

CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS

Bruno Henrique de Alcantara Alves

**SÍNTESE, CARACATERIZAÇÃO E ESTUDOS BIOLÓGICOS DE COMPLEXOS DE
GÁLIO COM POTENCIAL ANTITUMORAL**

Belo Horizonte (MG)

2025

BRUNO HENRIQUE DE ALCANTARA ALVES

**SÍNTESE, CARACATERIZAÇÃO E ESTUDOS BIOLÓGICOS DE COMPLEXOS DE
GÁLIO COM POTENCIAL ANTITUMORAIS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado no curso de graduação em Química Tecnológica do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título em de Bacharel em Química Tecnológica

Orientadora: Ívina Paula de Souza
Coorientador: Cleverson Fernando Garcia

**BELO HORIZONTE (MG)
2025**

Bruno Henrique de Alcantara Alves

**SÍNTESE, CARACATERIZAÇÃO E ESTUDOS BIOLÓGICOS DE COMPLEXOS DE
GÁLIO COM POTENCIAL ANTITUMORAIS**

**Trabalho de conclusão de curso do Bacharelado em Química Tecnológica
CEFET-MG**

Belo Horizonte, 07 de fevereiro de 2025

Professora Dra. Ívina Paula de Souza
(Orientadora – CEFET/MG)

Professor Dr. Cleverson Fernando Garcia
(Coorientador – CEFET/MG)

Professora Dra. Priscila Pereira Silva Caldeira
(Avaliadora – CEFET/MG)

Professor Dr. Willian Xerxes Coelho Oliveira
(Avaliador – UFMG)

RESUMO

O câncer é uma doença complexa que figura entre as principais causas de mortalidade no mundo, frequentemente ocupando o primeiro ou segundo lugar em diversos países, ficando atrás apenas de doenças cardiovasculares. Existem mais de 200 tipos de câncer, e tratamentos eficazes para um tipo nem sempre são adequados para outro, o que evidencia a necessidade de desenvolver e aprimorar novas técnicas e quimioterápicos. Nesse contexto, justifica-se a busca por agentes quimioterápicos menos tóxicos e mais eficazes. Uma abordagem promissora é a complexação de substâncias com ação antitumoral a centros metálicos com propriedades terapêuticas. Este trabalho aborda a síntese e caracterização de dois complexos inéditos de gálio(III) com potencial atividade antitumoral, além do estudo da interação DNA-complexo para um deles. O complexo **1** consiste em um complexo ternário inédito de gálio(III) com um ligante N,N-doador (1,10-fenantrolina) e uma antraquinona (alizarina sódica), previamente sintetizado e caracterizado em um projeto de iniciação científica. O estudo da interação entre o complexo **1** e o DNA apresentou resultados promissores, com uma constante de ligação DNA-complexo de $1,6 \times 10^6$. Por outro lado, o complexo **2** foi sintetizado e caracterizado no presente trabalho por meio de técnicas como espectroscopia de absorção atômica, FTIR, condutimetria e UV-Vis. As técnicas de caracterização sugerem que o complexo **2** se coordena a duas alizarinas, antraquinona utilizada no trabalho, e uma fenantrolina, preenchendo o sítio de coordenação do íon metálico.

ABSTRACT

Cancer is a complex disease that ranks among the leading causes of mortality worldwide, often occupying the first or second position in several countries, second only to cardiovascular diseases. There are more than 200 types of cancer, and effective treatments for one type are not always suitable for another, highlighting the need to develop and improve new techniques and chemotherapeutic agents. In this context, the search for less toxic and more effective chemotherapeutic agents is justified. A promising approach is the complexation of substances with antitumor activity to metal centers with therapeutic properties. This study addresses the synthesis and characterization of two novel gallium(III) complexes with potential antitumor activity, as well as the investigation of the DNA-complex interaction for one of them. Complex **1** consists of a novel ternary gallium(III) complex with an N,N-donor ligand (1,10-phenanthroline) and an anthraquinone (sodium alizarin), previously synthesized and characterized in a scientific initiation project. The study of the interaction between complex **1** and DNA showed promising results, with a DNA-complex binding constant of 1.6×10^6 . On the other hand, complex **2** was synthesized and characterized in the present study using techniques such as atomic absorption spectroscopy, FTIR, conductometry, and UV-Vis. Characterization techniques suggest that complex **2** coordinates with two alizarins, the anthraquinone used in this work, and one phenanthroline, filling the coordination site of the metal ion.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estimativas do percentual de casos de câncer atribuíveis a fatores de risco no Brasil	6
Figura 2 - Representação da fórmula estrutural da cis-diaminodicloroplatina(II)	7
Figura 3 - Representação do mecanismo de ação dos íons gálio(III)	10
Figura 4 - Representação estrutural para os complexos maltolato de gálio e KP46	11
Figura 5 - Formula estrutural da antraquinona	12
Figura 6 – Estruturas de algumas antraquinonas	13
Figura 7 - Representação para a síntese do complexo 1 , [Ga(L1)(phen)(H ₂ O) ₂].2H ₂ O	16
Figura 8 - Representação para a síntese do complexo 2 , [Ga(phen)(HL2) ₂]NO ₃ .H ₂ O	17
Figura 9 - Espectro vibracional, na região do infravermelho (4000 cm ⁻¹ a 400 cm ⁻¹) da phen 21	
Figura 10 - Espectro vibracional, na região do infravermelho (4000 cm ⁻¹ a 400 cm ⁻¹) da alizarina	21
Figura 11 - Espectro vibracional, na região do infravermelho (4000 cm ⁻¹ a 400 cm ⁻¹) da alizarina sódica	22
Figura 12 - Espectro vibracional, na região do infravermelho (4000 cm ⁻¹ a 400 cm ⁻¹) do complexo 1	22
Figura 13 - Espectro vibracional, na região do infravermelho (4000 cm ⁻¹ a 400 cm ⁻¹) do complexo 2	23
Figura 14 - Espectros eletrônicos de soluções, em H ₂ O:DMSO (1:1), do complexo 1 e seus ligantes, NaH ₂ L1 e phen, nas concentrações (esquerda) 1 × 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ e (direita) 1 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	24
Figura 15 - Espectros eletrônicos de soluções, em MetOH:CHCl ₃ , do complexo 2 e seus ligantes, H ₂ L2 e phen, nas concentrações (esquerda) 1 × 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ e (direita) 1 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	25
Figura 16 - Espectro de absorção na região do UV-Vis da solução 1,0 × 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ do complexo 1 e concentrações de DNA variando de 0 a 2,8 × 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ em tampão HEPES isotônico – Requadro: [DNA] / (ε _a - ε _f) versus [DNA]	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Alguns dados dos reagentes e solventes utilizados nos procedimentos experimentais.	15
Tabela 2 - Concentração da solução usada para o complexo 1 , na interação com o DNA, e a maior razão molar [ct-DNA]:[complexo] atingida	19
Tabela 3 - Atribuição de frequências (cm^{-1}) na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) dos ligantes $\text{NaH}_2\text{L1}$, $\text{H}_2\text{L2}$, phen e dos complexos 1 ($[\text{Ga}(\text{phen})(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$) e 2 ($[\text{Ga}(\text{phen})(\text{HL2})_2]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)	19
Tabela 4 - Dados calculados/experimentais obtidos para as análises elementares e condutimétricas do complexo 1 e 2	24
Tabela 5 - Concentração da solução inicial do complexo, faixa de concentração de DNA e valor da constante de afinidade complexo-DNA usados no estudo da interação do complexo 1 com o ct-DNA por espectroscopia na região do UV-Vis	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Trifosfato de Adenosina
ATR	Método de Reflectância Total Atenuada
CCD	Cromatografia em camada delgada
CEFET-MG	Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais
CHCl ₃	Clorofórmio
CHN	Análise Elementar de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio
ct-DNA	DNA de Timo de Bezerro
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FDA	Food and Drug Administration (Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA)
FTIR	Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier
Ga(NO ₃) ₃ ·xH ₂ O	Nitrato de Gálio(III) Hidratado
Globocan	Global Cancer Observatory
H ₂ L1	Alizarina
H ₂ O	Água
HAcet	Ácido Acético
IARC	International Agency for Research on Cancer
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IV	Infravermelho
K	Constante de Ligação
MetOH	Metanol
NaH ₂ L1	Alizarina Sódica
OMS	Organização Mundial da Saúde
P.A.	Grau de Pureza Analítica
phen	1,10-fenantrolina
RNA	Ácido Ribonucleico
Tr	Transferrina
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UV-Vis	Ultravioleta-visível

ϵ_a	Razão entre a Absorvância e Concentração do Complexo
ϵ_b	Coefficiente de Extinção do Complexo em sua Forma Totalmente Ligada
ϵ_f	Coefficiente de Extinção do Complexo Livre

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	2
2.1	Algumas características das células saudáveis.....	2
2.2	Câncer: definição, ocorrência e dados.....	4
2.3	Causas e tratamento do câncer.....	5
2.4	Complexos metálicos no tratamento do câncer	7
2.5	O gálio como agente quimioterápico.....	9
2.6	Derivados das antraquinonas como agente quimioterápicos	12
3	METODOLOGIA.....	14
3.1	Materiais e equipamentos	14
3.2	Reagentes e solventes.....	14
3.3	Síntese do complexo 1.....	15
3.4	Síntese do complexo 2.....	16
3.5	Instrumentos e métodos	17
3.5.1	Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	17
3.5.2	Absorção atômica	17
3.5.3	Medida de condutividade.....	18
3.5.4	Espectroscopia UV/Visível.....	18
3.6	Determinação das constantes de afinidade DNA-complexo	18
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
4.1.	Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	19
4.2	Análise elementar	23
4.3	Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível.....	24
4.4	Determinação das constantes de ligação DNA-complexo	26
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
6	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	28

REFERÊNCIAS28

1 INTRODUÇÃO

A química inorgânica medicinal (ou bioinorgânica) ganhou destaque no final do século XIX, como resultado do desenvolvimento científico e com o objetivo de utilizar compostos metálicos e seus derivados de forma mais racional (Orgiv; Abrams, 1999). A cisplatina, um complexo metálico de grande importância para o tratamento de câncer, foi descrito pela primeira vez em 1844. Esse composto de coordenação recebeu o nome por Peyrone e suas atividades citotóxicas foram descritas por Rosenberg em 1964. Este demonstrou sua capacidade de inibir a divisão celular da *Escherichia coli*. Em 1970, foi comprovada a eficácia da utilização da cisplatina no tratamento do câncer (Rosenberg et al., 1969). Devido ao grande sucesso da cisplatina, a química inorgânica medicinal ganhou destaque e deu ênfase na utilização dos íons metálicos para fins medicinais. Em suma, a química bioinorgânica tem dois focos principais: estudar os elementos inorgânicos de ocorrência natural em sistemas biológicos e a introdução dos íons metálicos e seus derivados, como metalofármacos, nos sistemas biológicos (Monge *et al.*, 2000; Farrell, 2002).

As células cancerígenas originam-se de células normais que sofreram mutações genéticas. Essas alterações fazem com que as células percam os mecanismos de regulação que controlam seu crescimento e multiplicação. Isso aliado a falha no processo de apoptose dessas células pode levar a formação de massas de tecido anormal. Esse conjunto de eventos contribui para o desenvolvimento do câncer. Uma das grandes complexidades do câncer é a sua diversidade. Existem mais de 200 tipos diferentes da doença, cada um com características próprias. Além disso, um tratamento que é eficaz para um tipo de câncer muitas vezes não é eficiente para outro, o que representa um desafio significativo no desenvolvimento de terapias eficazes e na escolha do tratamento adequado para cada paciente (Patrick, 2009).

O câncer é o principal problema de saúde pública mundial e uma das principais causas de mortalidade global, ocupando o primeiro ou segundo lugar entre as causas de morte prematura em diversos países (Sung et al., 2021). De acordo com projeções do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2023), prevê-se que mais de 700 mil novos casos de câncer sejam diagnosticados no Brasil entre 2024 e 2025, abrangendo os 21 tipos mais comuns da doença.

Um íon metálico muito interessante para o combate a células tumorais é o gálio(III). Devido às suas propriedades físico-químicas serem bastantes semelhantes a do ferro(III), em sistemas biológicos o gálio(III) é capaz de mimetizar o ferro(III) (Bernstein, 1998; Chitambar, 2010; Ellahioui; Pranshar; Gómez-Ruiz, 2017). Dentro das células, o gálio atua no bloqueio da atividade da ribonucleotídeo-redutase, uma enzima que atua na síntese do DNA (Chirambar et

al., 1988). O bloqueio é decorrente da perturbação do equilíbrio da concentração de ferro(III) intracelular que, por sua vez, limita a disponibilidade de ferro para a subunidade R2 da ribonucleotídeo-reductase, o que resulta na inibição da síntese de DNA e, conseqüentemente, na supressão da proliferação celular (Chitambar, 2010; Trudu et al., 2015). A importância dos sais de gálio, como o nitrato de gálio, na clínica médica é notável. No entanto, as toxicidades intrínsecas desses compostos, somadas à sua baixa biodisponibilidade, limitam a utilização desses agentes quimioterápicos. Desta maneira, se justifica a busca de novos complexos de gálio em substituição aos seus sais (Bernstein, 1998).

