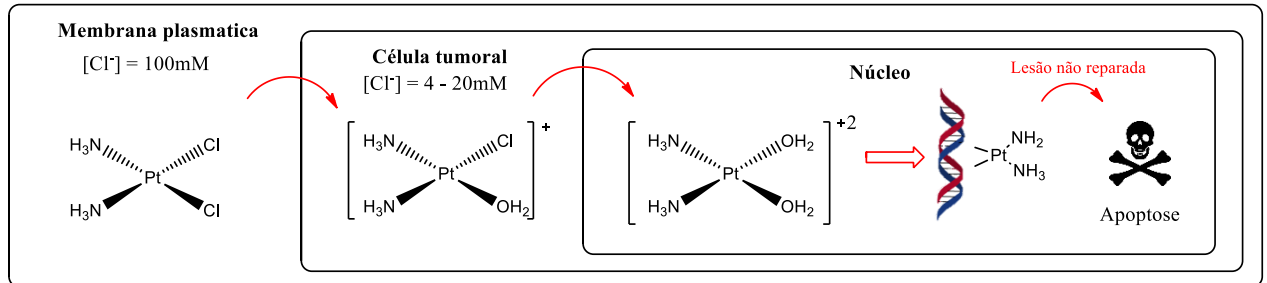
Figura 01. Estrutura da cisplatina.



Fonte: A autora.

A cisplatina é um fármaco administrado via intravenosa, com uma concentração elevada de íons cloreto (100 mmol L⁻¹) que impedem a hidrólise até que ele chegue à célula. Ao entrar no meio celular, a baixa concentração de íons cloreto (4-20 mmol L⁻¹) faz com que ocorra a formação de espécies hidrolisadas, em que os cloretos são substituídos por moléculas de água, formando principalmente a espécie ativa *cis*-[Pt(NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺. Essas espécies se ligam com a biomolécula de ADN por meio dos átomos N7 das bases guanina ou adenina. (BERALDO, 2005; NEVES; VARGAS, 2011). A representação esquemática do mecanismo de ação da cisplatina está ilustrada na Figura 02.

Figura 02. Mecanismo de ação da cisplatina.



Fonte: A autora.

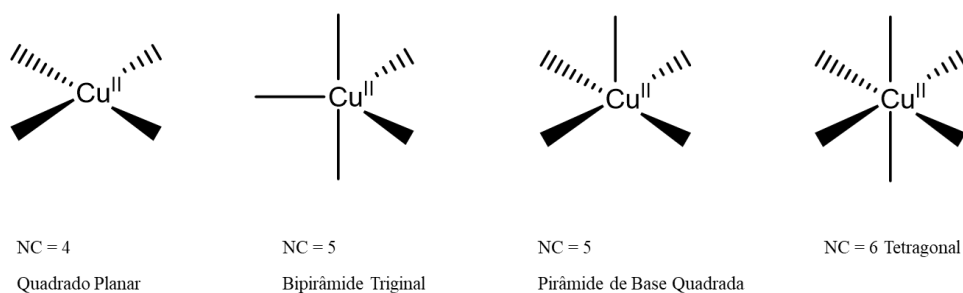
Apesar da alta eficácia da cisplatina e demais fármacos contendo o íon Pt^{2+} , uma série de efeitos colaterais graves como nefrotoxicidade (redução da função renal e danos), neurotoxicidade (danos ao sistema nervoso), ototoxicidade (perda auditiva), mielossupressão (redução na atividade da medula óssea), além de vômito, alopecia, aumento da pressão sanguínea e surgimento de resistência celular intrínseca ou adquirida representam uma limitação. (NEVES, VARGAS, 2011; WHEATE et al, 2010). Devido as desvantagens relatadas acima, diversos complexos metálicos têm sido estudados com objetivo de obter novos fármacos mais efetivos e seguros para o tratamento do câncer, como por exemplo, os complexos de cobre. (ALMEIDA, 2019)

1.3 Características do Cobre

O cobre é um metal de transição e apresenta número atômico 29. Sua configuração eletrônica é $[\text{Ar}]3d^{10}4s^1$. É o terceiro elemento de transição mais abundante no corpo humano, quando combinado com outros elementos, pode ser encontrado nos estados de oxidação +1, +2 e +3, sendo o estado de oxidação +2 o mais comum e o +3 mais raro. (TISATO et al, 2010). O cobre é um micronutriente essencial para todos os organismos aeróbicos e para funções de enzimas e proteínas no metabolismo energético, respiração celular e síntese do ADN. Além das funções biológicas, o íon cobre(II) possui importância na prevenção de algumas doenças como anemia, doenças ósseas, entre outras. (MARZANO, et al., 2009; DENOYER, et al., 2015; NDAGI, MHLONGO, SOLIMAN, 2017). O íon cobre(II) apresenta configuração eletrônica $[\text{Ar}]3d^9$, com um elétron desemparelhado que permite transições eletrônicas internas d-d, é bastante utilizado na química de coordenação por sua alta reatividade, solubilidade, baixo custo

e variedade de sais metálicos. (LOPES, et al., 2013, ALMEIDA, 2014) Os complexos de cobre(II) são paramagnéticos e normalmente coloridos (azul ou verde) em função das transições d-d. A camada d incompleta possibilita a hibridização, por isso, apresentam geometrias bastante variadas. O cobre(II) possui número de coordenação variando entre 4 e 8. Os arranjos moleculares mais comuns para o íon estão apresentados na Figura 03.

Figura 03. Geometria molecular admitida por complexos de Cu



Fonte: A autora.

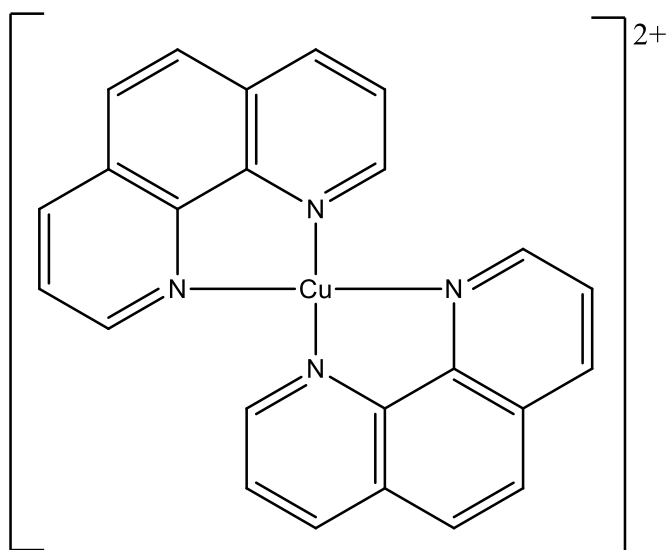
1.4 Complexos de cobre(II) e a Química Medicinal

Os complexos de cobre representam uma alternativa interessante para novos compostos biologicamente ativos, pois o cobre é um metal essencial naturalmente encontrado no organismo. Esses compostos apresentam uma gama de atividades farmacológicas como antibacteriana, antifúngica, antiviral, anticancerígena e anti-inflamatória. (GZIUT et al., 2013; CHANDRALEKA et al., 2014; DHAVEETHU et al., 2014; KONARIKOVA, et al., 2016; LIAN, et al., 2016; CHYLEWSKA, et al., 2018).

Complexos de cobre(II) contendo 1,10-fenantrolina apresentam atividades farmacológicas como antitumoral, antimicobacteriana, antimicrobiana e tripanocida. (DEEGAN, et al., 2006; GARCÍA-GIMÉNEZ, et al., 2009; MANIKANDAMATHAVAN, et al., 2011; SILVA, et al., 2014; ALMEIDA, et al., 2015; FERREIRA, et al., 2016; KOSTELIDOU, et al., 2016; PAIXÃO, et al. 2017; OLIVEIRA, et al., 2017; McCARRON, et al., 2018; EREMINA, et al., 2019; PAIXÃO, et al., 2019).

Sigman e seus colaboradores descobriram em 1979 que o complexo $[\text{Cu}(\text{fen})_2]^{2+}$ (Figura 04) apresentava atividade nuclease, é capaz de clivar o ADN. Essa clivagem oxidativa é baseada na formação de $[\text{Cu}(\text{fen})_2]^+$ pela redução de $[\text{Cu}(\text{fen})_2]^{2+}$ com a presença de agentes redutores.

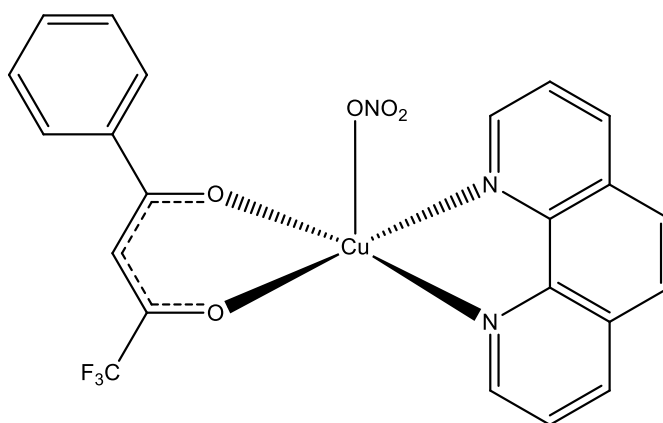
Figura 04. Estrutura do complexo $[\text{Cu}(\text{fen})_2]^{2+}$



Fonte: A autora.

Um complexo de cobre do tipo $[\text{Cu}(\text{O-O})(\text{N-N})\text{ClO}_4]$, no qual O-O = 4,4,4-trifluoro-1-fenil-1,3-butanodiona (Hbta) e N-N = 1,10-fenantrolina (phen), cujo nome genérico é CBP-01 (Figura 05) exibiu boa atividade antitumoral contra as linhagens sarcoma 180 e C2C12, com valores de IC50 de 7,4 μM e 26,4 μM , respectivamente. Também exibiu seletividade para a célula tumoral testada in vitro ($\text{IS} > 3$). O CBP-01 apresentou maior citotoxicidade contra células do sarcoma 180 que a mitomicina C ($\text{IC}_{50} = 20 \mu\text{M}$), um composto antitumoral conhecido (ALMEIDA, et al., 2015; POLLONI, et al., 2019).

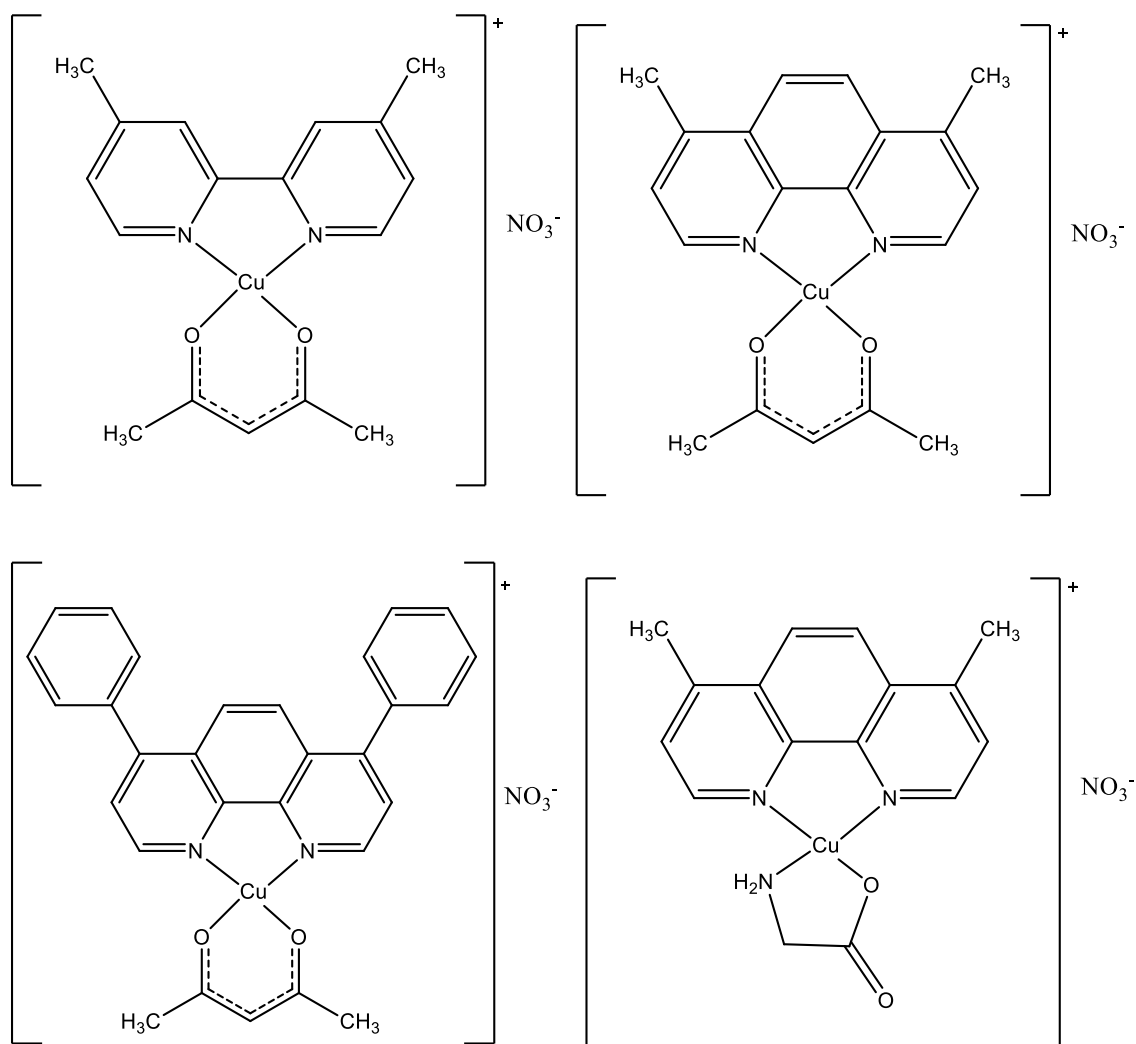
Figura 05. Estrutura do complexo CBP – 01.



