

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE QUÍMICA
LICENCIATURA EM QUÍMICA**

FLÁVIA DEDUCH

**ESTUDO DE SÍNTESE, COORDENAÇÃO E PROPRIEDADE
ANTITUMORAL DE COMPLEXOS DE NÍQUEL(II) E LIGANTE
OXALATO**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

LONDRINA

2018

FLÁVIA DEDUCH

**ESTUDO DE SÍNTESE, COORDENAÇÃO E PROPRIEDADE
ANTITUMORAL DE COMPLEXOS DE NÍQUEL(II) E LIGANTE
OXALATO**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2 de Licenciatura em Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, câmpus Londrina, como requisito parcial para obtenção do título de Licenciada em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Stevanato.

LONDRINA

2018

FOLHA DE APROVAÇÃO

Flávia Deduch

Banca examinadora:

Profa. Dra. Délia do Carmo Vieira

Prof. Dr. Cristiano Torres Miranda

Profa. Dra. Alessandra Stevanato

Data da defesa: 06 de dezembro de 2018.

Dedico este trabalho à memória de minha
mãe.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao Senhor, meu Deus, conhecedor de todas as coisas, por ter me dado forças durante todo o tempo e por nunca ter me permitido pensar em desistir diante das dificuldades encontradas.

Agradeço a minha orientadora Profa. Dra. Alessandra Stevanato, pela sabedoria, extrema paciência, atenção e dedicação e por sempre estar disposta a me ajudar nas minhas muitas dúvidas e dificuldades (as quais tive, tanto na parte teórica quanto na parte prática), diante da construção desse trabalho/estudo e pelos muitos ensinamentos.

Ao professor Janksyn por ter ajudado com os espectros de infravermelho.

A minha família pelo apoio e carinho.

Ao meu namorado por ter me ajudado nas tantas dúvidas sobre as normas para escrever esse trabalho e por ter tido muita paciência nas muitas vezes em que deixei de sair de casa para estudar/escrever o trabalho.

Aos meus colegas de sala pelas muitas risadas, descontração e ajuda.

Enfim, a todos os que por algum motivo contribuíram para a realização deste estudo e não estão citados aqui.

DEDUCH, FLÁVIA. **Estudo de síntese, coordenação e propriedade antitumoral de complexos de níquel(II) e ligante oxalato**. 2018. 84 f. Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2, do Curso de Licenciatura em Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, câmpus Londrina, como requisito parcial para obtenção do título de Licenciada em Química - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Londrina, 2018.

RESUMO

Neste estudo realizou-se a otimização de sínteses, tais como: em atmosfera aberta: à temperatura ambiente e sob aquecimento, em refluxo e via micro-ondas nos tempos de: 30 s, 1 min, 2 min e 3 min, para a complexação dos seguintes compostos: $[\text{Ni}(\text{ox})_3]^{4-}$, $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$, $[\text{NiBr}_2(\text{ox})_2]^{4-}$, $[\text{Ni}(\text{ox})_2(\text{SCN})_2]^{4-}$ e $[\text{NiCl}_2(\text{ox})_2]^{4-}$. Os compostos complexados foram identificados pela espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho. Inferiu-se a coordenação dos complexos de níquel(II) coordenados à ligantes oxalatos de maneira quelante, ligantes azida coordenados distintamente, sendo-se que para as sínteses realizadas à temperatura ambiente e sob aquecimento, o átomo de nitrogênio coordenou-se de forma terminal (N-terminal) e para as sínteses realizadas sob refluxo e via micro-ondas, a coordenação ocorreu em ponte, via um átomo de nitrogênio. Para o ligante tiocianato a coordenação se deu via um átomo de nitrogênio de forma N-terminal e o ligante oxalato coordenou-se de maneira quelante, o que sugere-se compostos de geometria octaédrica. A verificação de propriedades antitumorais dos mesmos diante de linhagens de células de fibroblastos pulmonares humanos normais (MRC-5) e de adenocarcinoma pulmonar humano (A549) e a citotoxicidade foi verificada fluorometricamente pelo ensaio de redução de resazurina. Os ensaios sinalizaram para uma citotoxicidade inferior dos complexos quando comparados à substância referência. Sendo assim, foi possível concluir que as sínteses propostas foram obtidas com sucesso, em especial às sínteses realizadas via micro-ondas, pois permitiu a obtenção dos complexos em um intervalo de tempo inferior às demais e diante dos dados biológicos obtidos, notou-se que os compostos obtidos são promissores como potenciais agentes antitumorais.