Outros agentes quimioterápicos que têm despertado interesse na química bioinorgânica são as moléculas da família das antraquinonas. Acredita-se que a citotoxicidade dessas substâncias possa decorrer de suas estruturas planares, que facilitam sua intercalação com o DNA, bem como da inibição da topoisomerase, uma enzima crucial nos processos de replicação e empacotamento do DNA (Mueller; Stopper, 1999; Cichewicz et al., 2004). Com o objetivo de reduzir a toxicidade dos derivados de antraquinonas e aumentar sua atividade antitumoral, uma estratégia interessante seria a coordenação dessas moléculas a íons metálicos com propriedades antitumorais, como o gálio(III), formando complexos metálicos com potencialidades antitumorais.

Neste contexto, o objetivo principal deste trabalho é sintetizar um complexo contendo íon gálio(III), como centro metálico, e uma antraquinona (1,2-dihidroxi-antraquinona - alizarina). As constantes de afinidade DNA-complexo serão determinados tanto para o complexo sintetizado neste trabalho quanto para outro complexo, um complexo ternário inédito contendo gálio(III), alizarina sódica e fenantrolina, sintetizado e caracterizado em projeto de iniciação científica. A coordenação deste ligante ao centro metálico oferece uma alternativa promissora na busca por novos quimioterápicos, com potencial para ser menos tóxico e apresentar maior biodisponibilidade, contribuindo assim para o combate ao câncer.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Algumas características das células saudáveis

As células são as unidades fundamentais de estrutura e função de todos os seres vivos, variando em forma e função, mas compartilhando elementos essenciais, como a membrana plasmática, o citoplasma e o material genético. Essas estruturas são responsáveis por todas as funções vitais dos organismos.

A membrana plasmática, uma estrutura presente em todas as células, é composta por uma bicamada de fosfolipídios. Nessa bicamada, as regiões hidrofóbicas dos fosfolipídios voltam-se para o interior da membrana, enquanto as partes hidrofílicas ficam expostas nas superfícies externa e interna. Além de atuar como uma barreira física que separa o ambiente intracelular do extracelular, a membrana plasmática desempenha um papel crucial na comunicação celular e no transporte de substâncias. As proteínas inseridas na membrana, que podem ser parciais ou integrais, servem como receptores ou sinalizadores que permitem à célula responder ao seu ambiente (Gartner; Hiatt, 2007; Junqueira; Carneiro, 2008).

Dentro do citoplasma, encontram-se diversas estruturas importantes, incluindo o citoesqueleto, organelas e inclusões temporárias de substâncias como carboidratos, proteínas, lipídios e pigmentos. O citoesqueleto é uma rede de fibras que confere forma à célula, auxilia na movimentação celular e organiza o transporte de materiais dentro da célula. Já as organelas, como mitocôndrias, ribossomos e lisossomos, desempenham funções específicas, desde a produção de energia até a síntese de proteínas e digestão intracelular. Por exemplo, as mitocôndrias são as principais fontes de energia celular, convertendo nutrientes em ATP, a moeda energética da célula (Gartner; Hiatt, 2007; Junqueira; Carneiro, 2008).

O núcleo é a estrutura que comanda a célula, pois abriga o DNA, que contém todas as informações genéticas necessárias para o funcionamento e reprodução celular. O DNA, organizado em cromossomos, é replicado e transcrito em RNA no núcleo, processos fundamentais para a síntese de proteínas e para a divisão celular. A replicação do DNA é um passo crucial na divisão celular, garantindo que cada nova célula receba uma cópia exata do material genético (Gartner; Hiatt, 2007; Junqueira; Carneiro, 2008).

A mitose é o processo pelo qual uma célula se divide para formar duas células-filhas geneticamente idênticas. Esse processo é vital para o crescimento, desenvolvimento e reparo de tecidos em organismos multicelulares. Durante a mitose, a precisão na replicação do DNA é essencial para evitar mutações que podem resultar em doenças como o câncer. Quando ocorrem erros na replicação do DNA, os mecanismos de reparo tentam corrigir esses erros antes que a célula prossiga para a divisão. Se o dano for irreparável, a célula pode entrar em apoptose, um processo de morte celular programada que ajuda a proteger o organismo de possíveis mutações prejudiciais. No entanto, se esses mecanismos falharem ou forem inibidos, podem ocorrer mutações que levam a doenças (Patrick, 2009).

A troca de substâncias entre a célula e o ambiente é um processo fundamental que ocorre através da membrana plasmática. Moléculas pequenas e íons como sódio (Na^+), potássio (K^+) e cálcio (Ca^{2+}) atravessam a membrana por canais específicos formados por proteínas. O

transporte passivo ocorre quando essas substâncias se movem pelo gradiente de concentração, sem o gasto de energia, como na difusão simples ou no transporte facilitado. Em contraste, o transporte ativo requer energia para mover substâncias contra o gradiente de concentração, utilizando proteínas transportadoras especializadas (Junqueira; Carneiro, 2008).

2.2 Câncer: definição, ocorrência e dados

A palavra câncer, originada do grego *karkínos* que significa caranguejo, foi nomeada pelo pai da medicina, Hipócrates. O câncer é o nome dado a mais de 200 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células com tendência a invadir tecidos e órgãos vizinhos (INCA, 2020).

As células saudáveis geralmente seguem um ciclo celular programado, no qual crescem, se multiplicam e morrem de forma ordenada. No entanto, existem exceções, como os neurônios, que raramente se dividem, e as células do tecido epitelial, que apresentam divisão rápida e contínua. Importante destacar que a proliferação celular não indica, necessariamente, a presença de malignidade, podendo ser uma resposta a necessidades específicas do organismo (INCA, 2020).

A proliferação celular pode ser controlada ou não controlada. O crescimento controlado é aquele onde, por meio de estímulos fisiológicos ou patológicos, ocorre um aumento localizado e autolimitado das células que formam um tecido normal. Neste crescimento, as células podem ser normais ou terem pequenas alterações na sua forma e função, com a possibilidade de serem diferentes do tecido onde estão. Cessado o estímulo causador da proliferação, seu efeito é reversível. No crescimento não controlado, a proliferação celular persiste de maneira excessiva após o estímulo que as provocou. As células cancerosas apresentam este tipo de crescimento. Ao invés de morrerem, continuam crescendo de maneira incontrolável em determinados tecidos (câncer *in situ*) e podem se espalhar para outras regiões do corpo (câncer invasivo). As neoplasias são uma forma de crescimento não controlado (INCA, 2020).

Neoplasia é o crescimento anormal e autônomo de células em um tecido, formando uma massa que comumente recebe o nome de tumor. As neoplasias podem ser benignas, caracterizadas por um crescimento localizado e geralmente lento, sem invasão de tecidos adjacentes, ou malignas, quando o crescimento celular é descontrolado, invasivo e capaz de se disseminar para outras partes do corpo, fenômeno conhecido como metástase, que define o câncer (INCA, 2020).

O câncer inicia-se com uma mutação genética em uma célula normal, alterando o ácido desoxirribonucleico (DNA) onde estão localizados os genes. Com essa alteração, o material

genético começa a emitir instruções incorretas para suas funções celulares. Essas mutações podem ocorrer em proto-oncogenes, que são genes normais responsáveis por regular o crescimento e a divisão celular. Quando mutados ou alterados, esses genes se transformam em oncogenes, desencadeando a transformação de células normais em células cancerosas, processo denominado cancerização (INCA, 2020).

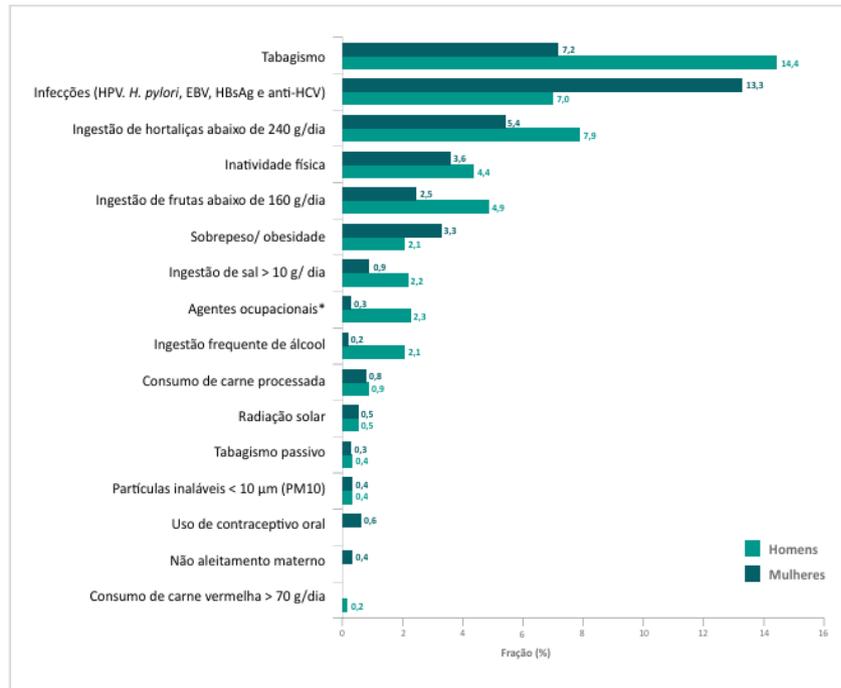
O câncer é uma doença complexa, com mais de 200 tipos descritos na literatura, cada um apresentando particularidades nas mutações e nas alterações genéticas dos tumores. Cada tipo de câncer é classificado a partir da célula normal modificada geneticamente, e não no tecido onde o tumor está localizado (Patrick, 2009).

Essa doença configura como o principal problema de saúde no mundo, onde na maioria dos países corresponde à primeira ou à segunda causa de morte prematura, ou seja, antes dos 70 anos (SUNG et al., 2021). De cada 5 pessoas, pelo menos uma terá câncer em sua vida (FERLAY et al., 2021; SUNG et al., 2021). De acordo com as estimativas do Global Cancer Observatory (Globocan), elaboradas pela International Agency for Research on Cancer (IARC), o câncer impactou o mundo em 2020 com 19,3 milhões de novos casos. As estimativas para o triênio de 2023 a 2025 no Brasil é que ocorrerão 704 mil novos casos do câncer (INCA, 2023).

2.3 Causas e tratamento do câncer

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 40% das mortes por câncer poderiam ser prevenidas. Fatores relacionados ao aumento da probabilidade de um indivíduo desenvolver um câncer podem ter origens variadas. Eles podem estar presentes no ambiente físico, ser geneticamente herdados ou refletir comportamentos e hábitos específicos de um contexto social e cultural. Essa doença possui causas internas e externas. As causas internas, predominantemente genéticas, correspondem a 10% a 20% dos casos e incluem alterações hereditárias, desequilíbrios hormonais, envelhecimento, disfunções imunológicas, entre outras. Por outro lado, as causas externas, como irradiação, micro-organismos e exposição a agentes químicos, são associadas ao meio ambiente, sendo responsáveis por 80% a 90% dos casos. Além disso, fatores genéticos podem aumentar a suscetibilidade de certas pessoas à ação de agentes cancerígenos ambientais. Essa predisposição genética pode explicar o porquê de algumas pessoas desenvolverem algum tipo de câncer enquanto outras não, mesmo sendo expostas ao mesmo agente carcinógeno (INCA, 2020). A Figura 1 ilustra a estimativa da associação entre fatores externos e o desenvolvimento de casos de câncer no Brasil.

Figura 1 - Estimativas do percentual de casos de câncer atribuíveis a fatores de risco no Brasil



Fonte: Azevedo e Silva *et al.*, 2016.

*Os agentes ocupacionais incluídos foram: formaldeído, pintura, indústria da borracha, benzeno, poeira de couro, sílica, poeira de madeira, níquel, asbestos, benzopireno, diesel, ferro e aço, radônio e radiação gama.

Embora o câncer seja um problema de saúde global, um terço dos casos pode ser curado se for detectado precocemente e tratado conforme as melhores práticas clínicas (INCA, 2020). De acordo com o National Cancer Institute (2021), as principais estratégias de tratamento do câncer incluem: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia, terapia alvo, terapia hormonal e transplante de medula óssea, tendo destaque as três primeiras estratégias citadas. O tratamento adequado depende de diversos fatores, como a localização e o tipo do tumor, as condições clínicas do paciente e o estágio da doença, podendo envolver uma ou mais técnicas combinadas com foco na cura (INCA, 2020).

A cirurgia é a abordagem mais eficaz para a remoção completa do tumor, especialmente nos estágios iniciais do câncer.

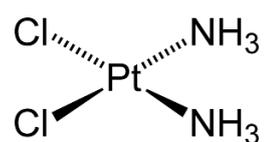
A radioterapia utiliza radiação ionizante direcionada a áreas específicas do corpo para eliminar células cancerígenas e impedir sua proliferação. Essa técnica pode ser combinada com a quimioterapia, que consiste no uso de medicamentos antineoplásicos para o tratamento do câncer. Esses fármacos podem ser administrados por via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intratecal ou tópica, sendo transportados pela corrente sanguínea até as células tumorais, onde atuam eliminando-as ou impedindo sua divisão. No entanto, a eficácia da quimioterapia enfrenta desafios significativos. Entre os desafios estão a resistência do tumor

aos fármacos devido a barreiras fisiológicas, resistência celular, além de questões relacionadas à farmacocinética, que envolve os processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos medicamentos no corpo (Brigger; Dubernet; Couvreur, 2002). Assim, há a necessidade de novas estratégias de tratamento ou do aprimoramento dos agentes quimioterápicos.