Fonte: A autora.

Complexos de Cu(II) promissores são as Casiopeínas®, de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{O-O})]\text{NO}_3$ ou $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{N-O})]\text{NO}_3$, onde N-N = 1,10-fenantrolina, 2,2'-bipiridina e derivados, N-O = α -aminoácido ou peptídeo e O-O = acetilacetonato ou o salicilaldeído (Figura 06). As Casiopeínas® foram avaliadas *in vitro* e *in vivo* e apresentaram atividades citotóxicas, citostáticas, anti-neoplásicas e antitumorais, com resultados promissores. (KACHADOURIAN, et al., 2010; RUIZ-AZUARA, BRAVO-GÓMEZ, 2010; SERMENT-GUERRERO, et al., 2017).

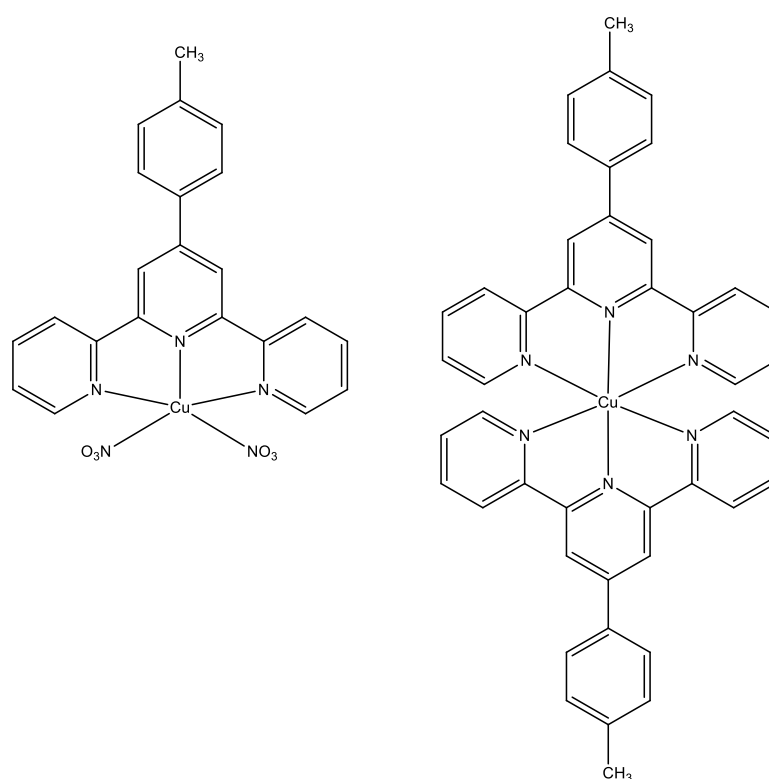
Figura 06. Estruturas das Casiopeínas®.



Fonte: A autora.

O ligante 2,2':6',2''-terpiridina (tpy) e seus derivados possuem a capacidade em formar complexos metálicos devido a sua alta estabilidade (CETIN et al., 2017; SAVIC et al., 2019). O composto $[\text{Cu}(\text{mftpy})(\text{NO}_3)_2]$, no qual mftpy = 4'-metilfenil-2,2':6',2''-terpiridina (Figura 07) se liga ao ADN (JIANG et al., 2008) comprova sua estabilidade; além de estudos *in vivo* com $[\text{Cu}(\text{mftpy})_2]\text{Cl}_2$ (Figura 07), que indicaram inibição significativa do crescimento de tumores em células de carcinoma de Ehrlich ascites (EAC) em camundongos albinos suíços. (MAHENDIRAN et al., 2017).

Figura 07. Estruturas dos complexos $[\text{Cu}(\text{mftpy})(\text{NO}_3)_2]$ e $[\text{Cu}(\text{mftpy})_2]^{2+}$.



Fonte: A autora.

O ligante 2-(2-piridil)benzimidazol (pbz) e seus derivados exibem uma gama de efeitos biológicos tais como a atividade antibacteriana, antifúngica, antimicrobiana, antiparasitária e antitumoral. A atividade antitumoral dos complexos com o pbz foi explorada usando rutênio, ouro, paládio e platina. Além disso, vários complexos *bis*-pbz Cu(II) foram estruturalmente caracterizados, sendo que um deles exibiu atividade anticâncer *in vitro*. (SILVA et al, 2011; Rajalakshmi et al. 2012; Dharmasivam et al 2018; Yang Chen, Jia, 2012)

Com isso, complexos metálicos com *N*-heterocíclicos (imidazol, fenantrolina, bipyridina, terpiridina e derivados) são estudados como potenciais agentes antitumorais pela sua eficácia na ligação/intercalação ao ADN (SANTINI et al., 2014).

Com estas observações, surgiu o interesse na síntese de complexos de Cu(II) contendo *N*-doadores como possíveis agentes antitumorais que apresentam baixa toxicidade e efeitos colaterais brandos.

2 OBJETIVOS

Tendo em vista o uso de complexos metálicos na terapia do câncer e as atividades biológicas do ligante livre 2-(2-piridil)benzimidazol e derivados e seus compostos de coordenação, este trabalho teve como objetivo principal a síntese e caracterização de novos complexos de cobre(II), como agentes antitumorais. Mais especificamente os objetivos propostos foram:

- a) sintetizar novos complexos de Cu(II) contendo ligantes *N*-doadores;
- b) caracterizar os complexos sintetizados via análise elementar e condutimétrica, espectroscopia de absorção na região do UV-Vis e infravermelho;
- c) avaliar a atividade citotóxica *in vitro* (IC₅₀) destes complexos e de seus respectivos ligantes, em células tumorais e normais.

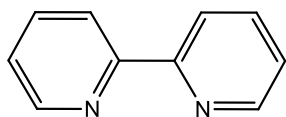
3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiais e Reagentes

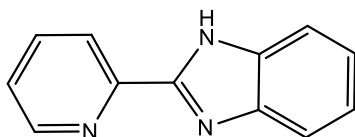
Os ligantes, sais metálicos e solventes utilizados foram adquiridos comercialmente da empresa Sigma-Aldrich. Todos os outros compostos químicos possuíam grau analítico e foram adquiridos de diferentes fontes. Na Figura 08 são apresentadas as estruturas químicas dos ligantes utilizados nesse trabalho.

Figura 08. Estrutura química dos ligantes empregados na síntese dos complexos

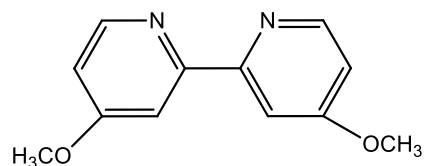
2,2'-bipiridina (bipy)
MM: 216,24 g/ Mol



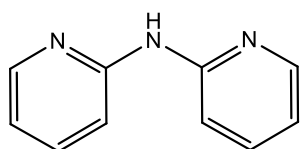
2-(2-piridil)benzimidazol (pbz)
MM: 195,22 g/ Mol



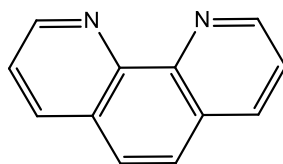
4-4'-dimetóxi-2-2'-bipiridina (dmt)
MM: 216,24 g/ Mol



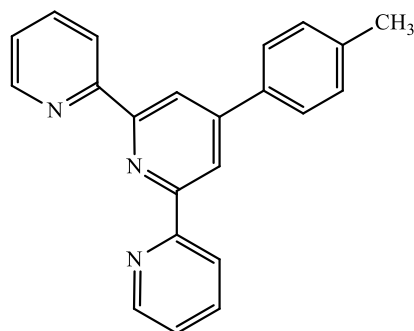
2,2'-Dipiridilamina (dpa)
MM:171,20 g/ Mol



1,10 - fenantrolina (fen)
MM:180,21 g/Mol



4-metilfenilterpiridina (4-mf-terpy)
MM:323,39 g/Mol



Fonte: A autora.

3.2 Síntese dos Complexos

3.2.1 Complexo (I) – [Cu(pbz)(dpa)NO₃]

O complexo foi sintetizado a partir da reação 1:1 do sal metálico de Cu(NO₃)₂.3H₂O com a 2,2'-Dipiridilamina (dpa) em acetonitrila/diclorometano. A solução formada ficou em temperatura ambiente e sob agitação constante por 48 horas. O sólido obtido foi lavado e seco à pressão reduzida. Posteriormente, o composto obtido, foi solubilizado em metanol e acetonitrila e foi adicionado o 2-(2-piridil)benzimidazol (pbz) em metanol. A síntese permaneceu em agitação por 3 dias em temperatura ambiente. O sólido obtido foi lavado e seco à pressão reduzida.

MM (g mol⁻¹): 553,97. Rendimento: 73 %. Cor: Verde. Análise Elementar calculado para C₂₂H₁₈CuN₈O₆: C, 47,70; H, 3,28; N, 20,23%. Encontrado: C, 47,28; H, 3,08; N, 20,11%. IV (ATR), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3283, 3237, 3193, 3131, 3075, 3045, 2992, 1636, 1583, 1526, 1325, 1298, 1161, 1020, 787, 771, 747, 739, 437. UV – Vis (ACN), $\lambda_{\text{máx}} (\epsilon)$: 313 (2,03 × 10⁴ mol⁻¹ L cm⁻¹

¹), 243 ($1,64 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$), 655 (estado sólido), 704 ($9,0 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$). Λ_M (DMF) = $110,60 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

3.2.2 Complexo (II) – $[Cu(pbz)(fen)NO_3]H_2O$

O complexo foi obtido através da reação entre $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ e 2-(2-piridil)benzimidazol (pbz), ambos os reagentes foram solubilizados em metanol e a solução formada ficou em temperatura ambiente e sob agitação constante por 5 horas. Após esse período, os ligantes N,N-doadores (1,10 – fenantrolina, 4-4'-dimetóxi-2-2'-bipiridina, 2,2'-bipiridina e 4-metilfenilinterpiridina) previamente solubilizados em metanol foram adicionados, mantendo-se em agitação constante por mais 24 horas. O sólido obtido foi lavado e seco à pressão reduzida. MM (g mol^{-1}): 580,99. Rendimento: 67 %. Cor: Azul. Análise Elementar calculado para $C_{24}H_{19}CuN_7O_7$: C, 49,61; H, 3,30; N, 16,88%. Encontrado: C, 50,33; H, 2,86; N, 17,10%. IV (ATR), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3067, 1605, 1519, 1467, 1452, 1432, 1380, 1330, 1279, 1144, 1008, 986, 849, 742, 721. UV – Vis (ACN), $\lambda_{\text{máx}} (\epsilon)$: 311 ($1,61 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$), 268 ($2,45 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$), 659 (estado sólido), 699 ($5,9 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$). Λ_M (DMSO) = $66,07 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

3.2.3 Complexo (III) – $[Cu(pbz)(dmt)NO_3]$

Este complexo foi sintetizado utilizando o mesmo método descrito para o complexo II.

MM (g mol^{-1}): 567,01. Rendimento: 82 %. Cor: Verde. Análise Elementar calculado para $C_{24}H_{21}CuN_7O_8$: C, 48,12; H, 3,53; N, 16,27%. Encontrado: C, 47,77; H, 3,45; N, 16,21%. IV (ATR), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3070, 2970, 2939, 2841, 2536, 1583, 1558, 1452, 1432, 1389, 1290, 1228, 1020, 896, 813, 573, 420. UV – Vis (ACN), $\lambda_{\text{máx}} (\epsilon)$: 299 ($2,60 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$), 224 ($6,98 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$), 668 (estado sólido), 691 ($7,7 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$). Λ_M (DMSO) = $74,87 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

3.2.4 Complexo (IV) – $[Cu(pbz)(bipy)NO_3]$

Este complexo foi sintetizado utilizando o mesmo método descrito para o complexo II e III.

MM (g mol^{-1}): 538,96. Rendimento: 73 %. Cor: Verde. Análise Elementar calculado para $C_{22}H_{17}CuN_7O_6$: C, 49,03; H, 3,18; N, 18,19%. Encontrado: C, 49,11; H, 3,06; N, 18,24%. IV (ATR), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3116, 3089, 1437, 1396, 1301, 1287, 1157, 1030, 988, 771, 744, 632. UV –

Vis (ACN), $\lambda_{\text{máx}}$ (ϵ): 306 ($3,89 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$), 664 (estado sólido), 696 ($6,1 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$). Λ_{M} (DMSO) = $73,25 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

3.2.5 Complexo (V) – $[\text{Cu}(\text{pbz})(4\text{-mf-terpy})\text{NO}_3]$

Este complexo foi sintetizado utilizando o mesmo método descrito para o complexo II e III.