Palavras-chave: Níquel(II). Síntese via micro-ondas. Oxalato. Metalodrogas. Rotas sintéticas.

DEDUCH, Flávia. **Study of synthesis, coordination and antitumor property of nickel(II) complexes and oxalate ligand.** 2018. 84 p. Work of Course Conclusion (Graduation in Chemistry program) - Federal Technology University - Paraná. Londrina, 2018.

ABSTRACT

In this study the optimization of syntheses was carried out, such as: in open atmosphere: at room temperature and under heating, at reflux and by microwaves at the times of: 30 s, 1 min, 2 min and 3 min, for the complexation of the following compounds: $[\text{Ni}(\text{ox})_3]^{4-}$, $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$, $[\text{NiBr}_2(\text{ox})_2]^{4-}$, $[\text{Ni}(\text{ox})_2(\text{SCN})_2]^{4-}$ and $[\text{NiCl}_2(\text{ox})_2]^{4-}$. The complexed compounds were identified by the vibrational absorption spectroscopy in the infrared region. It was inferred that the coordination of the nickel(II) complexes was coordinated to the oxalate binders in a chelating way, distinctly coordinated azide binders, and for the syntheses carried out at ambient temperature and under heating, the nitrogen atom was coordinated in a terminal manner (N-terminal) and for the syntheses performed under reflux and by microwaves, the coordination occurred in a bridge by a nitrogen atom. For the thiocyanate ligand the coordination was by an N-terminal nitrogen atom and the oxalate ligand was coordinated in a chelating way, which suggests compounds of octahedral geometry. The verification of antitumor properties of the same against normal human pulmonary fibroblast (MRC-5) and human lung adenocarcinoma (A549) cell lines and cytotoxicity was verified fluorometrically by the resazurin reduction assay. The tests indicated lower cytotoxicity of the complexes when compared to the reference substance. Thus, it was possible to conclude that the proposed syntheses were successfully obtained, especially to the syntheses performed by microwave, since it allowed to obtain the complexes in a lesser period of time than the others and in front of the biological data obtained, it was noticed that the compounds obtained are promising as potential antitumor agents.