2.4 Complexos metálicos no tratamento do câncer

O combate à sífilis com o Salvarsan, um composto contendo arsênio em diferentes estados de oxidação, como As^{3+} (trivalente) e As^{5+} (pentavalente), foi um marco do início do século XX. Esse medicamento, o primeiro eficaz contra a sífilis, uma doença grave e amplamente disseminada até então sem tratamento adequado, inaugurou a ideia de tratar doenças específicas por meio de compostos químicos, estabelecendo as bases da quimioterapia moderna (Williams, 2009). Entretanto, a pesquisa de complexos metálicos como agentes antitumorais iniciou-se somente no final da década de 1960, com a descoberta da ação antitumoral da cis-diaminodicloroplatina(II) (Figura 2) por Rosenberg e Van Camp, impulsionando a busca por novos compostos de coordenação, como os de gálio e platina, para tal finalidade (Rosenberg et al., 1969; Collery et al., 2002; Santini et al., 2014; Trudu et al., 2015).

Figura 2 - Representação da fórmula estrutural da cis-diaminodicloroplatina(II)



A cis-diaminodicloroplatina(II), conhecida como cisplatina, foi sintetizada pela primeira vez por Peyrone em 1845 (Reedijk, 2003). No entanto, seu potencial terapêutico começou a ser explorado em 1964, quando Rosenberg, ao investigar o efeito de um campo elétrico alternado em colônias bacterianas de *Escherichia coli*, observou a interrupção da divisão celular. Após investigações, concluiu-se que a causa dessa inibição não era o campo elétrico, mas um composto formado no meio: a cisplatina. Esse composto surgia da oxidação do eletrodo de platina, produzindo íons platina(II), que reagiam com o cloreto de amônio presente no meio nutricional (Wiltshaw, 1979). Além de sua atividade antibacteriana,

Rosenberg identificou posteriormente que a cisplatina também possuía propriedades antitumorais, sendo eficaz contra células de sarcoma 180 e leucemia L1210 (Makovec, 2019).

No início da década de 1970, a cisplatina demonstrou eficácia no tratamento de cânceres sólidos, como os genitourinários, ginecológicos, broncogênicos e tumores da cabeça e do pescoço. Sua utilização em clínicas médicas foi aprovada em 1978 pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos (FDA), permitindo que pacientes diagnosticados com câncer de testículo em estágio inicial alcançassem uma taxa de cura de 90%, podendo chegar a quase 100% quando a doença é diagnosticada precocemente (Wiltshaw, 1979; Reedijk, 2003; Johnstone; Suntharalingam; Lippard, 2016). A atividade antitumoral da cisplatina está relacionada com a labilidade dos ligantes cloreto que, em meio intracelular, induzem a formação de adutos cisplatina-DNA.

A cisplatina revolucionou o uso de complexos metálicos no tratamento do câncer. No entanto, a resistência de determinados tipos de câncer e os efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, hipomagnesemia, supressão da medula óssea, entre outros, limitam sua aplicação clínica. Ademais, aproximadamente 90% da dose administrada por via intravenosa é inativada por ligações com proteínas plasmáticas, o que reduz de forma significativa sua biodisponibilidade em meio fisiológico (Brabec; Kasparkova, 2002; Reedijk, 2003; Nikolaou; Silva, 2018; Oun; Moussa; Wheate, 2018; Makovec, 2019). Dessa forma, a busca por novos agentes quimioterápicos à base de platina e/ou outros metais tem sido foco de muitos grupos de pesquisa, com o objetivo de desenvolver compostos de coordenação que apresentem alta biodisponibilidade, menor toxicidade e elevada citotoxicidade.

A utilização de complexos metálicos, em comparação às moléculas orgânicas tradicionais, oferece maior versatilidade estrutural e química. Propriedades intrínsecas do centro metálico, como o estado de oxidação e o número de coordenação, influenciam diretamente a diversidade de complexos que podem ser sintetizados, diferenciando-os em relação à carga, geometria e propriedades cinéticas e termodinâmicas. Isso permite a modulação das propriedades farmacológicas de medicamentos de matriz orgânica, visando à redução de toxicidade e à ampliação de seu espectro de ação (Barra; Netto, 2015; Zaki; Arjmand; Tabassum, 2016).

Além disso, os metais apresentam maior capacidade de interagir e coordenar moléculas biológicas, tornando-se especialmente promissores no desenvolvimento de agentes terapêuticos. Uma vantagem adicional é sua capacidade de atuarem como pró-fármacos — compostos inicialmente inativos ou pouco ativos que são convertidos em sua forma ativa dentro do organismo. Esse processo é possibilitado pelas propriedades redox dos metais, que, em

ambientes hipóxicos como os encontrados em células tumorais, são prontamente reduzidos e ativados. Essa seletividade permite que os complexos metálicos ajam preferencialmente sobre células cancerígenas, preservando as células saudáveis (Zhang; Sadler, 2017; Anthony et al., 2020).

2.5 O gálio como agente quimioterápico

Um íon de grande interesse terapêutico é o gálio(III). Compostos a base de gálio apresentam atividade antitumoral, antimicrobiana, imunossupressora, anti-inflamatória, eficácia no tratamento de distúrbio na reabsorção óssea, entre outras (Chitambar, 2017). As primeiras evidências da atividade antitumoral do gálio surgiram em 1969, com o uso do citrato de gálio no diagnóstico de câncer ósseo. Observou-se que o radioisótopo ^{67}Ga se acumulava em tumores de pacientes com diferentes tipos de neoplasias, como carcinoma de pulmão, cólon e linfoma de Hodgkin. Isso levou à ideia de que o gálio poderia atuar não apenas como radiofármaco, mas também como agente antineoplásico. Em 1970, experimentos com sais de gálio demonstraram que o nitrato de gálio era eficaz na inibição do crescimento tumoral, motivando estudos posteriores sobre suas propriedades terapêuticas e potencial clínico (Hart; Adamason, 1971; Edwards; Hayes, 1969).

O potencial do nitrato de gálio em suprimir o crescimento tumoral ganhou reconhecimento significativo, impulsionando a pesquisa por novos compostos de gálio no combate ao câncer. Após a platina(II), o gálio(III) tornou-se o segundo íon metálico utilizado no tratamento oncológico, sendo atualmente aprovado pela FDA para o tratamento da hipercalcemia e demonstrando alta atividade antitumoral contra linfoma não-Hodgkin e câncer de bexiga (Jakupec; Keppler, 2004; Chitambar, 2010; Reagan; Pani; Rosner, 2014).

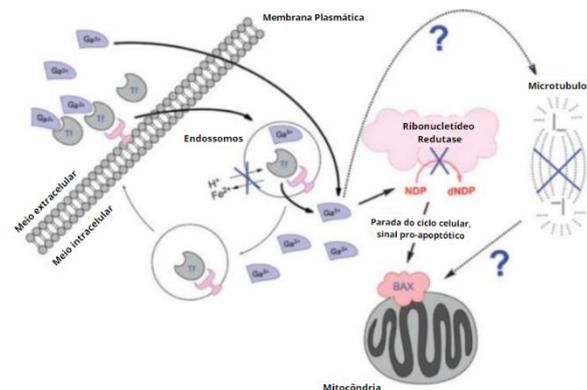
O gálio(III) não possui função fisiológica, mas suas propriedades físico-químicas são bastante semelhantes às do ferro(III), como raio iônico ($\text{Ga}^{3+} = 0,62 \text{ \AA}$, $\text{Fe}^{3+} = 0,65 \text{ \AA}$), estado de oxidação (3+), eletronegatividade ($\text{Ga} = 1,81$, $\text{Fe} = 1,83$), afinidade por bases de Lewis, geometria de coordenação e afinidade eletrônica. Dessa forma, em meio fisiológico, o gálio(III) é capaz de mimetizar o ferro(III). Isso, somado com a natureza redox-inativa do gálio, são fundamentais para entender o mecanismo de ação dos compostos de gálio na atividade antitumoral (Bernstein, 1998; Chitambar, 2010; Ellahioui; Prashar; Gómez-Ruiz, 2017).

A atividade antitumoral do gálio(III) está diretamente relacionada à sua capacidade de interferir no metabolismo do ferro. Estudos indicam que o gálio(III) compete com o ferro(III) pela ligação à transferrina (Tr), uma beta-globulina não-heme responsável pelo transporte de

ferro no plasma. A transferrina, que possui dois domínios independentes de ligação ao ferro, é impactada pela presença do gálio(III) (Jakupec; Keppler, 2004; Frezza, 2007). Embora a constante de ligação Fe-Tr seja ligeiramente maior que a Ga-Tr, apenas 25-50% da transferrina no plasma está saturada com ferro(III), permitindo o transporte de gálio(III) (Harris; Pecoraro, 1983; Bernstein, 1998; Jakupec; Keppler, 2004).

O gálio(III) tende a se acumular em células tumorais devido à superexpressão dos receptores de transferrina nessas células, uma característica resultante de sua maior demanda por ferro em comparação com células saudáveis (Nejmeddine et al., 1999). O excesso de gálio(III) faz com que haja a sua acumulação nos endossomos, impedindo a acidificação necessária para a liberação de ferro intracelular. Além disso, o gálio(III) pode substituir o ferro(III) no sítio ativo da enzima ribonucleotídeo redutase, essencial para a replicação do DNA. Essa substituição interrompe a síntese de DNA, levando à morte celular por apoptose (Chitambar, 2010; Trudu et al., 2015). A Figura 3 ilustra este mecanismo.

Figura 3 - Representação do mecanismo de ação dos íons gálio(III)



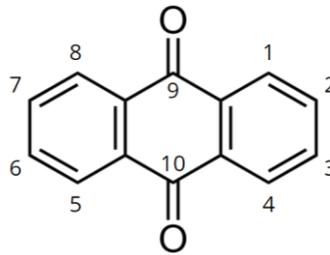
Fonte: Adaptado de Jakupec, 2008.

Os sais de gálio desempenham um papel relevante como agentes antineoplásicos; entretanto, sua toxicidade intrínseca, como efeitos renais e problemas ópticos, aliada à baixa biodisponibilidade em meio fisiológico, representa uma limitação significativa da sua utilização. No plasma, devido à alta afinidade do gálio(III) por bases de Lewis, ele se liga fortemente a hidróxidos, resultando em sua hidrólise. Esse processo resulta na formação predominante do ânion tetrahydroxigalato, favorecida pelo meio levemente alcalino do plasma sanguíneo, o que limita a concentração máxima do gálio(III) no plasma a cerca de 1 μM . Essa baixa concentração reduz sua capacidade de permeação através das membranas celulares, comprometendo a absorção. Além disso, acredita-se que o tetrahydroxigalato seja o principal

2.6 Derivados das antraquinonas como agente quimioterápicos

A antraquinona é um composto orgânico pertencente à classe das quinonas, cuja estrutura é composta por dois anéis benzênicos conectados por dois grupos carbonilas, que interagem de forma fraca com os anéis (Figura 5). Este composto é planar com ângulos de ligação de aproximadamente 120° (Gordon; Gregory, 1983). Moléculas da família das antraquinonas têm atraído grande interesse devido ao seu potencial como agente antineoplásico.

Figura 5 - Fórmula estrutural da antraquinona



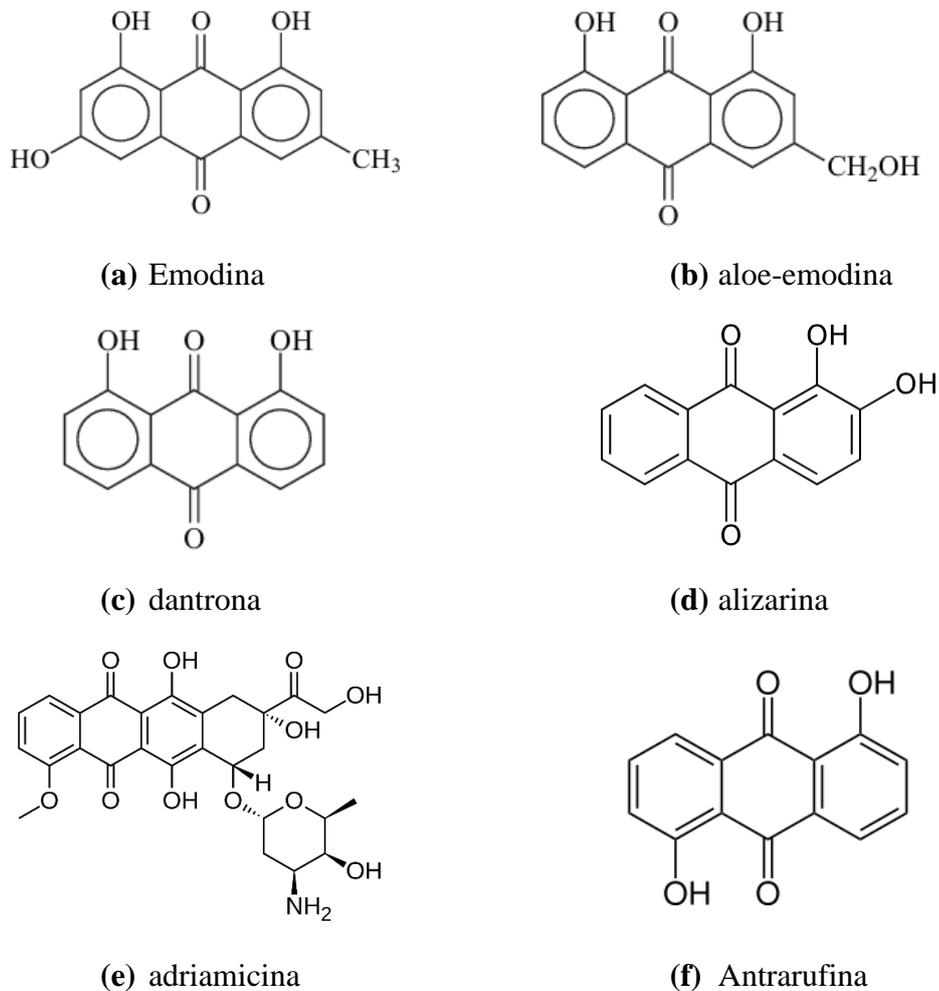
Fonte: Adaptado de Gordon; Gregory, 1983.