MM (g mol^{-1}): 724,18. Rendimento: 75 %. Cor: Verde. Análise Elementar calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{CuN}_8\text{O}_7$: C, 56,39; H, 3,90; N, 15,47%. Encontrado: C, 56,79; H, 3,78; N, 15,46%. IV (ATR), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3603,3592, 3583, 3558, 3539, 3493, 3070, 3052, 1743, 1600, 1400, 1371, 1323,1148, 790, 747. UV – Vis (ACN), $\lambda_{\text{máx}}$ (ϵ): 299 ($3,05 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$), 311 ($3,07 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$) (estado sólido).

3.3 Métodos Instrumentais

3.3.1 Análise elementar (CHN)

A análise química dos percentuais de carbono, nitrogênio e hidrogênio foi realizada no laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ – UFU) utilizando um analisador elementar CHNS/O, modelo 2400 (serie 2) da Perkin – Elmer.

3.3.2 Análise condutimétrica

As medidas de condutividade foram realizadas em um condutivímetro de bancada Tec-4MP, utilizando uma constante de célula de $0,9428682 \text{ cm}^{-1}$. As soluções foram preparadas em DMSO e DMF grau espectroscópico ($\Lambda_{\text{M}} = 1,76 \mu\text{S/cm}$ e $\Lambda^{\text{M}} = 5,83 \mu\text{S/cm}$) na concentração de $1 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e uma solução com $\Lambda_{\text{M}} = 146,90 \mu\text{S/cm}$ como padrão de calibração.

3.3.3. Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta – Visível (UV-Vis) e Reflectância Difusa

Os espectros de absorbância na região do UV-vis foram obtidos utilizando-se o espectrofotômetro UV-2501- PC da Shimadzu, na região de 200-800 nm. Para as medidas em solução foram empregadas misturas na concentração entre $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ preparadas com DMF e DMSO como solvente. As medidas de absorção no estado sólido foram

obtidas utilizando acessório de reflectância difusa e como referência sulfato de bário. O espectrofotômetro pertence ao Laboratório de Síntese de Candidatos a Fármacos (LasFar) do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ – UFU).

3.3.4. Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho (IV)

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin – Elmer FT – IR Spectrometer Frontier na região compreendida entre 220 – 4000 cm^{-1} que pertence ao Laboratório de Fotoquímica (LAFOT) do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ – UFU).

3.3.5 Avaliação da citotoxicidade in vitro dos ligantes e complexos

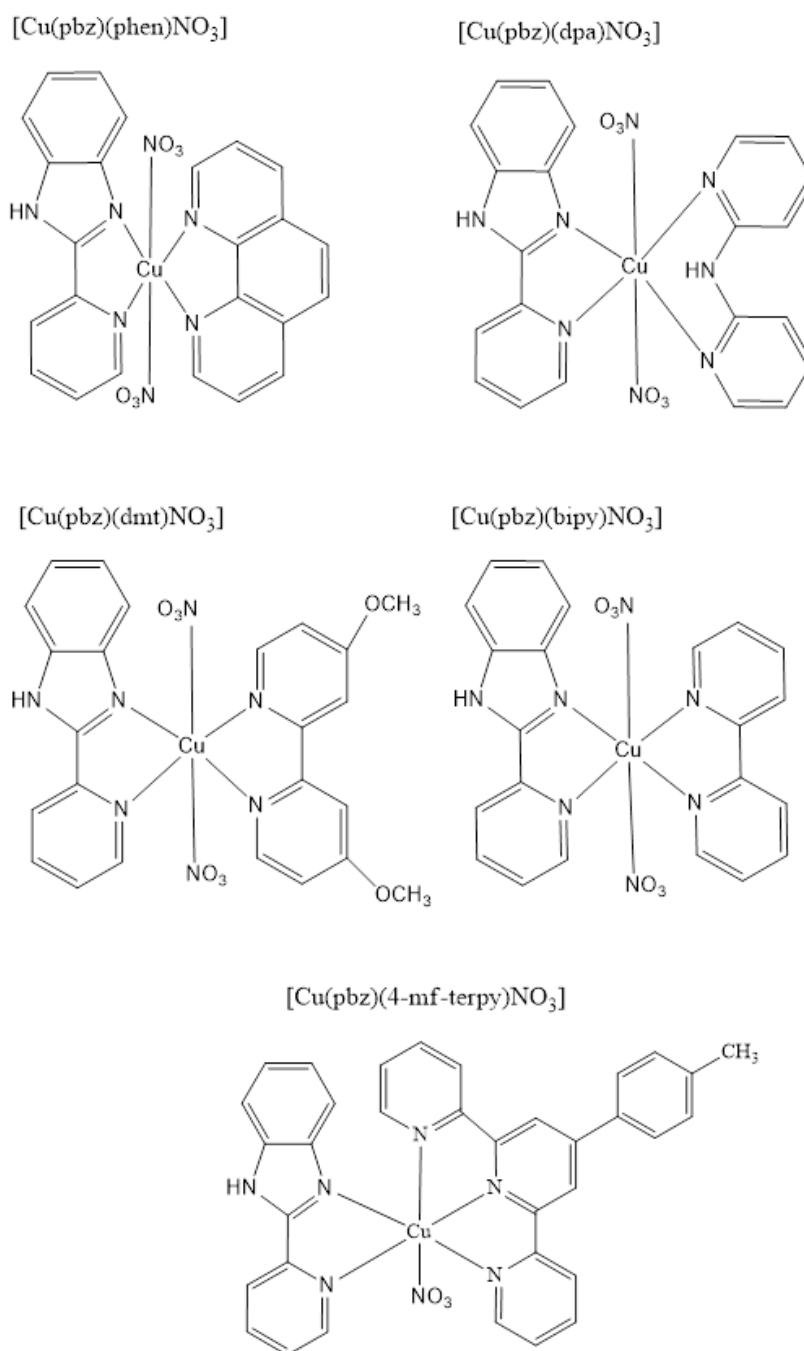
A avaliação da citotoxicidade in vitro dos ligantes e complexos foram realizados no Instituto de Biotecnologia - Universidade Federal de Uberlândia (UFU), em colaboração com a Prof^ª. Veridiana de Melo R. Ávila e a Doutoranda Lorena Polloni. A viabilidade das células A549, BEAS-2B, PC3 e PNT2 foram avaliadas utilizando o método MTT [brometo de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio], ensaio colorimétrico. As células foram espalhadas ($2,0 \times 10^4$ cel. mL^{-1}) em placas de 96 poços e incubadas durante 24 horas. Após este período de incubação, adicionaram-se os ligantes, seus complexos (50; 25; 12,5; 6,25; 3,125; 1,56 μM). As células foram incubadas durante 24 horas a 37°C. Após incubação com os ligantes e respectivos complexos, foi adicionado 10 μL /poço de MTT (5 mg/mL) por 3 horas. Posteriormente foram acrescentados 100 μL de uma solução de PBS (Tampão fosfato salino) 10% HCl 0,01 M para a dissolução dos cristais gerados, a leitura foi realizada em 570 nm no aparelho leitor de placas (Titertek Multiskan Plus, Flow Laboratories, McLean, EUA). Os ensaios foram realizados em triplicata, e a viabilidade celular foi expressa como a porcentagem de valores de absorção em células tratadas comparativamente com células não tratadas (controle). A concentração citotóxica (DL50) foi relacionada com a atividade citotóxica (IC50), desta forma, é possível determinar o índice de seletividade ($\text{SI} = \text{DL50} / \text{IC50}$).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste trabalho descreve – se a síntese e caracterização de cinco novos complexos de cobre do tipo $[\text{Cu}(\text{N},\text{N})(\text{N},\text{N})(\text{NO}_3)_2]$, onde N,N = 2-(2-piridil)benzimidazol (pbz), 2,2'-bipiridina (bipy), 4-4'-dimetoxi-2-2' bipiridina (dmt), 2,2'-dipiridilamina (dpa), 1,10-

fenantrolina (fen) e 4-metilfeniliterpiridina (4-mf-terpy). Os compostos sintetizados foram preparados e caracterizados por métodos usuais de análise, tais como análise elementar e condutimétrica e técnicas espectroscópicas como UV-Vis e IR que indicaram a coordenação do metal ao ligante aminado através do átomo de nitrogênio, que é seu potencial sítio de coordenação. As estruturas dos ligantes e seus respectivos complexos estão apresentadas na Figura 09.

Figura 09. Estruturas propostas para os complexos de Cu^{II} relacionados



4.1 Análise Elementar

Os dados referentes a análise elementar (C, H, N) apresentados na Tabela 1, estão de acordo com as estruturas propostas, bem como, permite inferir a pureza dos compostos sintetizados, uma vez que os desvios observados foram menores que $\pm 0,5\%$.

Tabela 1. Valores teóricos e experimentais obtidos via análise elementar para os complexos de Cu^{II}

Composto	Cteo (%)	Cexp (%)	Hteo (%)	Hexp (%)	Nteo (%)	Nexp (%)
I	47,40	47,28	3,28	3,08	20,23	20,11
II	49,61	50,33	3,30	2,86	16,88	17,10
III	48,12	47,77	3,53	3,45	16,37	16,21
IV	49,03	49,11	3,18	3,06	18,19	18,24
V	56,39	56,79	3,90	3,78	15,47	15,46

Fonte: dados da pesquisa.

4.2 Análise Condutimétrica

Os valores de condutividade molar dos complexos dissolvidos em DMF e DMSO, na concentração $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, permitem classificar os compostos sintetizados como eletrólitos ou não – eletrólitos. Para essa análise, os resultados observados (Tabela 2) foram comparados com os valores reportados na literatura para diferentes tipos estruturais (Tabela 3). Os solventes DMSO e DMF foram utilizados devido à baixa solubilidade dos compostos.

Tabela 2. Dados de condutividade molar para as soluções dos complexos de Cu^{II} em DMF e DMSO na concentração 1×10^{-3} mol L⁻¹.

Complexo	ΛM (S cm ² mol ¹)	Solvente
I	110,60	DMF
II	66,07	DMSO
III	74,87	DMSO
IV	73,25	DMSO

Fonte: dados da pesquisa.

Tabela 3. Valores de condutividade molar propostos por Geary e Velho para diferentes eletrólitos em solução

Eletrólito	DMSO		DMF	
	ΛM (S cm ² mol ⁻¹) ¹	ΛM (S cm ² mol ⁻¹) ²	ΛM (S cm ² mol ⁻¹) ¹	ΛM (S cm ² mol ⁻¹) ²
1:1	50-70	20-62	65-90	37-122
2:1	-	54-110	130-170	90-194
3:1	-	-	200-240	201-284

Fonte: adaptado de (Geary, 1971)¹ e (Velho, 2006)².

Comparando-se os dados obtidos apresentados na Tabela 1, com os da literatura, observa-se que todos os complexos se encontram na faixa de eletrólitos do tipo 2:1. Portanto, em solução ocorreu a saída dos ligantes axiais nitrato resultando em estruturas do tipo [Cu(N–N)(N–N)]²⁺ em conformidade com compostos de estrutura semelhante aos relatados neste trabalho (PAIXÃO, 2017).

4.3 Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta – Visível e Reflectância Difusa

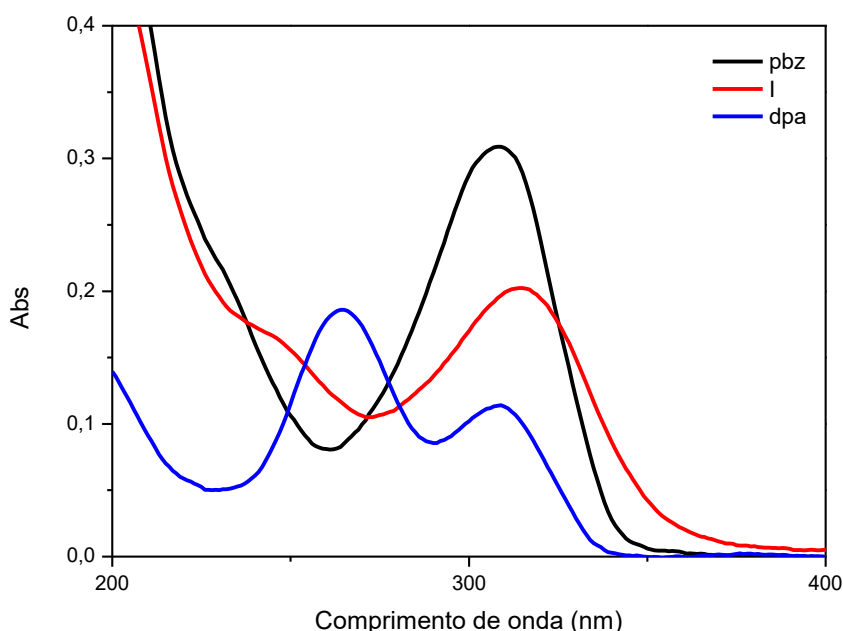
Os espectros na região do ultravioleta visível relacionam as transições observadas nos ligantes livres com as dos compostos sintetizados, a fim de comprovar a formação dos complexos pretendidos neste trabalho pelo deslocamento das bandas observadas. As principais bandas de absorção identificadas são as do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$, bem como a d-d, sendo esta característica dos metais de transição com orbitais de incompletos

Para o ligante livre 2-(2-piridil)benzimidazol (pbz), observa-se uma banda com comprimento de onda de absorção máxima ($\lambda_{\text{máx}}$) em 308 nm e com altos valores de coeficiente de absorvidade molar ($\epsilon > 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$) do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. Os ligantes 2,2'-bipiridina (bipy), 4,4'-dimetoxi-2,2'-bipiridina (dmt), 2,2'-dipiridilamina (dpa) e 1,10-fenantrolina (fen) possuem bandas com altos coeficientes de absorvidade molar ($\epsilon > 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$). Todos os compostos orgânicos exibem duas ou três bandas na região do UV-Vis (abaixo de 400 nm) que são atribuíveis às transições $n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ (ALMEIDA et al., 2015; LOPES et al., 2013).