Keywords: Nickel(II). Synthesis via microwave. Oxalate. Metallodrugs. Synthetic routes.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Procedência dos reagentes e solventes utilizados.....	46
Tabela 2 - Principais modos vibracionais observados nos espectros de absorção na região do infravermelho apresentados na Figura 29: cloreto de níquel(II) (1), oxalato livre (2), N_3^- livre (3), $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (4), síntese sob aquecimento (5), sob refluxo (6), em micro-ondas: 30 s (7), 1 min (8), 2 min (9) e 3 min (10).....	57
Tabela 3 - Principais Principais modos vibracionais observados nos espectros de absorção na região do infravermelho apresentados na Figura 30: cloreto de níquel(II) (1), oxalato livre (2), Br^- livre (3), $[\text{NiBr}_2(\text{ox})_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (4), síntese sob aquecimento (5), sob refluxo (6), em micro-ondas: 30 s (7), 1 min (8), 2 min (9) e 3 min (10).....	60
Tabela 4 - Principais modos vibracionais observados nos espectros de absorção na região do infravermelho apresentados na Figura 31: cloreto de níquel(II) (1), oxalato livre (2), SCN^- livre (3), $[\text{Ni}(\text{ox})_2(\text{SCN})_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (4), síntese sob aquecimento (5), sob refluxo (6), em micro-ondas: 30 s (7), 1 min (8), 2 min (9) e 3 min (10).....	63
Tabela 5 - Principais modos vibracionais observados nos espectros de absorção na região do infravermelho apresentados na Figura 32: cloreto de níquel(II) (1), oxalato livre (2), Cl^- livre (3), $[\text{NiCl}_2(\text{ox})_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (4), síntese sob aquecimento (5), sob refluxo (6), em micro-ondas: 30 s (7), 1 min (8), 2 min (9) e 3 min (10).....	66
Tabela 6 - Concentrações médias de Índice de Citotoxicidade (IC_{50}), em $\mu\text{g mL}^{-1}$, para os compostos $[\text{Ni}(\text{ox})_3]^{4-}$ (C1), $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$ (C2), além dos ligantes azida de sódio (C3), oxalato de potássio (C4) e o controle positivo (CP) para a linhagem celular MRC-5; linhagem celular de fibroblastos de pulmão humano (ATCC, CCL-171) pela técnica do MABA (Microplate Alamar Blue Assay), em DMSO.....	67
Tabela 7 - Concentrações médias de Índice de Citotoxicidade (IC_{50}), em $\mu\text{g mL}^{-1}$, para os compostos $[\text{Ni}(\text{ox})_3]^{4-}$ (C1), $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$ (C2), além dos ligantes azida de sódio (C3), oxalato de potássio (C4) e o controle positivo (CP) para a linhagem celular A549; linha celular epitelial do adenocarcinoma do pulmão humano (ATCC, CCL-185), pela técnica do MABA (Microplate Alamar Blue Assay), em DMSO.....	68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Topologias de alguns polímeros de coordenação.....	22
Figura 2 - A rede supramolecular 2D de $[\text{Ni}(\text{3,3}'\text{-bpyda})(\text{H}_2\text{O})_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$	24
Figura 3 - Alguns modos de coordenação dos ânions dicarboxilatos.....	25
Figura 4 - Estrutura de composto de oxalato de níquel(II)	26
Figura 5 - Modos de coordenação mais comuns da azida (N_3^-).....	27
Figura 6 - Modos de coordenação mais comuns do tiocianato (SCN^-).	27
Figura 7 - Ligação em ponte dos ligantes SCN, conectadas através de interações S ... S, em um complexo de níquel(II).....	27
Figura 8 - Níquel ativando urease.	29
Figura 9 - Complexo de ligação G-quadruplex (ligação seletiva) (1) Mostra a alta afinidade e excelente seletividade para o (2) DNA telomérico.	30
Figura 10 – Estrutura da tiossemicarbazona à base de 1,2-naftoquinona (Ni-NQTS).	31
Figura 11 - Estrutura do complexo antitumoral baseado em Ni(II) semicarbazonas.	31
Figura 12 - Complexo $[\text{Ni}(\text{Sal-tsc})(\text{PPh}_3)]$	32
Figura 13 - Representação do complexo de arsênio denominado Salvarsan.	33
Figura 14 - Representação estrutural do composto <i>cis</i> -di(amin)dicloridoplatina(II), conhecido como cisplatina.	33
Figura 15 - Esquema da substituição de ligantes cloridos por nucleófilos formando complexo carregado positivamente.	34
Figura 16 - Esquema da formação de aduto da cisplatina com o DNA.	34
Figura 17 - Esquema de como ocorre a reação entre o oxigênio da guanina e NH_3 da cisplatina.	35
Figura 18 - Representação estrutural da carboplatina - composto <i>cis</i> -di(amin)[1,1'-ciclobutanodicarboxilato]platina(II)	36
Figura 19 - Representação estrutural da oxaliplatina - compostos <i>cis</i> -di(amin)[1,1'-ciclobutanodicarboxilato]platina(II).	36
Figura 20 - Representação estrutural de: a) Nedaplatina e b) Lobaplatina.	37
Figura 21 - Estimativa dos 10 tipos de câncer mais incidentes em homens e mulheres, conforme a distribuição proporcional para 2018.	38
Figura 22 – Representação do espectro eletromagnético.....	40
Figura 23 - Tipos de aquecimento: a) aquecimento convencional; b) aquecimento via micro-ondas.....	42
Figura 24 - Modos de rotações e vibrações molecular.....	44
Figura 25 - Representação do sal de tetrazólio (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-5-difeniltetrazólio) quando sofre metabolização pelas proteinases mitocondriais das células vivas formando cristais de formazana.	45
Figura 26 - Processo de síntese em refluxo do composto $[\text{Ni}(\text{ox})_3]^{4-}$	47
Figura 27 - Processo de síntese em refluxo do composto $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$	49
Figura 28 - Imagem do micro-ondas usado para a realização das sínteses.	50
Figura 29 - Placa de cultura de 96 cavidades utilizada nos ensaios biológicos.	53