Devido à sua estrutura planar, várias antraquinonas foram postuladas como capazes de intercalar no DNA (Swanbeck, 1966). Estudos em células de linfoma de camundongo L5178Y indicam que a ligação não covalente ao DNA e a inibição indireta da atividade catalítica da topoisomerase II contribuem para a genotoxicidade atribuída a essas substâncias (Mueller *et al.*, 1998; Mueller; Stopper, 1999). Além disso, foi demonstrado que antraquinonas inibem o crescimento e a proliferação de diversas linhagens de células cancerígenas. A emodina (Figura 6 (a)), por exemplo, mostrou eficácia contra células de câncer de mama, pulmão, colo do útero, colorretal e próstata (Chang *et al.*, 1996; Zhang *et al.*, 1995; Cha *et al.*, 2005; Kuo *et al.*, 1997; Chan *et al.*, 1993). Evidências apontam que as posições C1 e C3 da molécula são cruciais para sua atividade antitumoral (Kuo *et al.*, 1997). Outro ponto relevante é que a emodina apresenta baixa ou nenhuma citotoxicidade em células normais, como HBL-100, derivadas de tecido mamário humano, células pulmonares WI-38 semelhantes a fibroblastos humanos, e culturas primárias de células normais de rato (Zhang *et al.*, 1995).

A aloe-emodina (Figura 6 (b)), outro composto pertencente à família das antraquinonas, demonstrou eficácia na inibição do crescimento de diversas células tumorais, incluindo carcinoma pulmonar humano, hepatoma e linhagens celulares de leucemia (Lee *et al.*, 2001; Yeh *et al.*, 2003; Kuo *et al.*, 2002; Chen *et al.*, 2004). Por sua vez, estudos indicam que a dantrona (Figura 6 (c)) reduz a peroxidação da membrana, um processo que pode induzir danos

neuronal pela depleção de glutatona, além de exibir atividade antitumoral por meio da indução de apoptose em células tumorais de cérebro humano (Kwon et al., 2004; Lu et al., 2010). Já a alizarina (Figura 6 (d)) demonstrou potencial para inibir o crescimento celular em carcinomas de cólon, mama e tumores ósseos (Fotia et al., 2012).

Figura 6 – Estruturas de algumas antraquinonas



Fonte: Huang *et al.*, 2007.

Embora haja diversas evidências do papel das antraquinonas como potenciais agentes antitumorais, existem debates sobre a toxicidade de algumas dessas substâncias, como as presentes em laxantes antraquinóides. Alguns estudos levantam a hipótese de que o uso crônico de laxantes contendo antraquinonas pode atuar como um fator de risco para câncer colorretal (Van Gorkom *et al.*, 1999). Mueller *et al.* (1999, p. 481) relataram que algumas antraquinonas da família *Rheum* e de vegetais comestíveis eram genotóxicas, sendo a emodina e a dantrona as mais potentes em relação as outras. Entretanto, foi atribuída carcinogenicidade *in vivo* somente a dantrona (Mori *et al.*, 1986). Outro composto com amplo espectro de atividade antineoplásica

é a adriamicina (Figura 6 (e)). Porém, sua utilização apresenta limitação devido a sua cardiotoxicidade (Gewirtz, 1999; Cutts et al., 2005).

Visando reduzir os efeitos colaterais e ampliar o espectro de atividade antitumoral das antraquinonas, o desenvolvimento de seus derivados surge como uma alternativa promissora. Outra estratégia interessante é a coordenação das quinonas com íons metálicos, como o gálio(III), que também possuem atividade antitumoral. A formação de complexos metálicos entre essas duas classes de agentes quimioterápicos pode aumentar o espectro de ação antitumoral do composto formado, além de reduzir os efeitos adversos das antraquinonas.

3 METODOLOGIA

3.1 Materiais e equipamentos

- Agitador magnético
- Balança analítica
- Balão de fundo redondo
- Béqueres
- Capela de exaustão
- Condensador de bolas
- Estufa
- Funil de vidro
- Garras com mufas
- Manta aquecedora com agitação magnética
- Micro espátula com colher
- Montagem para refluxo
- Papel alumínio
- Papel de filtro - Faixa Azul
- Pipeta Pasteur
- Suporte universal

3.2 Reagentes e solventes

Todos os solventes e reagentes empregados neste trabalho são de grau analítico e não foram submetidos a nenhum procedimento de purificação prévia. A Tabela 1 fornece detalhes sobre a marca e o lote de cada reagente e solvente utilizados nos procedimentos.

Tabela 1 - Alguns dados dos reagentes e solventes utilizados nos procedimentos experimentais.

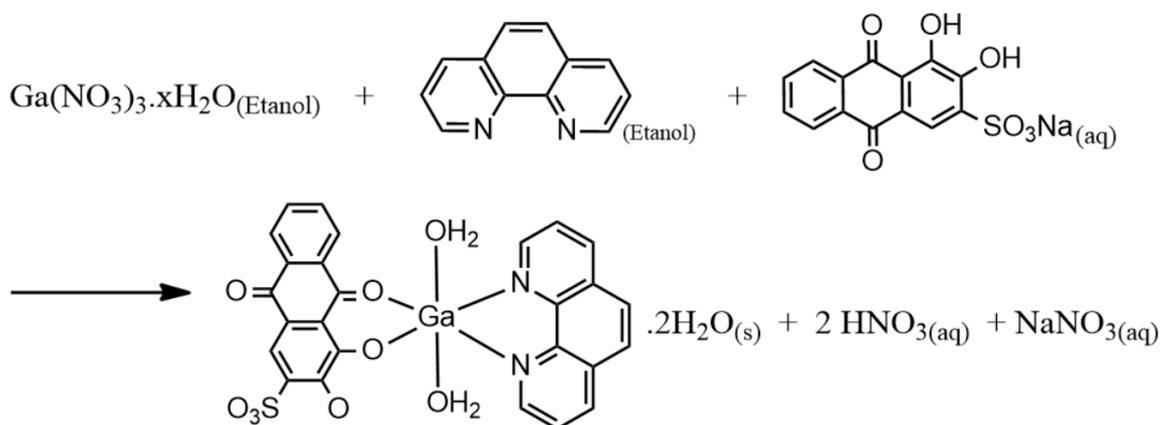
Reagentes / Solventes	Marca / Lote	Fórmula química
Ácido acético	Sciavico / (31834A)1608010	CH ₃ COOH MM = 60,05 g mol ⁻¹
Álcool Etilico (Etanol)	Sciavico / 1408074	CH ₃ CH ₂ OH MM = 46,07 g mol ⁻¹
Alizarina (H ₂ L ₂)	Dinâmica / 125978	C ₁₄ H ₈ O ₄ MM = 240,20 g mol ⁻¹
Alizarina sódica (NaH ₂ L ₁)	Vetec / 0506781	C ₁₄ H ₇ NaO ₇ S MM = 342,26 g mol ⁻¹
Cloreto de cálcio dihidratado	Vetec / 1204022	CaCl ₂ .2H ₂ O MM = 147,01 g mol ⁻¹
Cloreto de potássio	Sicalab / Sem informação	KCl MM = 74,55 g mol ⁻¹
Cloreto de sódio	Vetec / 0503990	NaCl MM = 58,44 g mol ⁻¹
Cloreto de magnésio	Synth / 215756	MgCl ₂ .6H ₂ O MM = 203,30 g mol ⁻¹
Clorofórmio	Synth	CHCl ₃ MM = 119,38 g mol ⁻¹
DNA de timo de bezerro	Sigma / SLBW1517	-
1,10-fenantrolina (phen)	Neon / 17052	C ₁₂ H ₈ N ₂ MM = 198,23 g mol ⁻¹
Metanol	Fmaia / BQ82309	CH ₃ OH MM = 32,04 g mol ⁻¹
Nitrato de gálio(III) hidratado	Sigma - Aldrich / MKCP6401	Ga(NO ₃) ₃ .xH ₂ O MM = 255,74 g mol ⁻¹

3.3 Síntese do complexo 1

O complexo **1** foi previamente sintetizado e caracterizado em atividade de iniciação científica. Para a síntese do mesmo, uma solução de 1,10-fenantrolina, phen (0,1175 g, 0,59

mmol, dissolvidos em 5,0 mL de etanol), foi adicionada lentamente e sob agitação a uma solução etanólica de nitrato de gálio, $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (0,1611 g, 0,62 mmol, dissolvidos em 4,0 mL de etanol). Após 2,5 horas de agitação, adicionou-se lentamente e sob agitação, uma solução de alizarina sódica, $\text{NaH}_2\text{L1}$ (0,1432 g, 0,42 mmol, dissolvidos em 12,0 mL de água destilada e acidificada com cerca de 1,75 mmol de ácido acético P.A.), ao meio reacional. A mistura foi mantida sob agitação e refluxo por 3,5 horas. O sistema foi armazenado sob refrigeração por 11 dias e, em seguida, filtrado. O precipitado vermelho foi lavado com água destilada e etanol, submetido à secagem a temperatura ambiente e armazenado em um dessecador. Rendimento: 49%.

Figura 7 - Representação para a síntese do complexo **1**, $[\text{Ga}(\text{L1})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

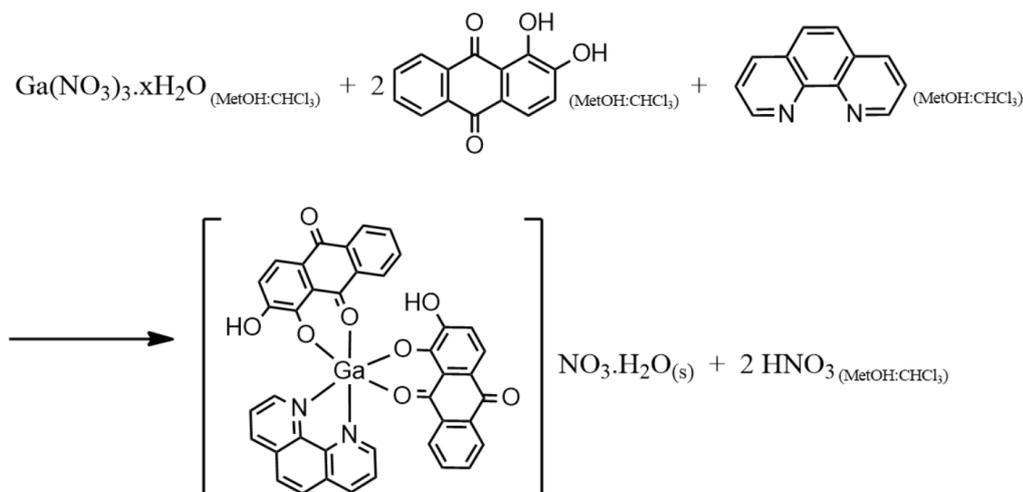


Fonte: autoria própria.

3.4 Síntese do complexo 2

Uma solução de alizarina, $\text{H}_2\text{L2}$, (0,0960 g, 0,40 mmol) em 30,0 mL de metanol:clorofórmio (1:1) foi adicionada lentamente, sob agitação, a uma solução de $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (0,1030 g, 0,40 mmol) em 3,0 mL do mesmo solvente. Após 2 horas de refluxo, adicionou-se lentamente e sob agitação, uma solução de fenantrolina (0,1581 g, 0,80 mmol, dissolvidos em 5,0 mL de metanol:clorofórmio (1:1)) ao meio reacional. O sistema foi mantido em refluxo por 24 horas. Em seguida, 95,0 mL de éter etílico foram adicionados a solução formada, resultando na formação de um precipitado. Após a decantação do sólido, o sobrenadante foi descartado, e o complexo **2** foi seco à temperatura ambiente, formando um sólido de coloração vermelho-vinho. Rendimento: 21%.

Figura 8 - Representação para a síntese do complexo **2**, $[\text{Ga}(\text{phen})(\text{HL}2)_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$



Fonte: autoria própria

3.5 Instrumentos e métodos

3.5.1 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

O espectro de absorção na região do infravermelho para os complexos e os ligantes foram registrados em um equipamento Shimadzu, modelo 6 IRPrestige 21, localizado no Campus Gameleira do CEFET-MG. O método utilizado foi de reflectância total atenuada (ATR) abrangendo a faixa de 4000 a 400 cm^{-1} .

3.5.2 Absorção atômica

A dosagem do íon metálico foi feita por espectroscopia de absorção atômica. Para a abertura da amostra, a $20,0 \text{ mg}$ do complexo **1**, foram adicionadas $5,0 \text{ mL}$ de ácido nítrico PA e $5,0 \text{ mL}$ de água. O sistema foi submetido a aquecimento e agitação até a completa dissolução da amostra. A solução resultante foi transferida quantitativamente para balão volumétrico de $10,00 \text{ mL}$, e o volume do balão completado com água destilada. Procedimento similar foi realizado, porém sem adição de complexo (branco analítico).

As soluções contendo o complexo **1** e o branco analítico foram encaminhadas ao laboratório de absorção atômica do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), onde foi realizado a dosagem de gálio com o auxílio do espectrofotômetro de absorção atômica Hitachi – modelo Z8200, utilizando o método de adição de padrão. Repetiu o mesmo procedimento para o complexo **2**.