No espectro do complexo **I** foram observadas duas bandas em 313 e 243 nm enquanto no espectro do ligante dpa essas bandas foram observadas em 264 e 308 nm, e no espectro do pbz em 308 nm comprovando assim a coordenação do pbz e do dpa ao centro metálico, uma vez que houve um deslocamento nas bandas de transição IL.

No espectro da Figura 10, é possível observar os espectros do complexo **I** em comparação com os espectros dos ligantes livres.

Figura 10 . Espectro de UV-Vis do complexo **I** e seus respectivos ligantes em solução $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$



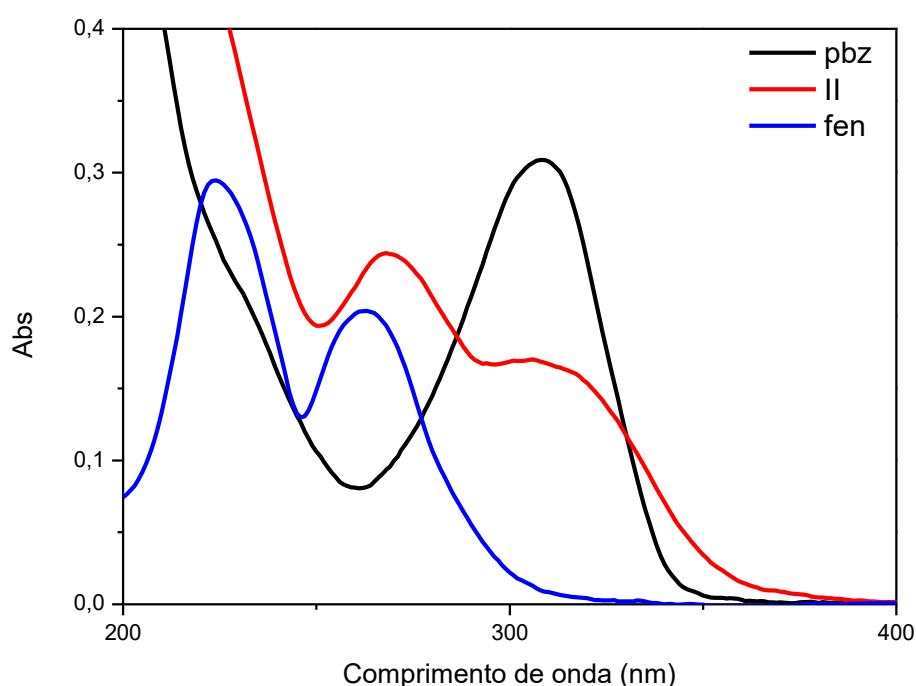
Fonte: dados da pesquisa.

No espectro do complexo **II** são observadas duas bandas em 311 e 368 nm enquanto no espectro da phen essas bandas são observadas em 223 e 263 nm, e no espectro do pbz em

308 cm^{-1} comprovando que houve coordenação tanto do pbz quanto da phen ao centro metálico devido ao deslocamento das bandas.

No espectro da Figura 11, é possível observar os espectros do complexo **II** para comparação com os espectros dos ligantes livres.

Figura 11. Espectro de UV-Vis do complexo **II** e seus ligantes livres



Fonte: dados da pesquisa.

No espectro do complexo **III** são observadas duas bandas em 299 e 224 cm^{-1} enquanto no espectro da dmt essas bandas são observadas em 215 e 262 cm^{-1} , e no espectro do pbz em 308 cm^{-1} assim a coordenação do pbz e da dmt ao centro metálico devido ao deslocamento das bandas. O espectro pode ser encontrado em Anexo.

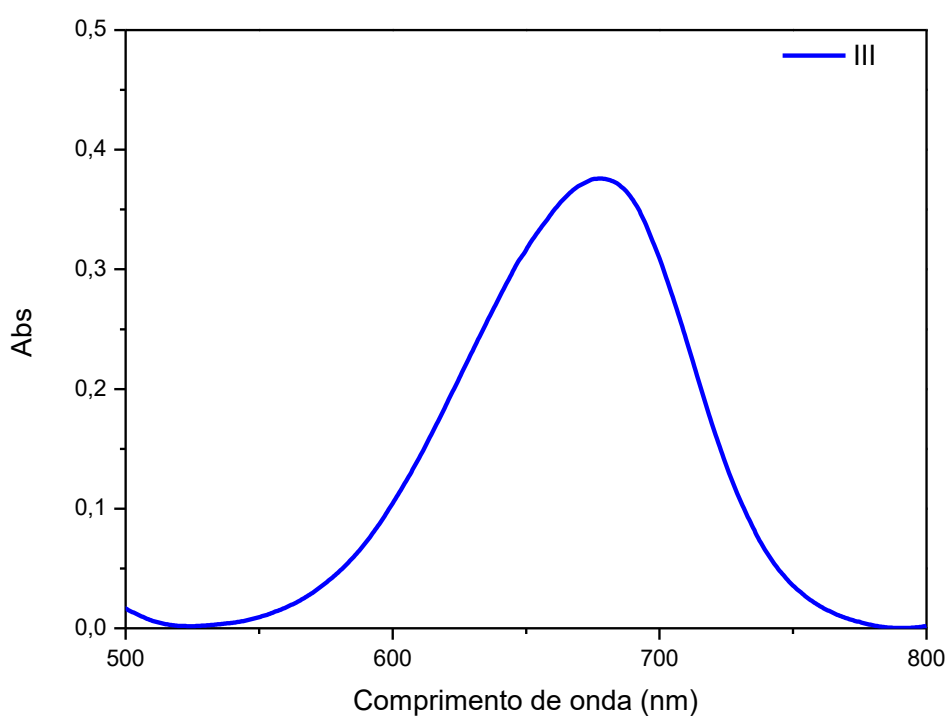
No espectro do complexo **IV** é observada uma banda em 306 cm^{-1} enquanto no espectro da bipy essas bandas são observadas em 235 e 276 cm^{-1} , e no espectro do pbz em 308 cm^{-1} comprovando que houve coordenação tanto do pbz quanto da bipy ao centro metálico devido ao deslocamento das bandas. O espectro pode ser encontrado em Anexo.

No espectro do complexo **V** são observadas duas bandas em 299 cm^{-1} e 311 cm^{-1} enquanto no espectro da 4-mf-terpy essas bandas são observadas em 277 cm^{-1} , e no espectro do

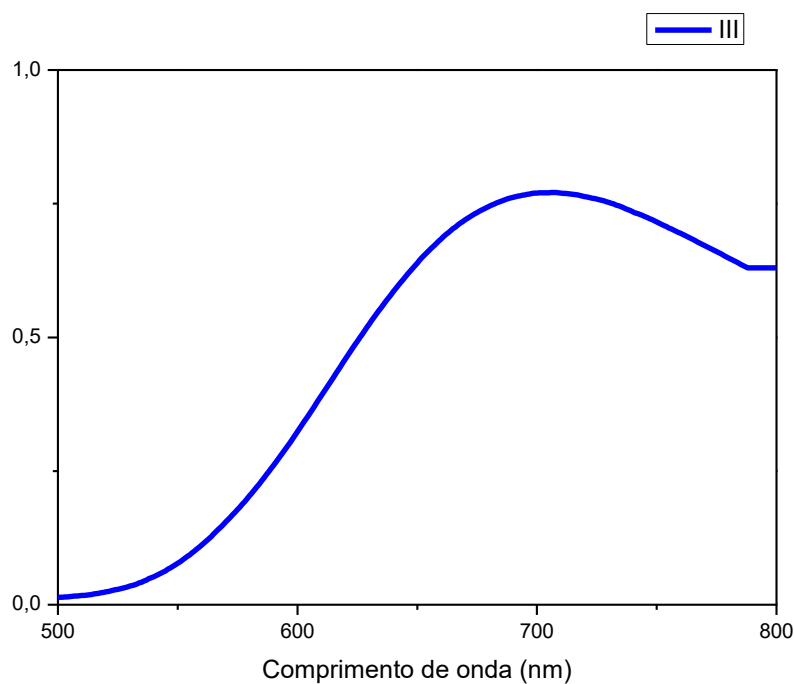
pbz em 308 cm^{-1} comprovando que houve coordenação tanto do pbz quanto da 4-mf-terpy ao centro metálico devido ao deslocamento das bandas. O espectro pode ser encontrado em Anexo.

O espectro de reflectância difusa no estado sólido e em solução dos complexos **I**, **II**, **III**, **IV** comprovam a existência do íon cobre(II) devido a transição d-d observada na região entre 600 a 800 nm. Os espectros do complexo III em reflectância difusa e em solução podem ser observados nas Figuras 12 e 13, respectivamente e nos Anexos. Pode-se perceber um deslocamento das bandas, isso se deve ao fato de que no sólido a estrutura difere em solução. A estrutura pretendida no complexo é octaédrica, e em solução, quadrado planar.

Figura 12. Espectro de reflectância difusa do complexo **III**



Fonte: dados da pesquisa.

Figura 13. Espectro da solução do complexo **III**

Fonte: dados da pesquisa.

Na Tabela 4, é observado os valores de absorção máximo ($\lambda_{\text{máx}}$), bem como seus coeficientes de absorvidade molar ($\epsilon_{\text{máx}}$).

Tabela 4. Atribuição das transições observadas nos espectros de UV-Vis

Composto	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ ($\text{mol}^{-1} \text{L cm}^{-1}$)	Transição
2-(2-piridil)benzimidazol	308	$3,08 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
2,2'-dipiridilamina	264	$1,83 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$
	308	$1,13 \times 10^4$	
1,10- Fenantrolina	223	$2,94 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$
	263	$2,04 \times 10^4$	
4-4'-dimetoxi-2-2'-bipiridina	215	$7,36 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$
	262	$3,06 \times 10^4$	
2,2'-Bipiridina	235	$1,11 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$
	276	$1,62 \times 10^4$	
I	313	$2,03 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$
	243 (ombro)	$1,64 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$
	655 (sólido)	-	d-d

	704 (solução)	$9,0 \times 10^4$	d-d
II	311	$1,61 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$
	268	$2,45 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$
	659 (sólido)	-	d-d
	699 (solução)	$5,9 \times 10^4$	d-d
III	299	$2,60 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$
	224	$6,98 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$
	668 (sólido)	-	d-d
	691 (solução)	$7,7 \times 10^4$	d-d
IV	306	$3,89 \times 10^4$	$\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow$
	664 (sólido)	-	π^*
	696 (solução)	$6,1 \times 10^4$	d-d
			d-d

Fonte: dados da pesquisa.

4.4 Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros de infravermelho dos ligantes livres foram realizados para comparação com os correspondentes complexos isolados e indicam a coordenação dos ligantes ao centro metálico. O ligante 2-(2-piridil) benzimidazol, possui banda em 3060 cm^{-1} correspondente às vibrações de estiramento N-H e em 1486 cm^{-1} correspondente a C=N.

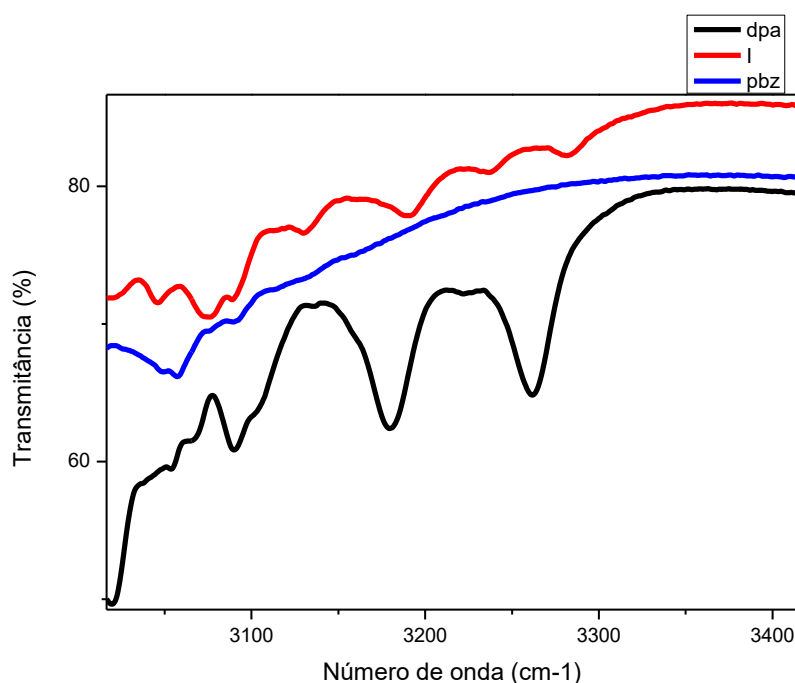
Para o ligante 1,10-fenantrolina, as bandas presentes na região entre 1503 e 1422 cm^{-1} compreendem os modos vibracionais $\nu_{\text{ass}}\text{C}=\text{C}$ ou $\nu_{\text{s}}\text{C}=\text{C}$ e $\nu\text{C}-\text{N}$ do anel aromático. A absorção característica na região de 3061 cm^{-1} é atribuída ao estiramento assimétrico e simétrico da ligação C-H. Para o ligante 2,2-bipiridina, as bandas presentes na região entre 1578 - 1415 cm^{-1} são devido aos estiramentos dos grupos C=C e C-N do anel aromático, enquanto as absorções na região de 3088 e 3054 cm^{-1} são atribuíveis aos estiramentos assimétrico e simétrico da ligação C-H, respectivamente.