- Figura 30 - Espectros vibracionais na região do infravermelho de: cloreto de níquel(II) (1), oxalato (2), N_3^- (3), $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (4), síntese sob aquecimento (5), sob refluxo (6), em micro-ondas: 30 s (7), 1 min (8), 2 min (9) e 3 min (10), obtidos em pastilhas de KBr, com resolução de 4cm^{-1}56
- Figura 31 - Espectros vibracionais na região do infravermelho de: cloreto de níquel(II) (1), oxalato (2), Br^- (3), $[\text{NiBr}_2(\text{ox})_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (4), síntese sob aquecimento (5), sob refluxo (6), em micro-ondas: 30 s (7), 1 min (8), 2 min (9) e 3 min (10), obtidos em pastilhas de KBr, com resolução de 4cm^{-1}59
- Figura 32 - Espectros vibracionais na região do infravermelho de: cloreto de níquel(II) (1), oxalato (2), N_3^- (3), $[\text{Ni}(\text{ox})_2(\text{SCN})_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (4), síntese sob aquecimento (5), sob refluxo (6), em micro-ondas: 30 s (7), 1 min (8), 2 min (9) e 3 min (10), obtidos em pastilhas de KBr, com resolução de 4cm^{-1}62
- Figura 33 - Espectros vibracionais na região do infravermelho de: cloreto de níquel(II) (1), oxalato (2), Cl^- (3), $[\text{NiCl}_2(\text{ox})_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (4), síntese sob aquecimento (5), sob refluxo (6), em micro-ondas: 30 s (7), 1 min (8), 2 min (9) e 3 min (10), obtidos em pastilhas de kbr, com resolução de 4cm^{-1}65
- Figura 34 - Ensaio de citotoxicidade em células MCR5 e A549. Porcentagem de células mortas. Os dados referem-se às médias de 3 experimentos independentes (Média \pm Erro Padrão).....68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CRC	Cancer Research Center
CTCA	Cancer Treatment Centers of America
DSC	Differential Scanning Calorimetry (Calorimetria Exploratória Diferencial)
IARC	International Agency for Research on Cancer
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
MS	Ministério da Saúde
PBS	Tampão salino fosfato
MTT	Sal brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,4-difeniltetrazolio
RPMI 1640-C	Meio de cultura RPMI (mistura de sais enriquecidos com aminoácidos, vitaminas e outros componentes essenciais para o crescimento celular.
RPMI-C	Meio de cultura RPMI completo (meio RPMI – 1640 suplementado com estreptomicina, penicilina, β-mercaptoetanol e soro fetal bovino 5%).
IC ₅₀	Índice de citotoxicidade 50 %
MRC-5	Linhagem de células de fibroblastos pulmonares humanos normais.
A549	Linhagem de células de adenocarcinoma pulmonar humano

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3 JUSTIFICATIVA	18
4 REFERENCIAL TEÓRICO	20
4.1 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO NÍQUEL	20
4.2 A QUÍMICA DE COORDENAÇÃO DO NÍQUEL(II).....	20
4.3 A IMPORTÂNCIA DOS LIGANTES NA QUÍMICA DE COORDENAÇÃO	23
4.3.1 Ligantes Dicarboxilatos.....	23
4.3.1.1 Ligante oxalato.....	25
4.3.2 Pseudo-haletos: Azida e Tiocianato.....	26
4.4 PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DO NÍQUEL.....	28
4.4.1 Eficiência e potencial dos complexos de níquel(II)	29
4.5 QUÍMICA BIOINORGÂNICA MEDICINAL	32
4.5.1 Análogos da cisplatina – drogas de 2 ^a e 3 ^a gerações	35
4.6 CÂNCER.....	37
4.7 SÍNTESES	39
4.7.1 Síntese via micro-ondas	40
4.8 TÉCNICAS.....	42
4.8.1 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)	42
4.8.2 Propriedade biológica	44
4.8.2.1 Determinação da Viabilidade Celular pela Técnica do MTT (Mossman, 1983).....	44
5 PARTE EXPERIMENTAL	46
5.1 SOLVENTES E REAGENTES	46
5.2 METODOLOGIA	46
5.2.1 Síntese do níquel(II) com ligante oxalato:	46
5.2.2 Síntese do níquel(II) com ligante oxalato e espécies aniônicas (azida, bromido, tiocianato e clorido):	47
5.3 OTIMIZAÇÃO DAS SÍNTESES.....	48
5.3.1 Síntese em atmosfera aberta.....	48
5.3.2 Síntese em Refluxo.....	49
5.3.3 Síntese via micro-ondas	49
5.4 TÉCNICAS.....	50
5.4.1 Espectroscopia Vibracional de Absorção na Região do Infravermelho.....	50
5.4.2 Medidas de Temperatura de Fusão ou Decomposição	51