3.5.3 Medida de condutividade

A condutividade do complexo **1** foi determinada utilizando um condutivímetro portátil da marca SCHOTT, modelo Handylab LF1. Foi preparada uma solução de $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ do complexo em DMF. A análise foi realizada após a calibração do equipamento com uma solução padrão de cloreto de potássio ($\Lambda = 1024 \mu\text{S/cm}$) à temperatura de $25 \text{ }^\circ\text{C}$. A condutividade do solvente e da solução do complexo foram medidas, e os valores, juntamente com a constante da célula do condutivímetro, foram devidamente registrados. O mesmo procedimento foi realizado para o complexo **2**, substituindo o DMF por metanol.

3.5.4 Espectroscopia UV/Visível

Os espectros eletrônicos foram registrados em um espectrofotômetro duplo feixe Shimadzu UV-2600I no Campus Gameleira do CEEFET-MG. As análises foram realizadas em cubetas de quartzo com 1,0 centímetro de caminho óptico.

3.6 Determinação das constantes de afinidade DNA-complexo

A interação do complexo **1** com o DNA de timo de bezerro (ct-DNA) foi investigada por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis.

A solução estoque do complexo foi preparada em DMSO e posteriormente diluída em tampão HEPES isotônico (20 mmol L^{-1} , pH 7,2), contendo NaCl (132 mmol L^{-1}), KCl ($3,5 \text{ mmol L}^{-1}$), CaCl_2 ($1,0 \text{ mmol L}^{-1}$) e MgCl_2 ($0,5 \text{ mmol L}^{-1}$). A solução de ct-DNA, também preparada em tampão HEPES isotônico, teve sua concentração em DNA por nucleotídeos determinada com base nos espectros UV-Vis utilizando a Lei de Lambert-Beer em $\lambda = 260 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6600 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

À solução do complexo **1** foram adicionadas concentrações crescentes de ct-DNA e os espectros registrados. A Tabela 2 apresenta a concentração inicial do complexo e a maior razão molar [ct-DNA]:[complexo] alcançada. A faixa de concentrações de DNA utilizada será detalhada na discussão dos resultados. A absorvância do DNA foi subtraída pela adição de quantidades iguais de ct-DNA na solução do complexo e na solução referência.

Tabela 2 - Concentração da solução usada para o complexo **1**, na interação com o DNA, e a maior razão molar [ct-DNA]:[complexo] atingida

Complexo	Concentração do complexo / mol L ⁻¹	Razão máxima entre [ct-DNA]:[complexo]
1 – [Ga(L1)(phen)(H ₂ O) ₂].2H ₂ O	1,0 x 10 ⁻⁴	1:2,7

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Objetivando identificar os sítios de coordenação, os complexos formados, bem como seus ligantes, foram estudados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho.

As Figuras 9, 10 e 11 apresentam os espectros obtidos na região do infravermelho (4000 a 400 cm⁻¹) para os ligantes livres: fenantrolina, alizarina e alizarina sódica respectivamente. As Figura 12 e 13 exibem os espectros obtidos para o complexo **1** e **2**. Já a Tabela 3 apresenta a atribuição de algumas frequências, em cm⁻¹, referente às bandas características dos grupos funcionais presentes nos compostos. As atribuições foram feitas com base em trabalhos disponíveis na literatura (Costa; Morais, 2022; Ma; Zhang, 2016; Moriguchi *et al.*, 2003).

Tabela 3 - Atribuição de frequências (cm⁻¹) na região do infravermelho (4000–400 cm⁻¹) dos ligantes NaH₂L1, H₂L2, phen e dos complexos **1** ([Ga(phen)(L1)(H₂O)₂].2H₂O) e **2** ([Ga(phen)(HL2)₂]NO₃.H₂O)

Composto	Frequência dos estiramentos em cm ⁻¹			
	v (OH)	v (C=O)	v (C=N)	v (SO ₃)
NaH ₂ L1	-	1654 1635	-	1165 1066
H ₂ L2	-	1661 1632	-	-
phen	3365 (H ₂ O)	-	1422	-
1	3401 (H ₂ O)	1635 1623	1433	1166 1110
2	3405 (H ₂ O)	1643 1628	1430	-

Os estiramentos axiais das ligações 9-C=O e 10-C=O na estrutura da alizarina absorvem, no infravermelho, em 1632 e 1661 cm^{-1} , respectivamente. Na alizarina sódica, estes estiramentos absorvem em frequências similares, sendo 1635 e 1654 cm^{-1} . Essas bandas aparecem separadamente devido a ligação de hidrogênio entre 9-C=O e 1-OH. As bandas do $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_3)$ em 1165 cm^{-1} e $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_3)$ em 1066 cm^{-1} são atribuídas ao íon SO_3 na forma RSO_3Na (Ma; Zhang, 2016; Moriguchi *et al.*, 2003). Já, para a phen, é observada uma banda característica referente ao estiramento C=N em 1422 cm^{-1} (Costa; Morais, 2022).

No espectro do complexo **1** (Figura 12), são observadas bandas em 1635 e 1623 cm^{-1} referentes ao estiramento C=O das duas carbonilas da estrutura do ligante $\text{NaH}_2\text{L1}$. Tais bandas, comparadas com as bandas do ligante livre, apresentam um deslocamento para regiões de menor frequência, indicando que o ligante se coordenou ao centro metálico. Além disso, as bandas em 1166 e 1110 cm^{-1} reforçam a presença da alizarina sódica na estrutura do complexo uma vez que são bandas características do estiramento do grupo SO_3 . Adicionalmente, a banda em 1433 cm^{-1} , característica do estiramento C=N do ligante N,N-doador, aparece deslocada para uma frequência mais alta, evidenciando a coordenação da phen ao íon metálico.

Para o espectro do complexo **2** (Figura 13), são observadas absorções na região do infravermelho (IV) em 1643 e 1628 cm^{-1} , correspondentes aos estiramentos das duas carbonilas presentes na estrutura da alizarina. É perceptível um deslocamento para uma menor frequência na absorção em 1628 cm^{-1} , indicando a provável coordenação do grupo 9-C=O ao centro metálico. Além disso, a banda em 1430 cm^{-1} , referente ao estiramento C=N da phen, está deslocada para uma frequência mais alta. Esses deslocamentos, em comparação com os ligantes livres, reforçam a coordenação das espécies ao centro metálico.

Figura 9 - Espectro vibracional, na região do infravermelho (4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1}) da phen

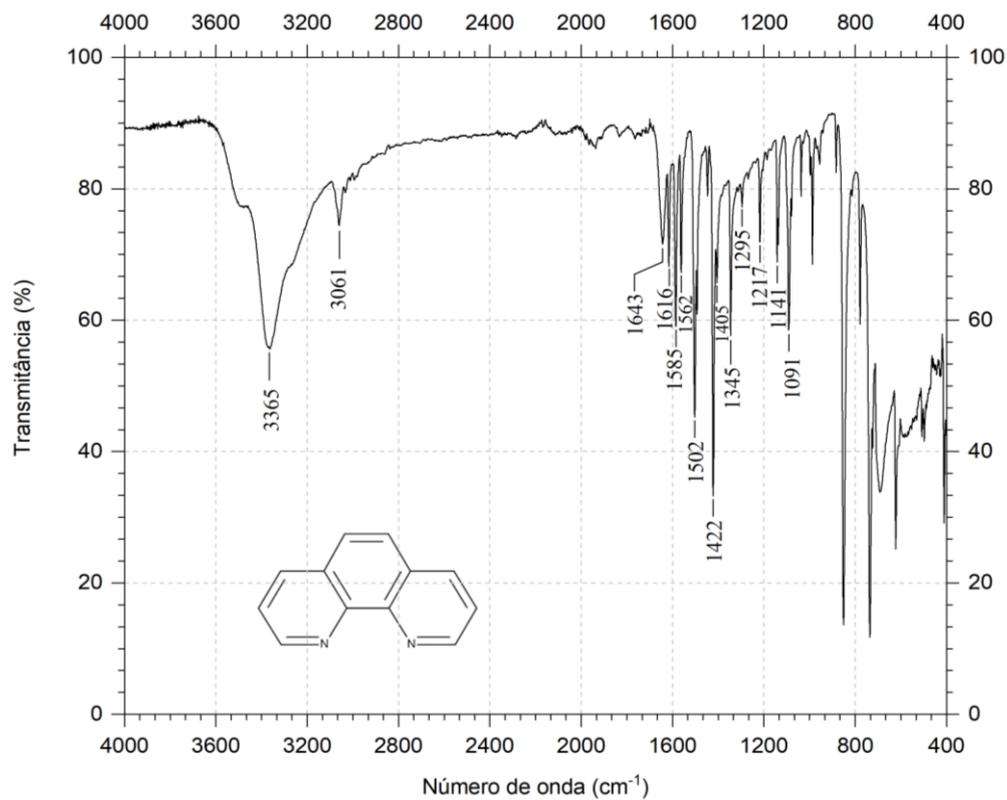


Figura 10 - Espectro vibracional, na região do infravermelho (4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1}) da alizarina

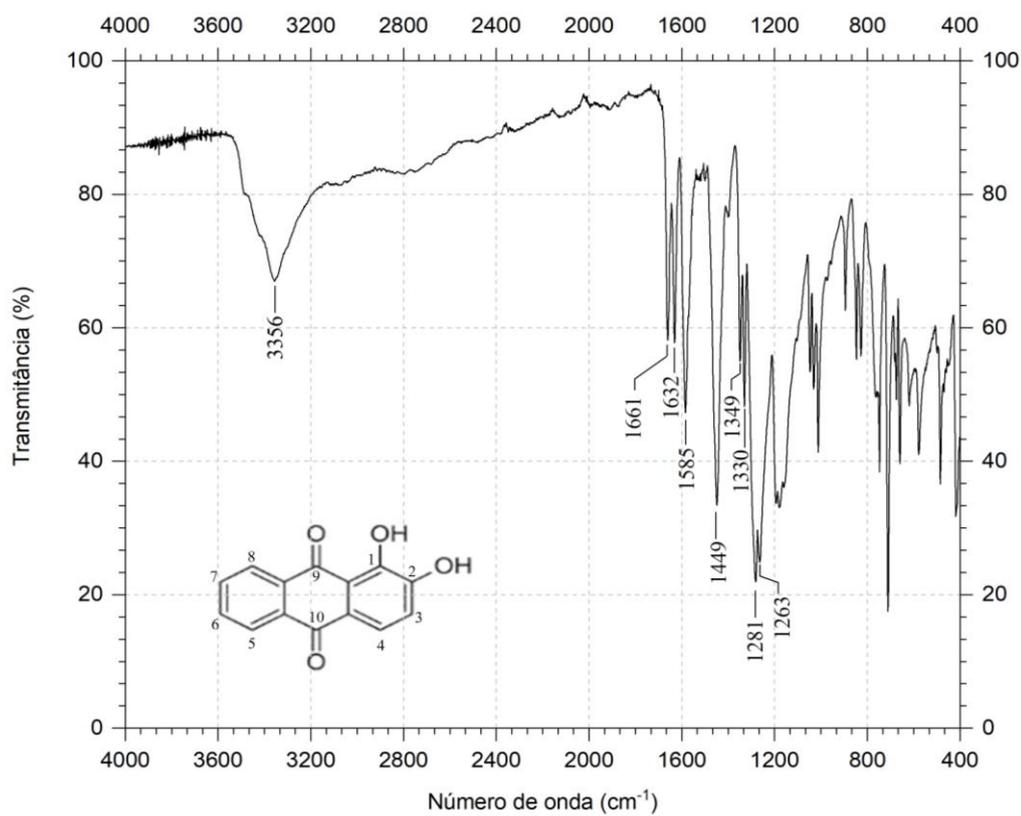


Figura 11 - Espectro vibracional, na região do infravermelho (4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1}) da alizarina sódica

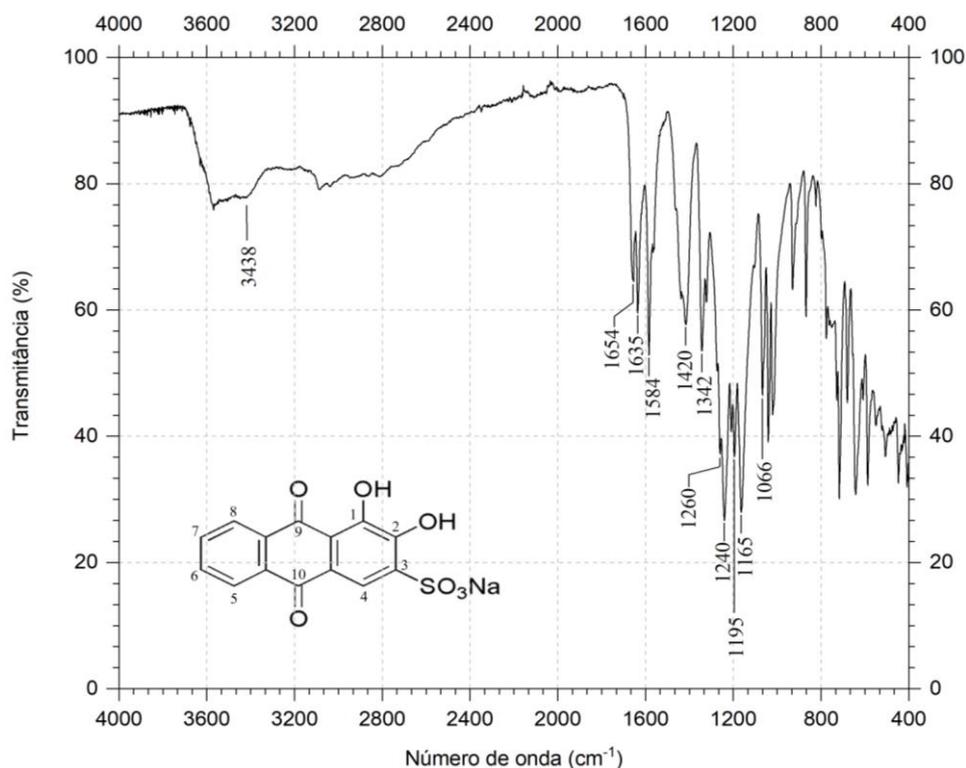


Figura 12 - Espectro vibracional, na região do infravermelho (4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1}) do complexo 1