Para o ligante 4-4'-dimetoxi-2-2'-bipiridina, duas bandas encontradas em 1290 e 1020 cm^{-1} são atribuídas aos estiramentos do grupo metóxi. Para o ligante 2,2'-dipiridilamina, as bandas encontradas em 3262 e 3179 cm^{-1} , correspondem às vibrações de estiramento N-H. Para

o ligante 4-mf-terpy as bandas presentes na região de 3050 e 3019 cm^{-1} são atribuíveis ao C-H alifático (CH_3).

No espectro do complexo **I**, as bandas N-H, C=N e C-N são referentes aos estiramentos característicos dos ligantes livres são observadas deslocadas indicando a formação dos compostos pretendidos. As absorções encontradas em 3192 e 3131 cm^{-1} são referentes ao estiramento de ligação N-H como mostra a Figura 14.

Figura 14. Espectros de IV para o complexo **I** e os ligantes pbz (traço azul) e dpa (traço preto) com ampliação da região compreendida entre 3000 e 3400 cm^{-1}

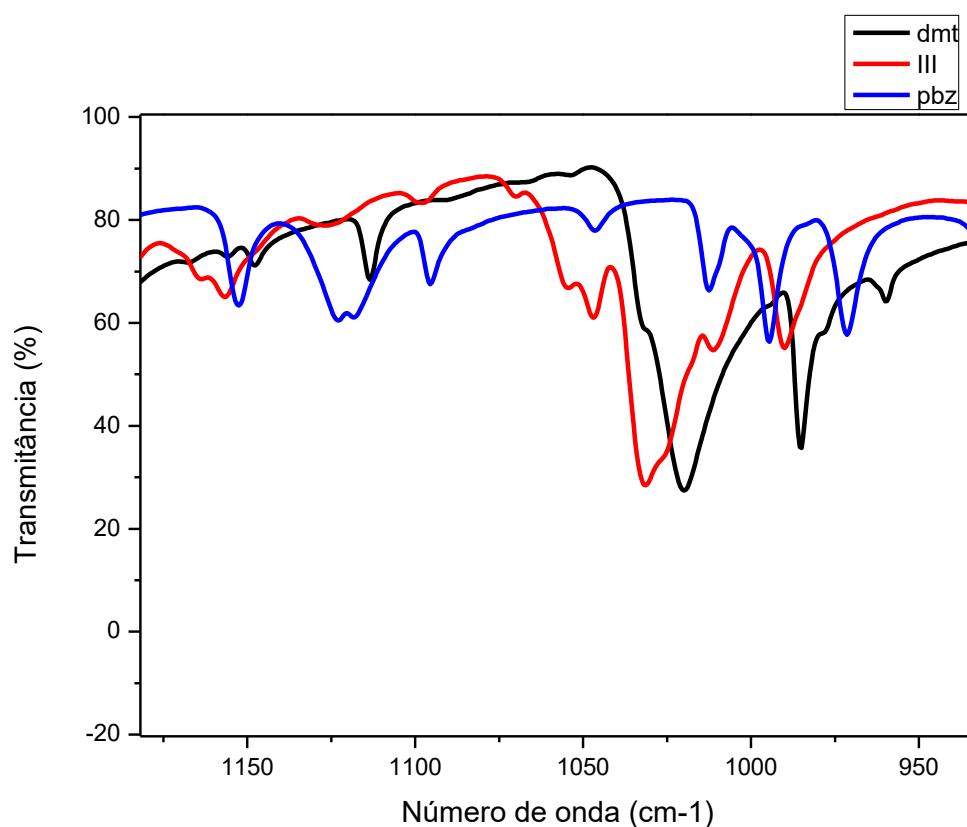


Fonte: dados da pesquisa.

No espectro do ligante livre fen foram observadas absorções próximas de 3061 cm^{-1} característica do grupo C-H, no complexo **II** ocorre uma absorção por volta de 3070 cm^{-1} de menor intensidade.

No espectro do complexo **III**, as bandas referentes aos estiramentos característicos dos ligantes livres são observadas deslocadas indicando a formação dos compostos pretendidos. As absorções encontradas em 1311 e 1030 cm^{-1} são atribuídas aos estiramentos do grupo metóxi, como mostra na Figura 15.

Figura 15. Espectros de IV para o complexo III e os ligantes pbz (traço azul) e dmt (traço preto) com ampliação da região compreendida entre 1200 e 1000 cm^{-1}



Fonte: dados da pesquisa.

No espectro do complexo **IV**, as bandas referentes aos estiramentos característicos dos ligantes livres são observadas deslocadas indicando a formação dos compostos pretendidos. As absorções encontradas em 3116 e 3089 cm^{-1} são atribuíveis aos estiramentos assimétrico e simétrico da ligação C-H.

No espectro do complexo **V**, as bandas referentes aos estiramentos característicos dos ligantes livres são observadas deslocadas indicando a formação dos compostos pretendidos. As absorções encontradas em 3496 e 3051 cm^{-1} são atribuíveis aos estiramentos assimétrico e simétrico da ligação C-H.

4.5 Ensaio de atividade biológica *in vitro*

A atividade citotóxica dos ligantes e seus respectivos complexos de cobre(II) foi avaliada em linhas de células altamente agressivas de pulmão (A-549), bem como em células normais (BEAS-2B) de modo a verificar a seletividade desses compostos. (Tabela 5).

Tabela 5. Atividade em células pulmonares

Compostos	IC ₅₀ ^a (μM) ± S.D		Índice de Seletividade
	BEAS-2B	A549	
I	7.05 ± 2.15	14.34 ± 2.10	0.49
II	3.76 ± 2.09	5.04 ± 2.23	0.74
III	9.16 ± 2.01	15.01 ± 2.17	0.61
IV	9.58 ± 1.96	16.40 ± 2.02	0.58
V	4.17 ± 2.21	5.01 ± 2.23	0.83
Bipy	97.05 ± 1.31	235.8 ± 2.09	0.41
4-Mfterpy	51.01 ± 2.09	40.54 ± 2.10	1.25
Dmt	208.1 ± 2.04	504.7 ± 1.58	0.41
Pbz	n.d ^c	4294 ± 0.78	n.d
Dpa	2718 ± 0.13	1597 ± 1.79	1.70
Fen	35.79 ± 2.07	80.09 ± 2.19	0.44

Fonte: dados da pesquisa.

Com os resultados obtidos, observamos que os complexos I, II, III, V foram os mais ativos contra a linha de células altamente agressivas de pulmão (A-549), com isso, a atividade citotóxica dos dois complexos foi avaliada em linhas de células altamente agressivas de próstata (PC3), bem como em células normais (PNT-2) de modo a verificar a seletividade desses compostos (Tabela 6).

Tabela 6. Atividade em Células de Próstata

Complexos	IC ₅₀ (μM) ± D.P		Índice de Seletividade
	PNT-2	PC3	
I	8,7 ± 1,65	15,86 ± 1,68	0,54
II	4,1 ± 1,62	7,1 ± 1,61	0,58
III	9,8 ± 1,60	16,6 ± 1,67	0,59
V	34,44 ± 1,4	17,29 ± 1,60	1,99

Fonte: dados da pesquisa.

Nas células altamente agressivas de próstata (PC3) os complexos foram menos ativos em comparação as células altamente agressivas de pulmão (A549), no entanto, observa-se que o índice de seletividade foi mais baixo em comparação as células de pulmão, o que indica uma toxicidade genérica.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que foram sintetizados e caracterizados cinco novos complexos de Cu(II) contendo *N*-doadores sendo 2-(2-piridil) benzimidazol, 1,10 – fenantrolina, 4-4'-dimetóxi-2-2'-bipiridina, 2,2'-bipiridina e 4-metilfeniliterpiridina. Os complexos foram preparados e caracterizados por métodos usuais de análise. Os dados de análise elementar corroboram com as estruturas propostas e permitem inferir a pureza dos compostos. Os resultados de análise condutimétrica sugerem que em solução ocorre a saída dos ligantes axiais nitratos, e que a estrutura formada em solução é do tipo [Cu(N – N)(N – N)]²⁺.

Por meio da espectroscopia na região do UV-Vis evidenciou-se a coordenação da base heterocíclica nitrogenada ao centro metálico de Cu(II), uma vez que foi observado deslocamento das bandas no espectro do complexo em comparação ao ligante livre. Os espectros de infravermelho sugerem a participação dos ligantes *N*-doadores na esfera de coordenação do complexo. A atividade citotóxica dos complexos foram analisadas e os resultados indicam complexos promissores. Assim, novos complexos devem ser sintetizados com o intuito de se obter complexos mais ativos e seletivos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J. C. **Síntese, caracterização e atividade citotóxica de complexos de Pt(II), Pd(II) e Cu(II) contendo β -dicetonas**. 2014. 118 f. Dissertação (Mestrado em Química) Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2014.

ALMEIDA, J. D. C. et al. **Copper(II) complexes with β -diketones and N-donor heterocyclic ligands**: Crystal structure, spectral properties, and cytotoxic activity. *Polyhedron*, v. 89, p. 1–8, 2015.

ALMEIDA, J. D.C. **Síntese, caracterização e estudos biológicos de complexos de cobre(II) contendo derivados dos ácidos picolínico e nicotínico**. 2019. 134 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019. DOI <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2019.2486>.

BABA, A., CĂTOI, C. **Bucharest**: The Publishing House of the Romanian Academy; 2007.

BERALDO, H. **Contribuições da química inorgânica para a química medicinal**. Cadernos temáticos de Química Nova na Escola. n. 6, p. 4-6, 2005.

CHANDRALEKA, S.; RAMYA, K.; CHANDRAMOHAN, G.; DHANASEKARAN, D. PRIYADHARSHINI, A.; PANNEERSELVAM, A. Antimicrobial mechanism of copper (II) 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridyl complex on bacterial and fungal pathogens. *Journal of Saudi Chemical Society*. v. 18, p. 953–962, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.11.020>.

CHYLEWSKA, A., BIEDULSKA, M., SUMCZYŃSKI, P., MAKOWSKI, M. Metallopharmaceuticals in therapy - A new horizon for scientific research. *Current Medicinal Chemistry*. v. 25, 1729–1791, 2018. <https://doi.org/10.2174/0929867325666171206102501>

DEEGAN, C.; COYLE, B.; MCCANN M.; DEVEREUX M.; EGAN, D. A. In vitro antitumour effect of 1,10-phenanthroline-5,6-dione(phendione), [Cu(phendione)₃](ClO₄)₂·4H₂O and [Ag(phendione)₂]ClO₄ using human epithelial cell lines. *Chemico-Biological Interactions*. v. 164 p. 115–125, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.08.025>

DENOYER, D.; MASALDAN, S.; LA FONTAINE, S.; CATER, M. A. Targeting copper in cancer therapy: ‘Copper That Cancer’. *Metallomics*. v. 7, 1459–1476, 2015. <https://doi.org/10.1039/c5mt00149h>.

DHARMASIVAM M, SETHU AMUTHAKALA, N. S. P. BHUVANESH, R. S.L K., AZIZ K. R. Copper complexes as prospective anticanceragents: in vitro and in vivo evaluation, selective targeting of cancer cells by DNA damage and S phase arrest. *RSC Adv.*, 2018, 8, 16973–16990 | 16973.

DHAVEETHU, K.; PADMAVATHY, S.; RAMACHANDRAMOORTHY, T.; THIRUNAVUKKARASU, K. Green synthesis, spectral, thermal and biological investigations of Cr (III), Ni (II) and Cu (II) complexes of 4-aminopyridine and nitritoligands. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. v. 3, n. 7, p. 1381–1401, 2014.

EREMINA, J. A.; LIDER, E. V.; SAMSONENKO, D. G.; SHELUDYAKOVA, L. A.; BEREZIN, A. S.; KLYUSHOVA, L. S.; OSTROVSKII, V. A.; TRIFONOV, R. E. Mixedligand copper(II) complexes with tetrazole derivatives and 2,2'-bipyridine, 1,10-phenanthroline: Synthesis, structure and cytotoxic activity. **Inorganica Chimica Acta**. v. 487, p. 138–144, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.12.011>

FERREIRA, B. J. M. L.; BRANDÃO, P.; MEIRELES, M.; MARTEL, F.; CORREIABRANCO, A.; FERNANDES, D. M.; SANTOS, T. M.; FÉLIX, V. Synthesis, structural characterization, cytotoxic properties and DNA binding of a dinuclear copper(II) complex. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 161, p. 9–17, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.04.026>.