5.4.3 Análise Biológica.....	51
6 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	54
6.1 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO.....	54
6.1.1 Complexo $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$	54
6.1.2 Completo $[\text{NiBr}_2(\text{ox})_2]^{4-}$	57
6.1.3 Complexo $[\text{Ni}(\text{ox})_2(\text{SCN})_2]^{4-}$	60
6.1.4 Complexo $[\text{NiCl}_2(\text{ox})_2]^{4-}$	63
6.2 PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DOS COMPLEXOS	66
6.2.1 Aplicação dos complexos níquel(ii) e seus ligantes em ensaios biológicos para verificação de seu potencial como agente antitumoral.....	67
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
REFERÊNCIAS.....	72

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um distúrbio no qual as células aumentam de forma anormal ao sofrerem alterações genéticas, passando então a invadir outros tecidos além de deixarem de apresentar suas funções originais (FENECH, 2002, apud FERNANDES, 2016).

De acordo com o Instituto do Câncer (INCA, 2018), no mundo 7,6 milhões de pessoas (por ano) vem a óbito vítimas do câncer e 12,7 milhões de pessoas (por ano) são diagnosticadas com essa enfermidade. Apresentando uma estimativa para 2030 de aproximadamente 26 milhões de novos casos e 17 milhões de óbitos, com maiores índices em países em desenvolvimento.

Atualmente a terapêutica do câncer se dá por: cirurgia, radioterapia e quimioterapia (GRAMINHA, 2010, p. 25). Dando destaque a quimioterapia por ser um tratamento mais usado de acordo com o Hospital do Câncer de Barretos (2018), que consiste na aplicação de compostos químicos denominados quimioterápicos (HEMOMED, 2018).

Os quimioterápicos existentes atualmente para uso clínico são a cisplatina e seus derivados (NEVES; VARGAS, 2011, apud ALMEIDA et al, 2014). O inconveniente do tratamento a base de platina são os diversos efeitos colaterais que acabam limitando a quantidade de metalodroga a ser administrada no paciente (WHEATE, et al. 2010, apud LOPES, 2015, p. 19).

Devido aos sintomas toxicológicos, resistência inerente ou resistência obtida e a circunstância de alguns tipos de cânceres não apresentarem sensibilidade aos quimioterápicos de platina e seus derivados como a carboplatina e oxaliplatina, desencadeou-se estudos na busca de novas drogas. Essas drogas precisam apresentar toxicidade reduzida e potencial citotóxico parecido ou superior aos derivados de platina (UIVAROSI, OLAR e BADEA, 2016, p. 2).

O êxito de fármacos de cisplatina vem inspirando estudos antitumorais baseados em complexos metálicos (GUO; SADLER, 2000, p.186), uma vez que compostos inorgânicos medicinais podem apresentar em suas composições diversos metais que participam de funções do sistema biológico do ser vivo, como exemplo, complexos de ferro empregados no tratamento da anemia e os elementos não essenciais e tóxicos, tais como a Pt usada no tratamento do câncer e

os compostos complexados com tecnécio e gadolínio, usados como instrumentos de investigação (ROAT-MALONE, 2007, p. 265).

Conforme, Barry e Sadler (2013), atualmente, muitos ensaios clínicos direcionados para terapias e diagnósticos abrangem compostos metálicos, agentes quelantes de metais (inibidores da metaloenzima), como demais agentes que intervêm nas vias metabólicas dos metais. E assim, destacando-se algumas áreas de interesse clínico, como: terapêutica anticancerígena baseada em metais, agentes de terapia fotodinâmica, radiofármacos de diagnóstico, radiofármacos terapêuticos e agentes de contraste.