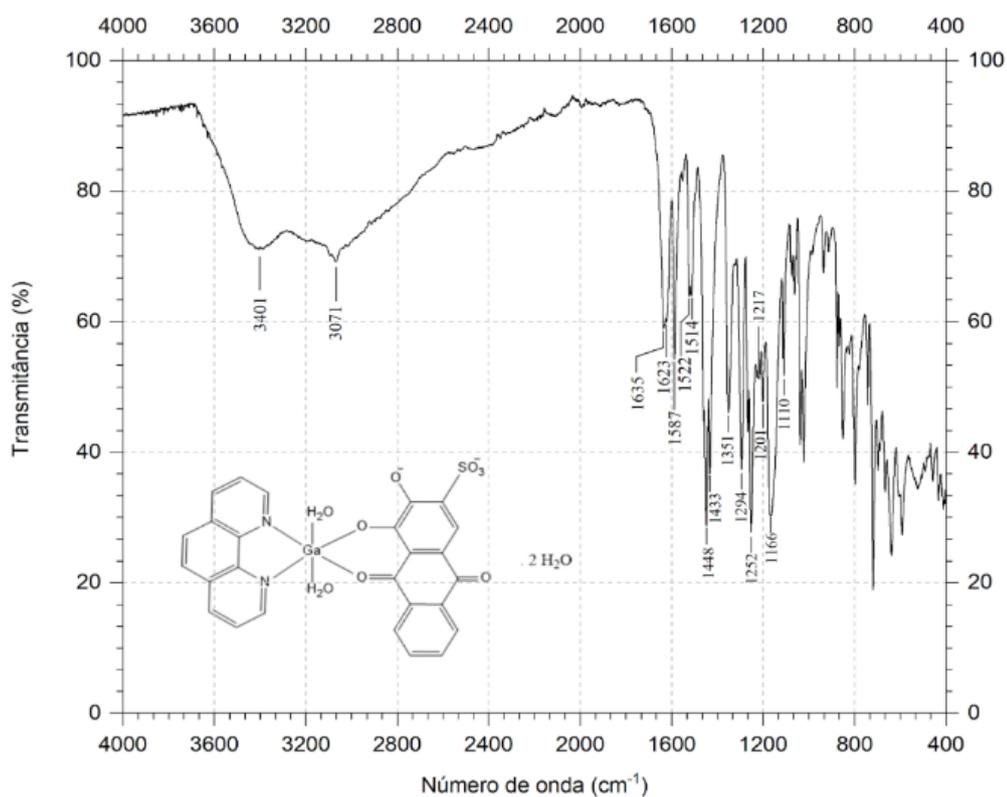
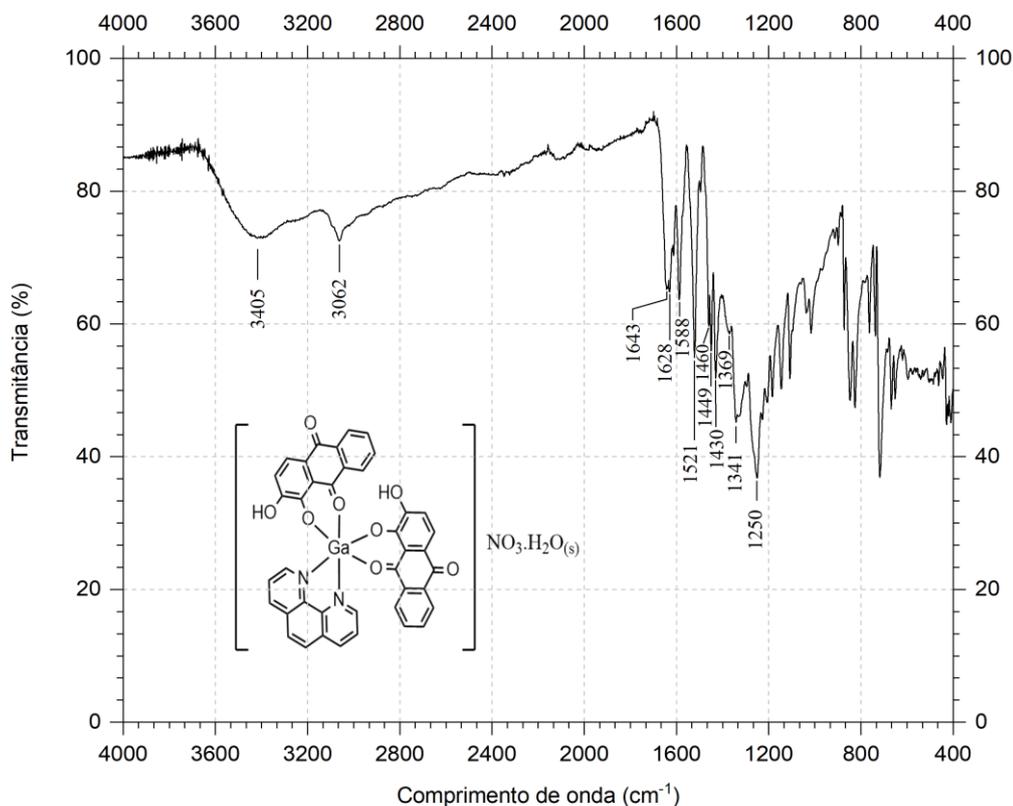


Figura 13 - Espectro vibracional, na região do infravermelho (4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1}) do complexo **2**



4.2 Análise elementar

A Tabela 4 apresenta os teores de gálio obtidos experimentalmente para os complexos **1** e **2**, além dos valores de condutividade medidos para soluções a $1 \times 10^{-3}\text{ mol L}^{-1}$, preparadas em DMF (complexo **1**) e metanol (complexo **2**). Adicionalmente, a tabela também exibe os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio determinados para o complexo **1**.

Os teores de gálio para os complexos **1** e **2** apresentam desvio inferior a 1%. Os valores obtidos para os testes de condutividade evidenciam que o complexo **1** é não eletrolítico e o complexo **2** é um eletrólito 1:1 (Geary, 1971). Além disso, os teores experimentais de C, H e N do complexo **1** estão de acordo com a fórmula mínima do composto ($\text{GaC}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$).

Tabela 4 - Dados calculados/experimentais obtidos para as análises elementares e condutimétricas dos complexos **1** e **2**

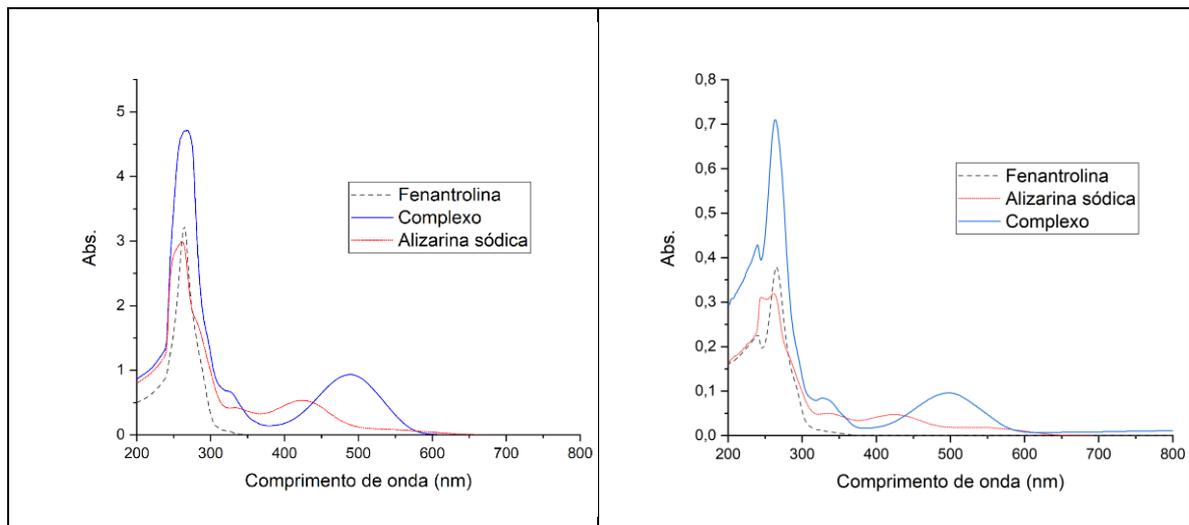
Composto	% C Exp. * (% C Calc.) **	% H Exp. (% H Calc.)	% N Exp. (% N Calc.)	% Ga Exp. (% Ga Calc.)	Λ / $\mu\text{S cm}^{-1}$
[Ga(phen)(L1)(H ₂ O) ₂].2H ₂ O MM = 639,24 g mol ⁻¹	47,69 (48,85)	2,90 (3,31)	4,37 (4,38)	10,8 (10,91)	15,5
[Ga(phen)(HL2) ₂]NO ₃ .H ₂ O MM = 808,35 g mol ⁻¹	- (59,43)	- (2,99)	- (5,20)	8,62 (8,63)	117,2

* Experimental **Teórico

4.3 Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível

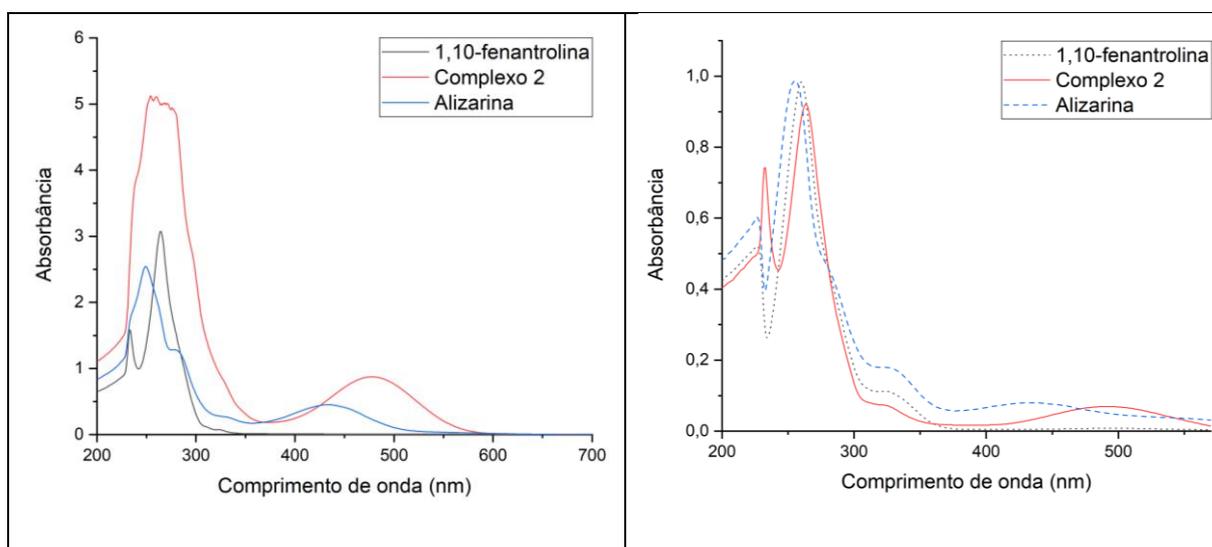
Para investigar a coordenação dos ligantes livres ao centro metálico, realizou-se a análise por espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível (UV-vis) em soluções dos ligantes livres e dos complexos **1** e **2**. Amostras com concentrações de 1×10^{-4} e 1×10^{-5} mol L⁻¹ foram analisadas em varreduras entre 200 e 800 nm. Os resultados obtidos são apresentados nas Figura 14 e 15.

Figura 14 - Espectros eletrônicos de soluções, em H₂O:DMSO (1:1), do complexo **1** e seus ligantes, NaH₂L1 e phen, nas concentrações (esquerda) 1×10^{-4} mol L⁻¹ e (direita) 1×10^{-5} mol L⁻¹



Fonte: autoria própria.

Figura 15 - Espectros eletrônicos de soluções, em MetOH:CHCl₃, do complexo **2** e seus ligantes, H₂L2 e phen, nas concentrações (esquerda) 1×10^{-4} mol L⁻¹ e (direita) 1×10^{-5} mol L⁻¹



Ligantes contendo nitrogênio, como a phen, exibem bandas bastante intensas próximas de 270 nm, associadas a transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ (Braterman; Song; Peacock, 1992; Silva *et al.*, 2011). Essas transições se destacam por seus altos coeficientes de absorvidade molar, já que obedecem às regras de seleção (Laporte e spin). No caso da alizarina, bandas de absorção desta antraquinona foram relatadas em 250 e 530 nm quando dissolvida em DMSO (Rodrigues *et al.*, 2024). Estudos adicionais sobre a análise espectrofotométrica da alizarina em metanol indicam picos de absorbância em 430 nm, devido à polaridade deste solvente (Jiang *et al.*, 2021). Por ser polar, o metanol promove solvatocromismo negativo, caracterizado pelo deslocamento do pico de absorbância para menores comprimentos de onda. Machatová *et al.* (2016) destacam que algumas antraquinonas exibem bandas de absorção entre 250-500 nm, relacionadas às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Tais bandas mostram alta sensibilidade à desprotonação de grupos fenólicos ou à coordenação com íons metálicos (Pereira *et al.*, 1993).