GARCÍA-GIMÉNEZ, J. L.; GONZÁLEZ-ÁLVAREZ, M.; LIU-GONZÁLEZ, M.; MACÍAS, B.; BORRÁS, J.; ALZUET, G. Toward the development of metal-based synthetic nucleases: DNA binding and oxidative DNA cleavage of a mixed copper(II) complex with N-(9H-purin-6-yl)benzenesulfonamide and 1,10-phenanthroline. Antitumor activity in human Caco-2 cells and Jurkat T lymphocytes. Evaluation of p53 and Bcl-2 proteins in the apoptotic mechanism. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 103, p. 923–934, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.04.003>

GZIUT, M.; MACGREGOR, H. J.; NEVELL, T. G.; MASON, T.; LAIGHT, D.; SHUTE J.K. Anti-inflammatory effects of tobramycin and a copper-tobramycin complex with superoxide dismutase-like activity. **British Journal of Pharmacology**. v. 168, p. 1165–1181, 2013. <https://doi.org/10.1111/bph.12018>

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, v. 144, p. 646–674, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA)-ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 2011. 128 f. Rio de Janeiro: INCA, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA) - Ministério da Saúde. **O que é câncer**. 2018. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>. Acesso em julho. 2022.

JIA Y. C., XIANG XIANG R., ZONG W. M.; XUE Y. L. Synthesis, characterization, and antibacterial activities of two new copper(II) glycinate complexes incorporating 2-(4'-thiazolyl)benzimidazole/2-(2-pyridyl)benzimidazole, **Journal of Coordination Chemistry**, 65:12, 2182-2191, 2012.

KACHADOURIAN, R.; BRECHBUHL, H. M.; RUIZ-AZUARA, L.; GRACIA-MORA, I.; DAY, B. J. Casiopeína IIgly-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in human lung cancer A549 and H157 cells. **Toxicology**. v. 268, n. 3, p. 176–183, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.12.010>.

KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, p. 573–584, 2007. <https://doi.org/10.1038/nrc2167>.

KONARIKOVA, K.; PERDIKARIS, G. A.; GBELCOVA, H.; ANDREZALOVA, L.; SVEDA, M.; RUMIL, T.; LAUBERTOVA, L.; REZNAKOVA, S.; ZITNANOVA, I. Autophagy in MCF-7 cancer cells induced by copper complexes. **Pharmacological Reports**. v. 68, p. 1221–1224, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.07.011>

KOSTELIDOU, A.; KALOGIANNIS, S.; BEGOU, O.A.; PERDIH, F.; TUREL, I.; PSOMAS, G. Synthesis, structure and biological activity of copper(II) complexes with gatifloxacin. **Polyhedron**. v. 119, p. 359–370, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2016.09.012>.

LIAN, W. J.; WANG, X. T.; XIE, C. Z.; TIAN, H.; SONG, X. Q.; PAN, H. T.; QIAO, X.; XU, J. Y. Mixed-ligand copper(II) Schiff base complexes: the role of the co-ligand in DNA binding, DNA cleavage, protein binding and cytotoxicity. **Dalton Transactions**. v. 45, p. 9073–9087, 2016. <https://doi.org/10.1039/C6DT00461J>

LIBENSON, L.; JENA, M. On the definition, cause and nomenclature of cancer. **Medical Hypotheses**, v. 4, n. 3, p. 277–281, 1978. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(78\)90008-7](https://doi.org/10.1016/0306-9877(78)90008-7).

LOPES, P. S.; PAIXÃO, D. A.; PAULA, F. C. S.; FERREIRA, A. M. D. C.; ELLENA, J.; GUILARDI, S.; PEREIRA-MAIA, E. C.; GUERRA, W. A new copper(II) complex with 2-thenoyltrifluoroacetone and 2,2-bipyridine: Crystal structure, spectral properties and cytotoxic activity. **Journal of Molecular Structure**. v. 1034, p. 84–88, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.09.022>.

MAHENDIRAN, D. et al. In vitro and in vivo anti-proliferative evaluation of bis(4'-(4-tolyl)-2,2':6',2''-terpyridine)copper(II) complex against Ehrlich ascites carcinoma tumors. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**. v. 22, n. 7, p. 1109–1122, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00775-017-1488-6>.

MALARKEY, D. E.; HOENERHOFF, M.; MARONPOT, R. R. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. Third Edit ed. [s.l: s.n.].

MANIKANDAMATHAVAN, V. M.; PARAMESWARI, R. P.; WEYHERMÜLLER, T.; VASANTH, H. R.; NAIR, B. U. Cytotoxic copper (II) mixed ligand complexes: Crystal structure and DNA cleavage activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 46, p. 4537–4547, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.07.030>

MARZANO, C. et al. Copper Complexes as Anticancer Agents. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 2, p. 185–211, 2009. <https://doi.org/10.2174/187152009787313837>.

MCCARRON, P.; MCCANN, M.; DEVEREUX, M.; KAVANAGH, K.; SKERRY, C.; KARAKOUSIS, P. C.; AOR, A. C.; MELLO, T. P.; SANTOS, A. L. S.; CAMPOS, D. L.; PAVAN, F. R. Unprecedented in Vitro Antitubercular Activity of Manganese(II) Complexes Containing 1,10-Phenanthroline and Dicarboxylate Ligands: Increased Activity, Superior Selectivity, and Lower Toxicity in Comparison to Their Copper(II) Analogs. **Frontiers in Microbiology**. v. 9, p. 1432–1441, 2018. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01432>

NDAGI, U.; MHLONGO, N.; SOLIMAN, M. E. Metal complexes in cancer therapy-na update from drug design perspective. **Drug Design, Development and Therapy-Dovepress**. v. 11, p. 599–616, 2017. <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S119488>.

NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Complexos de Platina (II) na Terapia do Câncer. **Revista Virtual de Química**. v. 3, p. 196–209, 2011. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20110023>.

PAIXÃO, D. A.; LOPES, C. D.; CARNEIRO, Z. A.; SOUSA, L. M.; OLIVEIRA, L. P.; LOPES, N. P.; PIVATTO, M.; CHAVES, J. D. S.; ALMEIDA, M. V.; ELLENA, J.; MOREIRA, M. B.; NETTO, A. V. G.; OLIVEIRA, R. J.; GUILARDI, S.; ALBUQUERQUE, S.; GUERRA, W. In Vitro anti-Trypanosoma cruzi activity of ternary copper(II) complexes and in vivo evaluation of the most promising complex. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v. 109, p. 157–166, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.057>.

PAIXÃO, D. A.; MARZANO, I. M.; JAIMES, E. H. L.; PIVATTO, M.; CAMPOS, D. L.; PAVAN, F. R.; DEFLON, V. M.; MAIA, P. I. S.; FERREIRA, A. M. C.; UEHARA, I. A.; SILVA, M. J. B.; BOTELHO, F. V.; PEREIRA-MAIA, E. C.; GUILARDI, S.; GUERRA, W. Novel copper(II) complexes with hydrazides and heterocyclic bases: Synthesis, structure and biological studies. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 172, p. 138–146, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.04.024>.

POLLONI, L.; SILVA, A. C. S.; TEIXEIRA, S. C.; AZEVEDO, F. V. P. V.; ZÓIA, M. A. P.; SILVA, M. S.; LIMA, P. M. A. P.; CORREIA, L. I. V.; ALMEIDA, J. C.; SILVA, C. V.; AVILA, V. M. R.; GOULART, L. R. F.; MORELLI, S.; GUERRA, W.; OLIVEIRA JUNIOR, R. J. Action of copper(II) complex with β -diketone and 1,10-phenanthroline (CBP- 01) on sarcoma cells and biological effects under cell death. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v. 112, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.01.047>.

RAJALAKSHMI, S.; WEYHERMÜLLER, T.; DINESH, M.; NAIR B. U. Copper(II) complexes of terpyridine derivatives: a footstep towards development of antiproliferative agent for breast cancer. **J Inorg Biochem**. 2012, 117:48-59. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2012.08.010.

RUIZ-AZUARA, L.; BRAVO-GÓMEZ, M. E. Copper compounds in cancer chemotherapy. **Current Medicinal Chemistry**. v. 17, p. 3606–3615, 2010. <https://doi.org/10.2174/092986710793213751>.

SANTINI, C.; PELLEI, M.; GANDIN, V.; PORCHIA, M.; TISATO, F.; MARZANO, C. Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents. **Chemical Reviews**. v.114, p. 815–862, 2014. <https://doi.org/10.1021/cr400135x>

SERMENT-GUERRERO, J.; BRAVO-GOMEZ, M. E.; LARA-RIVERA, E.; RUIZAZUARA, L. Genotoxic assessment of the copper chelated compounds Casiopeinas: Clues about their mechanisms of action. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 166, p. 68–75,2017. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.11.007>

SHALOAM, D.; TCHOUNWOU, P. B. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. **European Journal of Pharmacology**, v. 740, p. 364–378, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>.

SILVA, P. P.; GUERRA, W.; SANTOS, G. C.; FERNANDES, N. G.; SILVEIRA, J. N.; FERREIRA, A. M. C.; BORTOLOTTI, T.; TERENCEZI, H.; BORTOLUZZI, A. J.; NEVES, A.; PEREIRA-MAIA, E. C. Correlation between DNA interactions and cytotoxic activity of four new ternary compounds of copper(II) with N-donor heterocyclic ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 132, p. 67–76, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.09.014>.

SILVA, P. P.; GUERRA, W.; SILVEIRA, J. N.; FERREIRA, A. M. C.; BORTOLOTTI, T.; FISCHER, F. L.; TERENCEZI, H.; NEVES, A.; PEREIRA-MAIA, E. C. Two new ternary complexes of copper(II) with tetracycline or doxycycline and 1,10-phenanthroline and their

potential as antitumoral: Cytotoxicity and DNA cleavage. **Inorganic Chemistry**. v. 50, n. 14, p. 6414–6424, 2011. <https://doi.org/10.1021/ic101791r>.

SUDHAKAR, A. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. **Journal of Cancer Science and Therapy**. v. 1, p. 1–4, 2009. <https://doi.org/10.4172/1948-5956.100000e2>

VELHO, R. G. **Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico**. 2006. 170 f. Dissertação (Mestrado em Química)-Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2006.

VINEIS, P. Definition and classification of cancer: Monothetic or polythetic? **Theoretical Medicine**, v. 14, n. 3, p. 249–256, 1993. <https://doi.org/10.1007/BF00995166>

WHEATE, N. J. et al. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. **Dalton Transactions**, v. 39, n. 35, p. 8097-8340, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Factsheets: Cancer**. Disponível em: <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/cancer>. Acesso em: 26/07/2022.

ANEXOS

ANEXO A: Espectroscopia de absorção do UV-Vis e Reflectância Difusa

Figura A1. Espectros de UV – Vis para o complexo III e seus respectivos ligantes em solução com concentração $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

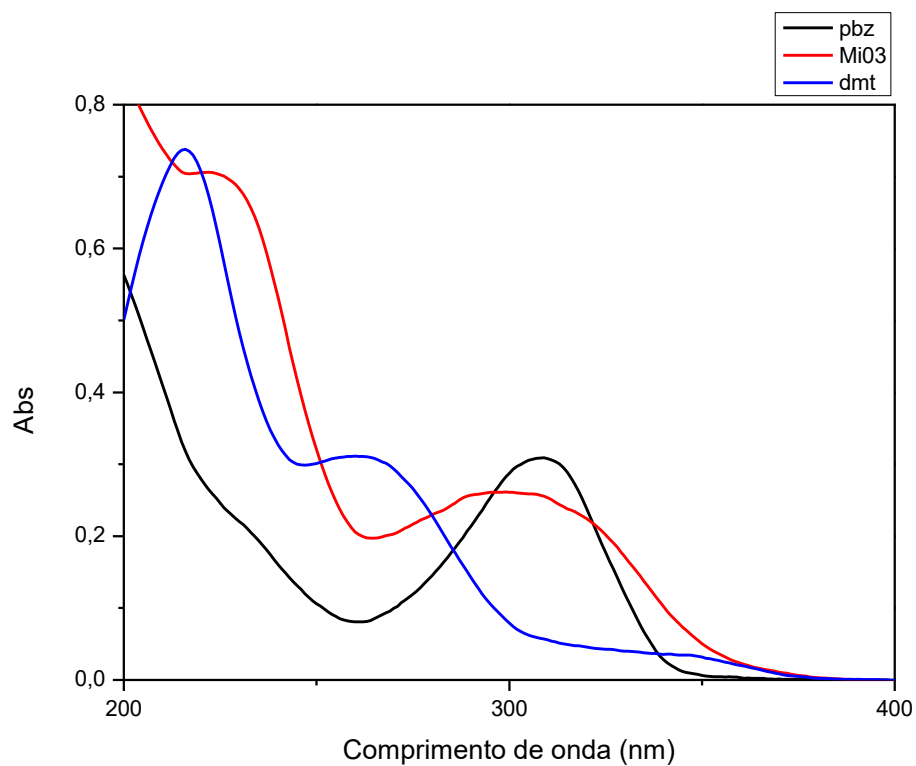


Figura A2. Espectros de UV – Vis para o complexo IV e seus respectivos ligantes em solução com concentração $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

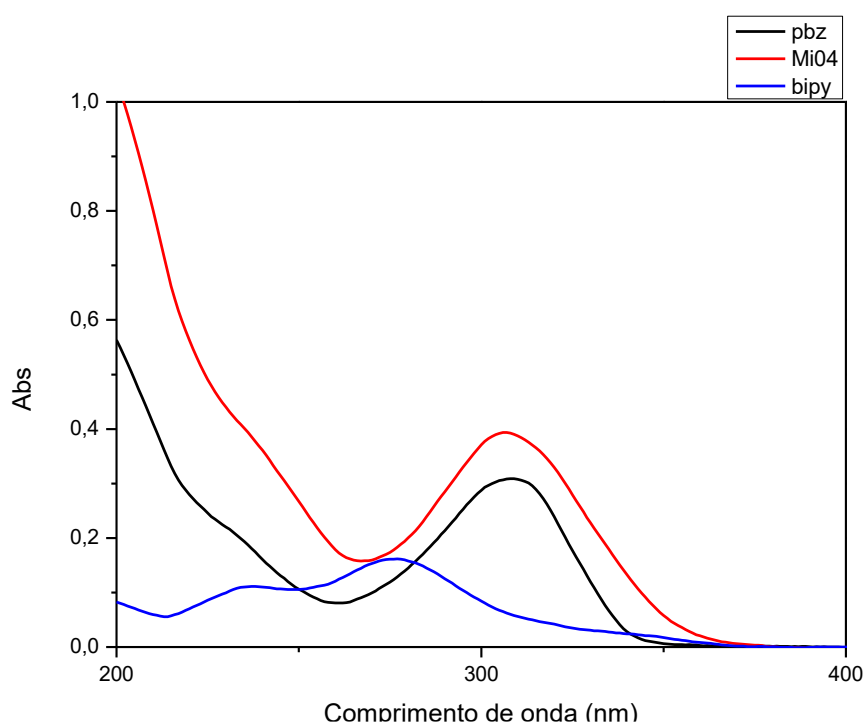


Figura A3. Espectros de UV – Vis para o complexo V e seus respectivos ligantes em solução com concentração $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

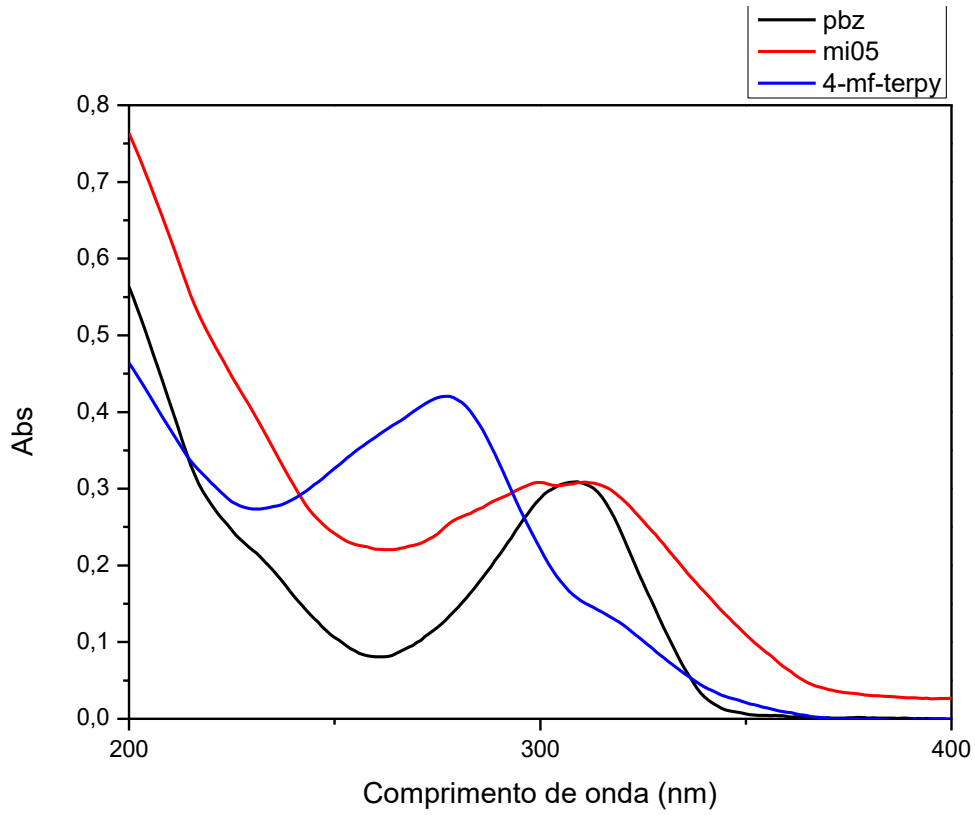


Figura A4. Espectro de reflectância difusa para o complexo I.

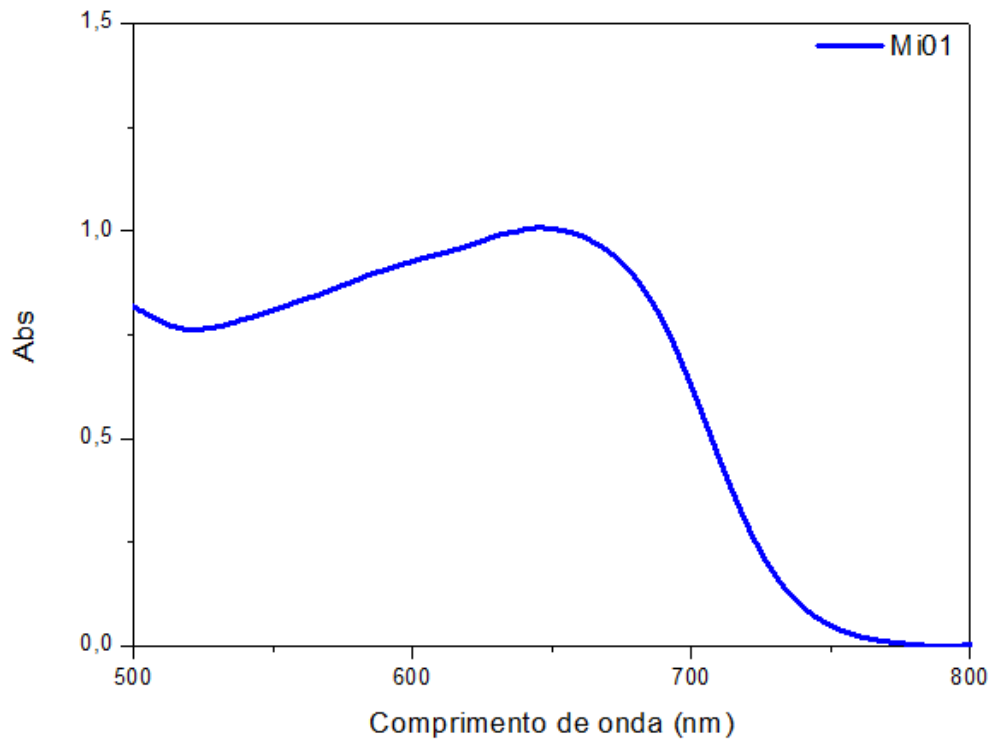


Figura A5. Espectro de UV – Vis para o complexo I em solução $1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$

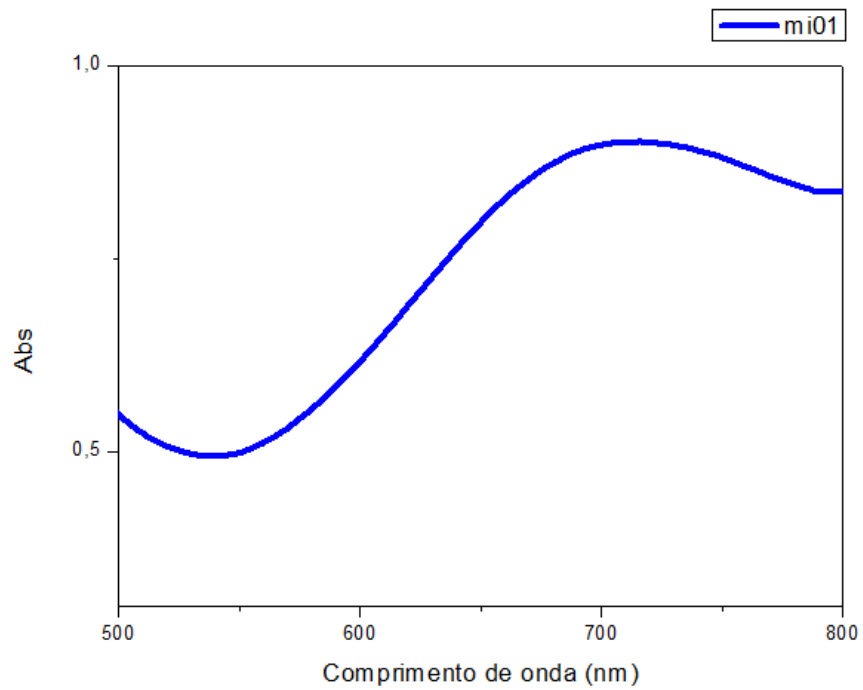


Figura A6. Espectro de reflectância difusa para o complexo II.

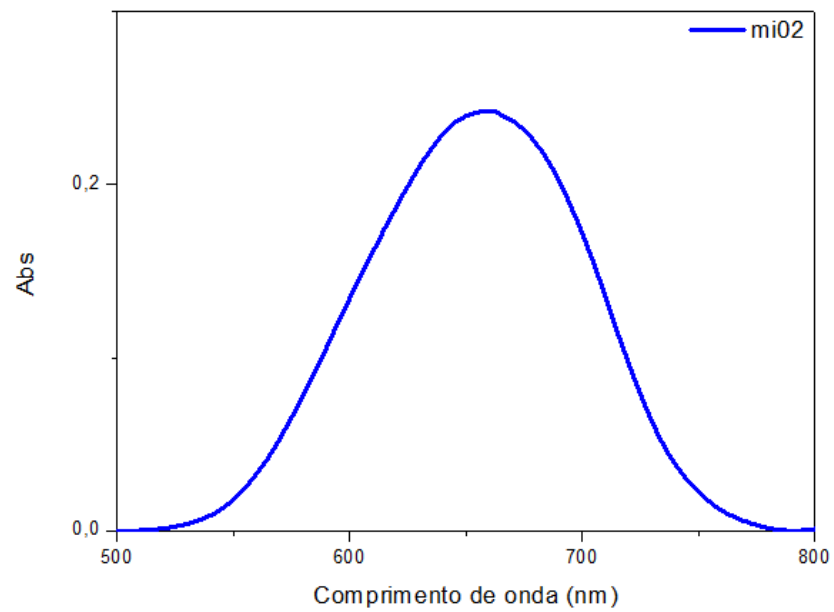


Figura A7. Espectro de UV – Vis para o complexo **II** em solução $1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$

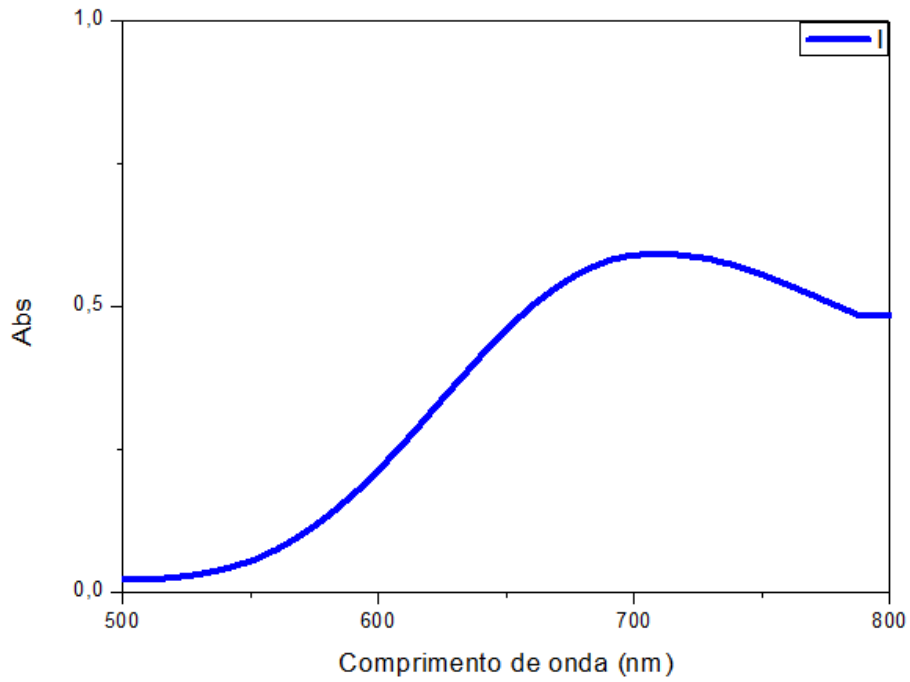


Figura A8. Espectro de reflectância difusa para o complexo **IV**.