Ao analisar os espectros da Figura 14, observa-se uma banda de absorção da alizarina sódica em 423 nm. No espectro do complexo **1**, destaca-se uma banda em 489 nm, evidenciando um deslocamento batocrômico em relação à banda do ligante livre, associado à desprotonação e coordenação do ligante NaH₂L1. Na região do ultravioleta, o complexo **1** apresenta duas bandas de absorção que sofrem um efeito hiperacrômico, caracterizado pelo aumento da intensidade de absorção, atribuído à sobreposição das bandas dos ligantes phen e NaH₂L1.

Na Figura 15, a alizarina exibe uma banda de absorção em 433 nm, atribuída ao solvatocromismo negativo da solução MetOH:CHCl₃. No espectro do complexo **2**, destaca-se uma banda em 477 nm, indicando um deslocamento batocrômico, associado à desprotonação e

coordenação do ligante H₂L₂. Na região do ultravioleta, observa-se tanto um deslocamento batocrômico quanto um efeito hipercrômico nas bandas do complexo **2** em relação às de seus ligantes livres, reforçando a coordenação das espécies ao centro metálico.

4.4 Determinação das constantes de ligação DNA-complexo

Baseando-se na premissa de que o DNA é o alvo intracelular primário dos agentes antitumorais, investigou-se a interação do complexo **1** com o ct-DNA por meio de espectroscopia UV-Vis. Entretanto, não possível fazer o estudo para o complexo **2**.

Embora a solução de 10⁻⁴ mol L⁻¹ do complexo **2** seja estável em tampão HEPES, pH = 7,2, a interação do complexo com ct-DNA forma uma espécie pouco solúvel no meio, uma vez que a adição de ct-DNA à solução do complexo **2** induz a formação de precipitado. Mesmo após a substituição do tampão HEPES por misturas de HEPES:DMSO, não foi possível estabilizar o complexo **2**.

O espectro da solução do complexo **1**, na ausência e presença de concentrações crescentes de ct-DNA, é apresentado na Figuras 16. A Tabela 5 detalha a concentração inicial do complexo e a faixa de concentração de ct-DNA utilizada em cada experimento.

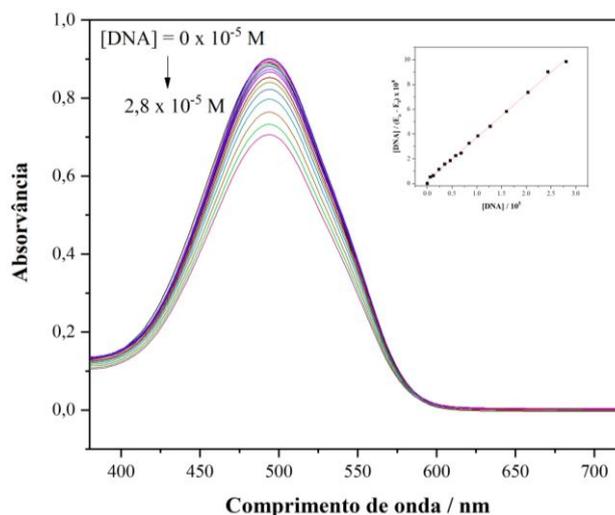
A adição de DNA resultou em um efeito hipocrômico ($\lambda = 494$ nm para o complexo **1**), indicando a formação de complexos ternários entre o composto e o DNA. A força de ligação entre os complexos e o ct-DNA foi avaliada pelo cálculo da constante de ligação (K), determinada a partir da equação:

$$\frac{[\text{DNA}]}{\varepsilon_a - \varepsilon_f} = \frac{[\text{DNA}]}{\varepsilon_b - \varepsilon_f} + \frac{1}{K(\varepsilon_b - \varepsilon_f)}$$

onde [DNA] é a concentração, em mol L⁻¹, de DNA por nucleotídeo; ε_a é razão entre a absorvância e concentração do complexo; ε_f é o coeficiente de extinção do complexo livre e ε_b é o coeficiente de extinção do complexo em sua forma totalmente ligada. Os valores de K podem ser obtidos pela razão inclinação / intercepto no gráfico [DNA] / ($\varepsilon_a - \varepsilon_f$) versus [DNA].

O valor da constante de ligação para os complexos **1** foi 1,61 x 10⁶. Complexos de gálio(III) capazes de interagir com o DNA, com valores de constate de ligação da ordem de 10⁴, têm sido descritos (Medeiros, 2011; Beckford *et al.*, 2016; Souza, 2018).

Figura 16 - Espectro de absorção na região do UV-Vis da solução $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ do complexo **1** e concentrações de DNA variando de 0 a $2,8 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ em tampão HEPES isotônico – Requadro: $[\text{DNA}] / (\epsilon_a - \epsilon_f)$ versus $[\text{DNA}]$.



Fonte: autoria própria.

Tabela 5 - Concentração da solução inicial do complexo, faixa de concentração de DNA e valor da constante de afinidade complexo-DNA usados no estudo da interação do complexo **1** com o ct-DNA por espectroscopia na região do UV-Vis

Complexo	Concentração do complexo / mol L^{-1}	Faixa de concentração do ct-DNA / mol L^{-1}	Valores das Constantes de ligação complexo-DNA
$[\text{Ga}(\text{phen})(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$1,0 \times 10^{-4}$	$0 - 7,7 \times 10^{-5}$	$1,6 \times 10^6$

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foi sintetizado e caracterizado parcialmente um complexo ternário inédito de gálio(III) com um ligante antraquinona (alizarina – H_2L_2). Além disso, estudos da interação deste complexo, $[\text{Ga}(\text{phen})(\text{HL}_2)_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**2**), e de outro complexo ternário de gálio(III), $[\text{Ga}(\text{phen})(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**1**), com DNA de timo de bezerro foram realizados.

O complexo **2** foi caracterizado por espectroscopia de absorção atômica, FTIR, condutimetria e UV-Vis. A determinação da constante de ligação complexo-DNA não foi determinada para o complexo **2** devido a precipitação de uma espécie pouco solúvel originada da interação ct-DNA com o complexo **2**. Em contrapartida, foi possível determinar a constante

de ligação complexo-DNA para o complexo **1**, apresentando resultados promissores quando comparado com outras constantes na literatura.

6 PERSPECTIVAS FUTURAS

Este trabalho tem como perspectivas futuras ampliar a caracterização dos complexos **1** e **2**, utilizando técnicas como ressonância magnética nuclear, análise termogravimétrica, espectrometria de massas, difração de raios X e determinação de teor CHN (para o complexo **2**). Além disso, estudos computacionais dos complexos **1** e **2** estão em andamento com o objetivo de obter informações teóricas sobre os complexos sintetizados, como o espectro teórico do IV dos complexos.

Novas sínteses estão em andamento, com o objetivo de obter novos complexos ternários de gálio(III), contendo antraquinonas e ligantes N,N-doadores. Além das antraquinonas abordadas neste trabalho, há o interesse em explorar outros ligantes da mesma família, como a dantrona (Figura 6 (c)) e a antrarufina (Figura 6 (f)).

Estudos de cromatografia em camada delgada (CCD) estão sendo conduzidos para investigar um possível novo complexo contendo gálio, phen e antrarufina. O espectro de IV mostrou deslocamento nas bandas características tanto da phen quanto da antrarufina, indicando uma possível coordenação dos ligantes ao gálio(III). A CCD evidenciou a presença de três substâncias no sólido que acredita-se tratar do novo complexo. Desta maneira, pretende-se realizar a purificação do complexo pela técnica de cromatografia em coluna e, assim, proceder com técnicas de caracterização para sua elucidação estrutural.

Adicionalmente, estão em andamento estudos sobre a atividade citotóxica dos complexos **1** e **2** na linhagem celular K562. Também se pretende investigar a interação desses complexos com nucleotídeos modelo.

REFERÊNCIAS

ANTHONY, E. J. et al. Metallo drugs are unique: Opportunities and challenges of discovery and development. *Chemical Science*, v. 11, n. 48, p. 12888–12917, 2020.
<https://doi.org/10.1039/D0SC04082G>

AZEVEDO E SILVA, G. et al. The fraction of cancer attributable to ways of life, infections, occupation, and environmental agents in Brazil in 2020. *PLoS One*, San Francisco, v. 11, n. 2, p. e0148761, Feb. 2016.

BARRA, C. V.; NETTO, A. V. G. Interações entre Complexos Antitumorais e o DNA e suas Ferramentas de Análise: um Enfoque nos Metalointercaladores. *Revista Virtual de Química*, v. 7, n. 6, p. 1998–2016, 2015.

BERNSTEIN, L. R. Mechanisms of Therapeutic Activity for Gallium. *Pharmacol. Rev.*, v. 50, n. 4, p. 665–682, 1998.

BERNSTEIN, L. R.; VAN DER HOEVEN, J. J. M.; BOER, R. O. Hepatocellular BERTINI, G.; GRAY, H. B.; GRAY H.; VALENTINE, J. S.; STIEFEL, E.I.; STIEFEL, E. *Biological inorganic chemistry: structure and reactivity*. Sausalito: University Science Books, 2007.

BECKFORD, F. A.; BROCK, A.; GONZALEZ-SARRÍAS, A.; SEERAM, N. P. Cytotoxic gallium complexes containing thiosemicarbazones derived from 9-anthraldehyde: Molecular docking with biomolecules. *Journal of Molecular Structure*, v. 1121, p. 156–166, 2016.

BRABEC, V.; KASPARKOVA, J. Molecular aspects of resistance to antitumor platinum drugs. *Drug Resistance Updates*, v. 5, n. 3–4, p. 147–161, 2002.

BRATERMAN, P. S.; SONG, J. I.; PEACOCK, R. D. Electronic Absorption Spectra of the Iron(II) Complexes of 2,2'-bipyridine, 2,2'-bipyrimidine, 1,10-Phenanthroline, and 2,2':6',2''-Terpyridine and Their Reduction Products. *Inorg. Chem.*, v. 31, p. 555–559, 1992.

BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

BRIGGER, I.; DUBERNET, C.; COUVREUR, P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 54, n. 5, p. 631–651, 2002.
[https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00044-3)

carcinoma detection by gallium scan and subsequent treatment by gallium maltolate: CHA, T. L.; QIU, L.; CHEN, C. T.; WEN, Y.; HUNG, M. C. Emodin down-regulates androgen receptor and inhibits prostate cancer cell growth. *Cancer Research*, v. 65, p. 2287–2295, 2005.

CHAN, T. C.; CHANG, C. J.; KOONCHANOK, N. M.; GEAHLEN, R. L. Selective inhibition of the growth of ras-transformed human bronchial epithelial cells by emodin, a protein-tyrosine kinase inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 193, p. 1152, 1993.

CHANG, C. J.; ASHENDEL, C. L.; GEAHLEN, R. L.; McLAUGHLIN, J. L.; WATERS, D. J. Oncogene signal transduction inhibitors from medicinal plants. *In Vivo*, v. 10, p. 185, 1996.

CHEN, H. C.; HSIEH, W. T.; CHANG, W. C.; CHUNG, J. G. Aloe-emodin induced in vitro G2/M arrest of cell cycle in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Food and Chemical Toxicology*, v. 42, p. 1251–1257, 2004.

CHITAMBAR, C. R. Medical applications and toxicities of gallium compounds. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 7, n. 5, p. 2337-2361, 2010.

CHITAMBAR, C. R.; ANTHOLINE, W. E. Iron-Targeting Antitumor Activity of Gallium Compounds and Novel Insights Into Triapine - Metal Complexes Antioxidants & Redox Signaling, v. 18, n. 8, p. 956-972, 2013.

CHITAMBAR, C. R.; MATTHAEUS, W. G.; ANTHOLINE, W. E.; GRAFF, K.; O'BRIEN, W. Inhibition of Leukemic HL60 Cell Growth by Transferrin-Gallium: Effects on Ribonucleotide Reductase and Demonstration of Drug Synergy with Hydroxyurea. *Blood*, v. 72, n. 6, p. 1930-1936, 1988.

CHITAMBAR., C. R. Medical Applications and Toxicities of Gallium Compounds. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 7, p. 2337-2361, 2010.

COLLERY, P.; KEPPLER, B.; MADOULET, C.; DESOIZE, B. Gallium in cancer treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 42, n. 3, p. 283-296, 2002.

COSTA, E. DE O.; MORAIS, C. R. DA S. Síntese e caracterização de pós obtidos por complexação de íons lantanídeos (Eu³⁺, Er³⁺ e Nd³⁺) com β-dicetona e 1,10 - fenantrolina. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 12, p. e442111234512, 20 set. 2022.

COSTA, E. DE O.; MORAIS, C. R. DA S. Síntese e caracterização de pós obtidos por complexação de íons lantanídeos (Eu³⁺, Er³⁺ e Nd³⁺) com β-dicetona e 1,10 - fenantrolina. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 12, p. e442111234512, 20 set. 2022.

DESOIZE, Bernard. (2007): "Antibodies in cancer treatment". *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* v. 62, Riverport Lane, p. 23.