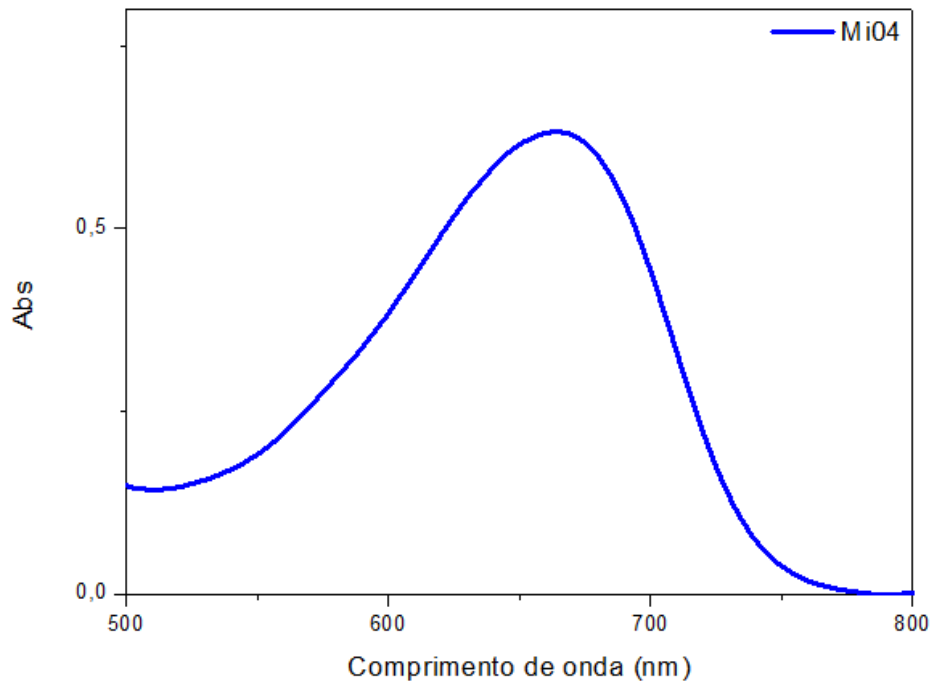
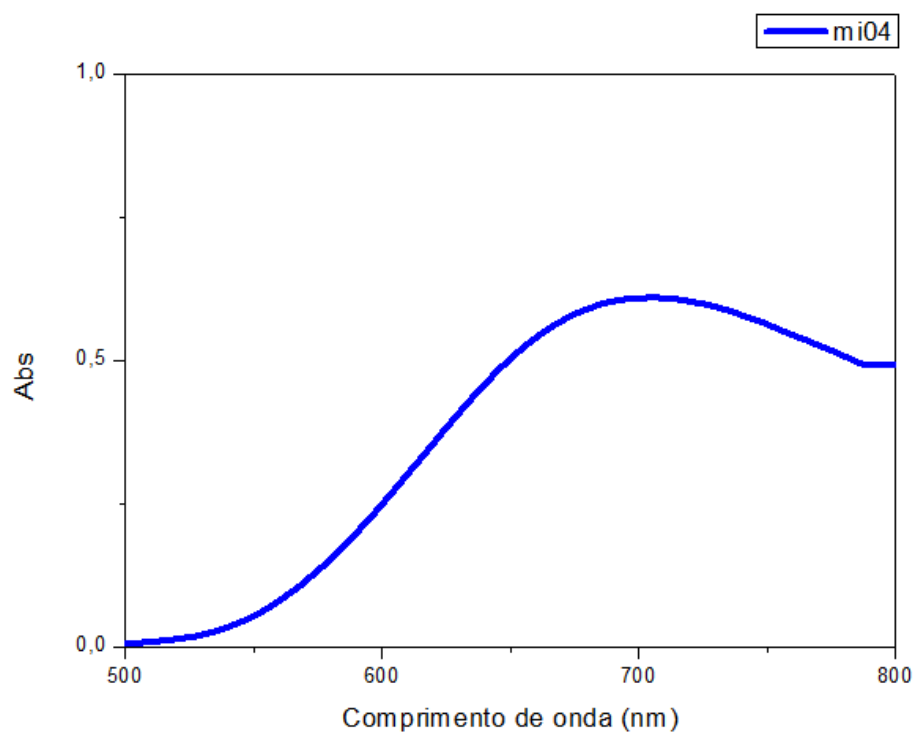


Figura A9. Espectro de UV – Vis para o complexo **IV** em solução $1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$



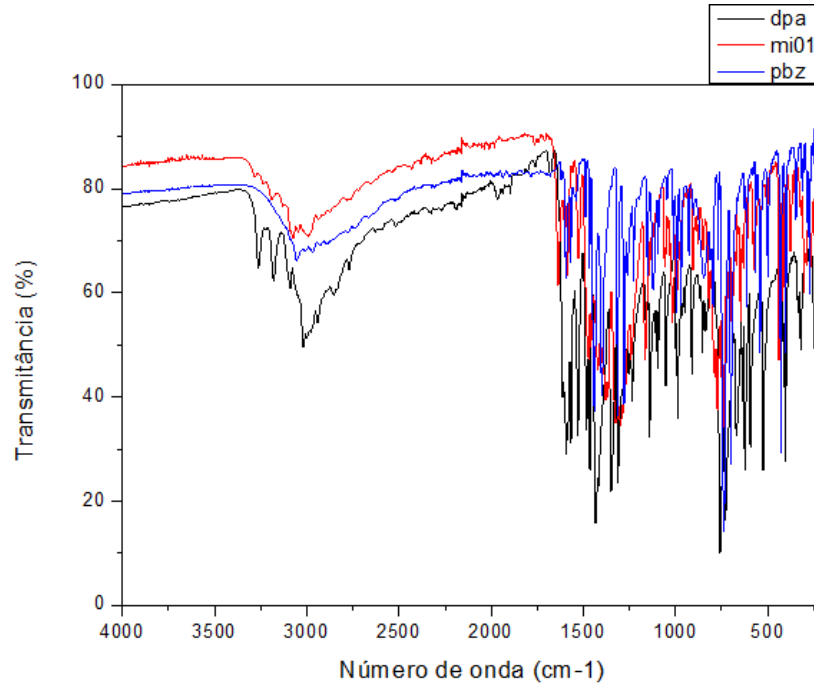
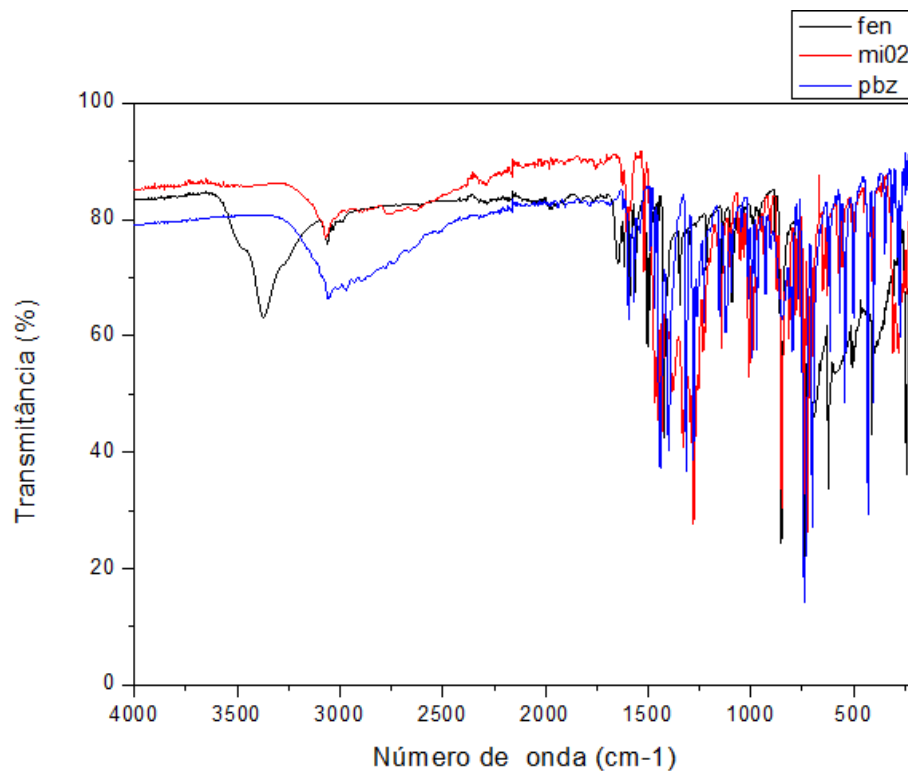
ANEXO B: Espectroscopia de absorção na região do infravermelho**Figura B1.** Espectro de infravermelho do complexo **I** e seus respectivos ligantes.**Figura B2.** Espectro de infravermelho do complexo **II** e seus respectivos ligantes.

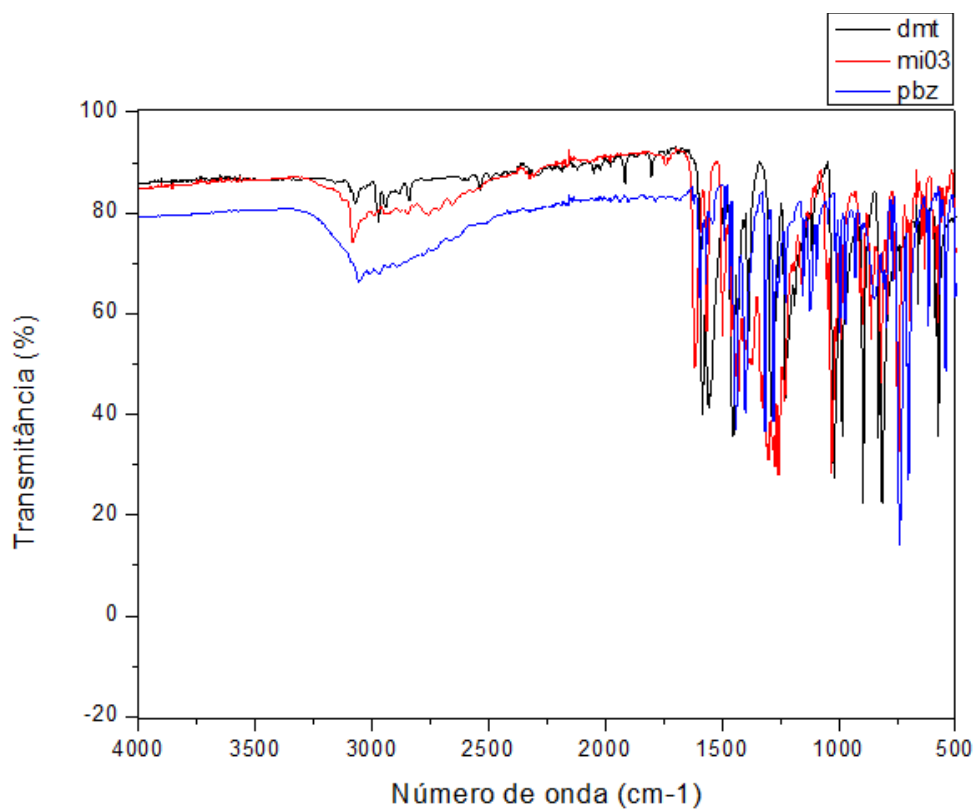
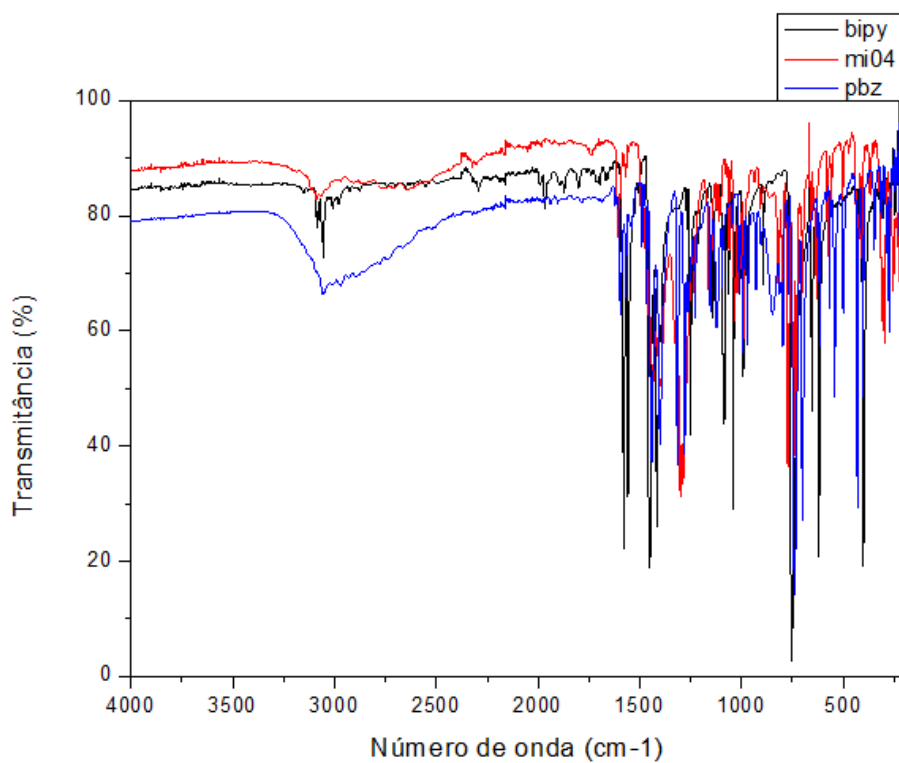
Figura B3. Espectro de infravermelho do complexo **III** e seus respectivos ligantes.**Figura B4.** Espectro de infravermelho do complexo **IV** e seus respectivos ligantes.

Figura B5. Espectro de infravermelho do complexo **V** e seus respectivos ligantes.