DESOIZE, Bernard; MADOULET, Claudie (2002): "Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment". *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* v. 42, p. 317.

EDWARDS, C. L.; HAYES, R. L. Tumor Scanning with ⁶⁷Ga citrate. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 10, p. 103 - 105, 1969.

ELLAHIOUI, Y.; PRASHAR, S.; GÓMEZ-RUIZ, S. Anticancer Applications and Recent Investigations of Metallodrugs Based on Gallium, Tin and Titanium. *Inorganics*, v. 5, n. 1, p. 4, 2017.

ELLAHIOUI, Y.; PRASHAR, S.; GÓMEZ-RUIZ, S. Anticancer Applications and Recent Investigations of Metallodrugs Based on Gallium, Tin and Titanium. *Inorganics*, v. 5, n. 1, p. 4, 2017.

FARRELL, N. Biomedical uses and applications of inorganic chemistry. An overview. *Coord. Chem. Rev.* v.232, p.1-4, 2002.

FONTES, Ana Paula Soares; CÉSAR, Eloi Teixeira & BERALDO, Heloisa. (2005): "A Química Inorgânica na terapia do câncer". *Química Nova na Escola, Cadernos Temáticos*, nº6, São Paulo, p.13-18.

FREZZA, M. et al. The Therapeutic Potential of Gallium-Based Complexes in Anti-Tumor Drug Design Letters in Drug Design & Discovery, v. 4, p. 311-317, 2007.

GALANSKI, M. et al. Recent Developments in the Field of Tumor-Inhibiting Metal Complexes. Current Pharmaceutical Design, v. 9, p. 2078-2089, 2003.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. Tratado de Histologia em Cores. 3a Edição ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2007.

GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. Coordination Chemistry Reviews, v. 7, n. 1, p. 81-122, 1971.

GORDON, Paul Francis; GREGORY, Peter. Organic Chemistry in Colour. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1983.

GRAY, Harry (2003): "Biological inorganic chemistry at the beginning of the 21st century". PNAS. v.100, Washington, p.3563-3568.

HANNON, M. J. Metal-based anticancer drugs: From a past anchored in platinum chemistry to a post-genomic future of diverse chemistry and biology. Pure and Applied Chemistry, v. 79, n. 12, p. 2243-2261, 2007.

HART, M. M.; ADAMSON, R. H. Antitumor Activity and Toxicity of Salts of Inorganic Group IIIa Metals: Aluminum, Gallium, Indium, and Thallium. Medical Sciences: Hart and Adamson, v. 68, n. 7, p. 1623-1626, 1971.

HUANG, Qing; ZHANG, Ling; LIU, Yuxiang; et al. Anti-cancer properties of anthraquinones from rhubarb. Medicinal Research Reviews, v. 27, n. 5, p. 809-829, 2007. DOI: 10.1002/med.20094.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. List of classification by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC monographs volumes 1-132. Lyon: IARC, 2019. Disponível em: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf. Acesso em: 10 nov. 2024.

JAKUPEC, M. A. et al. Antitumour metal compounds: more than theme and variations. Dalton Transactions, p. 183-194, 2008.

JAKUPEC, M. A.; KEPPLER, B. K. Gallium in Cancer Treatment. Current Topics in Medicinal Chemistry, v. 4, n. 15, p. 1575-1583, 2004.

JAKUPEC, M. A.; KEPPLER, B. K. Gallium in Cancer Treatment. Current Topics in Medicinal Chemistry, v. 4, n. 15, p. 1575-1583, 2004.

JIANG, H. et al. Studies on the photofading of alizarin, the main component of madder. Dyes And Pigments, v. 185, p. 108940, fev. 2021.

JOHNSTONE, T. C.; SUNTHARALINGAM, K.; LIPPARD, S. J. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. *Chemical Reviews*, v. 116, n. 5, p. 3436–3486, 2016.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica*. 11 ed Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KIM, Ji Su; LEE, Jae Myun; CHWAE, Yong-Joon; KIM, Kuang; LEE, Jung Hwan; KIM, Kunhong.; LEE, Tae Ho; KIMM, Se Jong; PARK, Jeon Han.(2004): “Cisplatininduced apoptosis in Hep3B cells: mitochondria-dependent and -independent pathways”. *Biochem. Pharmacol.* v.67, Washington, p.1459-1462.

KUO, P. L.; LIN, T. C.; LIN, C. C. The antiproliferative activity of aloe-emodin is through p53-dependent and p21-dependent apoptotic pathway in human hepatoma cell lines. *Life Sciences*, v. 71, p. 1879–1892, 2002.

KUO, Y. C.; SUN, C. M.; OU, J. C.; TSAI, W. J. A tumor cell growth inhibitor from *Polygonum hypoleucum* Ohwi. *Life Sciences*, v. 61, p. 2335, 1997.

LEE, H. Z.; HSU, S. L.; LIU, M. C.; WU, C. H. Effects and mechanisms of aloe-emodin on cell death in human lung squamous cell carcinoma. *European Journal of Pharmacology*, v. 431, p. 287–295, 2001.

MA, S. S.; ZHANG, Y. GANG. Electrolytic removal of alizarin red S by Fe/Al composite hydrogel electrode for electrocoagulation toward a new wastewater treatment. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 23, n. 22, p. 22771–22782, 25 nov. 2016.

MACHATOVÁ, Z.; BARBIERIKOVÁ, Z.; POLIAK, P.; JANČOVIČOVÁ, V.; LUKEŠ, V.; BREZOVÁ, V. Study of natural anthraquinone colorants by EPR and UV/vis spectroscopy. *Dyes and Pigments*, v. 132, p. 79–93, 2016.

MAKOVEC, T. Cisplatin and beyond: Molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy. *Radiology and Oncology*, v. 53, n. 2, p. 148–158, 2019. <https://doi.org/10.2478/raon-2019-0018>

MEDEIROS, I. P. DE S. Estudo do Potencial Antitumoral de Alguns Complexos de Pt(II), Cu(II) e Ga(III). 2011. Universidade Federal de Minas Gerais, 2011. Disponível em: <UFMG / ICEX / DQ.856a DQ 492a>.

Melnikov PP, Efremov VA, Stepanov AK, Komissarova LN, Romanova TS. Gallium phosphates. *J Inorg Chem.* 1986; 21:46-50.

MENDES, I. C. et al. Gallium(III) complexes of 2 pyridineformamide thiosemicarbazones: cytotoxic activity against malignant glioblastoma. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 44, p. 1870–1877, 2009.

METZLER-NOLTE, Niels. (2001): “Labeling of Biomolecules for Medicinal Applications – Bioorganometallic Chemistry at Its Best”. *Angew Chem. Int. Ed.* v.40, Riverport Lane, p.1040-1048.

MONGE, A.; CHORGHADÉ, M.; ERHARDT, P.W.; GANELLIN, C.R.; KOGA, N.; LINDBERG, P.; PERUN, T.J.; TOPLISS, J.G.; TRIVEDI, B.K.; WERMUTH, C.G. Medicinal Chemistry in the development of societies. *Eur. J. Med. Chem.* v.35, p.1121-1125, 2000.

MORI, H.; SUGIE, S.; NIWA, K.; YOSHIMI, N.; TANAKA, T.; HIRONO, I. Carcinogenicity of chrysazin in large intestine and liver of mice. *Japanese Journal of Cancer Research*, v. 77, p. 871–876, 1986.

MORIGUCHI, T. et al. Elucidation of adsorption mechanism of bone-staining agent alizarin red S on hydroxyapatite by FT-IR microspectroscopy. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 260, n. 1, p. 19–25, abr. 2003.

MUELLER, S. O.; LUTZ, W. K.; STOPPER, H. Factors affecting the genotoxic potency ranking of natural anthraquinones in mammalian cell culture systems. *Mutation Research*, v. 414, p. 125, 1998.

MUELLER, S. O.; SCHMITT, M.; DEKANT, W.; STOPPER, H.; SCHLATTER, J.; SCHREIER, P.; LUTZ, W. K. Occurrence of emodin, chrysophanol and physcion in vegetables, herbs and liquors. Genotoxicity and anti-genotoxicity of the anthraquinones and of the whole plants. *Food and Chemical Toxicology*, v. 37, p. 481, 1999.

MUELLER, S. O.; STOPPER, H. Characterization of the genotoxicity of anthraquinones in mammalian cells. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, v. 1428, n. 2–3, p. 406–414, 1999.

MUELLER, S. O.; STOPPER, H. Characterization of the genotoxicity of anthraquinones in mammalian cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1428, p. 406, 1999.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Treatment Types. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>. Acesso em: 26 jan. 2021.

NIKOLAOU, S.; SILVA, C. Considerações Sobre Textos Que Tratam Do Desenvolvimento De Metalofármacos De Rutênio. *Química Nova*, v. 41, n. 7, p. 833–838, 2018. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170228>

ORGIV, Chris.; ABRAMS, Michael. (1999): “Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction”. *Chem. Rev.* v. 99, Colorado, p.2201-2203.

OUN, R.; MOUSSA, Y. E.; WHEATE, N. J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists. *Dalton Transactions*, v. 47, n. 19, p. 6645–6653, 2018. <https://doi.org/10.1039/C8DT00838H>

PATRICK, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 4a ed. New York: Oxford University Press, 2009.

PEREIRA, E.; FIALLO, M. M. L.; GARNIER-SUILLEROT, A.; KISS, T.; KOZŁOWSKI, H. Impact of aluminium ions on adriamycin-type ligands. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, n. 3, p. 455–459, 1993.

REAGAN, P.; PANI, A.; ROSNER, M. H. Approach to Diagnosis and Treatment of Hypercalcemia in a Patient With Malignancy. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 63, n. 1, p. 141-147, 2014.

REEDIJK, J. New clues for platinum antitumor chemistry: Kinetically controlled metal binding to DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 100, n. 7, p. 3611-3616, 2003.

ROSENBERG, BARNETT; VANCAMP, LORETTA; TROSKO, JAMES; MOUSOUR, V. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. *Group*, v. 222, p. 385–386, 1969.

SANTINI, C.; PELLEI, M.; GANDIN, V.; PORCHIA, M.; TISATO, F.; MARZANO, C.; Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents. *Chemical Reviews*, v. 114, n. 1, p. 815–862, jan. 2014.

SILVA, P. P.; GUERRA, W.; SILVEIRA, J. N.; FERREIRA, A. M. C.; BORTOLOTTI, T.; FISCHER, F. L.; 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*, n. 50, p. 6414–6424, 2011.

SOUZA, Í. P. Estudo do potencial antitumoral de alguns complexos de Pt(II), Cu(II) e Ga(III). 2011. Tese (Mestrado) Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

SOUZA, Í. P. et al. Antitumor copper(II) complexes with hydroxyanthraquinones and N,N-heterocyclic ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 241, p. 112121, abr. 2023.

SOUZA, Í. P. Síntese e caracterização de complexos de cobre, gálio e nióbio, estudos de suas citotoxicidades, e interação com alvos celulares. 2018. 184p. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

STOCHEL, Grazyna; WANAT, Alicja; KULIS, Ewa; STASICKA, Zofia. (1998): “Light and metal complexes in medicine”, *Coord. Chem. Rev*, v.171, Toronto, p. 203-217.

SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer Journal for Clinicians*, Hoboken, v. 71, n. 3, p. 209-249, Feb. 2021. DOI 10.3322/caac.21660.

SWANBECK, G. Interaction between deoxyribonucleic acid and some anthracene and anthraquinone derivatives. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 123, p. 630–633, 1966.
TRUDU, F.; AMATO, F.; VANHARA, P.; PIVETTA, T.; PENA-MENDEZ, E. M.; HAVEL, J. Coordination compounds in cancer: Past, present and perspectives. *Journal of Applied Biomedicine*, v. 3, p. 79–103, 2015.

VALIAHDIA, S. M. et al. The gallium complex KP46 exerts strong activity against primary explanted melanoma cells and induces apoptosis in melanoma cell lines *Melanoma Research*, v. 19, p. 283-293, 2009.

VAN GORKOM, B. A.; DE VRIES, E. G.; KARRENBELD, A.; KLEIBEUKER, J. H. Review article: Anthranoid laxatives and their potential carcinogenic effects. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 13, p. 443–452, 1999.

VERANI, C. N. Metal complexes as inhibitors of the 26S proteasome in tumor cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 106, n. 1, p. 59–67, 2012.

WILLIAMS, K. J. The introduction of “chemotherapy” using arsphenamine - The first magic bullet. *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 102, n. 8, p. 343–348, 2009.
<https://doi.org/10.1258/jrsm.2009.09k036>

YEH, F. T.; WU, C. H.; LEE, H. Z. Signaling pathway for aloe-emodin-induced apoptosis in human H460 lung nonsmall carcinoma cell. *International Journal of Cancer*, v. 106, p. 26–33, 2003.

ZAKI, M.; ARJMAND, F.; TABASSUM, S. Current and future potential of metallo drugs: Revisiting DNA-binding of metal containing molecules and their diverse mechanism of action. *Inorganica Chimica Acta*, v. 444, p. 1–22, 2016.

ZHANG, L.; CHANG, C. J.; BACUS, S. S.; HUNG, M. C. Suppressed transformation and induced differentiation of HER2/neu-overexpressing breast cancer cells by emodin. *Cancer Research*, v. 55, p. 3890, 1995.

ZHANG, P.; SADLER, P. J. Redox-Active Metal Complexes for Anticancer Therapy. *European Journal of Inorganic Chemistry*, v. 2017, n. 12, p. 1541–1548, 2017.
<https://doi.org/10.1002/ejic.201600908>