O uso medicinal de complexos metálicos é conhecido desde a antiguidade. No entanto, obteve enfoque maior com estudos realizados por Paul Ehrlich em 1909 em que administrou compostos químicos de arsênio no tratamento da sífilis (FARIAS, 2009, p. 394).

A química inorgânica medicinal que identificamos na atualidade foi promovida pelas descobertas de Francis Dwyer (entre 1950 e 1960) que obteve compostos polipiridínicos de rutênio com propriedades bacteriostáticas e anticancerígenas (DWYER et al 1965), e mais tarde consolidada com a descoberta realizada por Rosenberg, que acidentalmente encontrou propriedades antitumorais do complexo de platina, complexo este que ficou marcado na história por seu sucesso na quimioterapia do câncer (ROSENBERG, 1967; ROSENBERG, 1969), usado clinicamente no mundo todo (GUO; SADLER, 2000, p.187).

Rafique et al (2010) evidencia o avanço expressivo na terapia de inúmeras patologias humanas tratadas com complexos de metais de transição, as quais destacam-se em várias pesquisas ao longo dos tempos.

A versatilidade na produção de fármacos baseados em metais é devido as propriedades que são características dos metais de transição e dos ligantes. Os centros metálicos apresentam diferentes estados de oxidação, diferentes formas geométricas e particularidades cinéticas e termodinâmicas (RODRIK-OUTMEZGUINE, et al, 2016).

Segundo Ming (2003), diversos complexos que desempenham atividades no sistema biológico podem apresentar diferentes habilidades farmacológica e toxicológica ao se coordenarem a metais como: Ni, Cu, Zn, Co ou Mn, pois possuem pequena massa molecular (LAWRANCE, 2010).

Neste estudo foi usado o íon níquel (Ni^{2+}), uma vez que muitos complexos de níquel(II) foram produzidos e testados seus possíveis potenciais anticancerígenos (KRISHNAMOORTHY et al, 2012; WANG et al, 2017; KIRUBAVATHY et al, 2016 apud MADHA e RAMALAKSHMI, 2017).

O níquel contribui significativamente em determinados processos biológicos, tais como: cofator de proteínas, aminoácidos, albuminas, transporte de oxigênio e estimulante do metabolismo (GUO et al, 2015). Possui química de coordenação abundante (ADHIKARY et al., 2013), além de apresentar caráter menos tóxico e quando coordenado à ligantes pode diminuir ainda mais a sua toxicidade (SELVAGANAPATHY; RAMAN, 2016).

Devido a estas características, o níquel apresenta-se como promissora opção de íon metálico para a síntese de metalofármacos (BANERJEE, BISWAS e CHOUDHURI, 2017), pois existem dados que indicam que complexos de níquel são capazes de se ligar ao DNA, além de impedir a função vital de proteínas e da telomerase *in vitro* (REED et al, 2006, apud BANERJEE, BISWAS e CHOUDHURI, 2017).

Conforme Selvaganapathy e Raman (2016), a possibilidade de se obter uma droga de baixo custo e com menor toxicidade é maior quando o fármaco possui um ambiente análogo ao encontrado nas funções executadas dentro do corpo humano. Portanto, um dos ligantes usados neste trabalho foi o oxalato, uma vez que pode ser encontrado em células sanguíneas do homem (LANE et al, 2000; BOONLA et al, 2013; REGINATO, KURNIK, 1989, apud HU et al, 2015).

O íon oxalato faz ligação em ponte com uma diversidade de íons metálicos (LÓPEZ-BANET et al, 2015) e também forma complexos quelantes (COTTON, 1988, p. 486). A complexação em ponte do oxalato de níquel (II) vem se destacando em diversas pesquisas devido à suas propriedades de magnetismo estrutural (GATTESCHI et al 1991; VERDAGUER, 1991; KHAN, 1993; apud MUGA et al 2002, p. 2632).

Por fim, este trabalho teve como objetivo sintetizar compostos de coordenação contendo níquel(II) e ligante oxalato com o intuito de verificar sua possível propriedade anticancerígena.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Síntese e estudo da coordenação de complexos de níquel(II) com ligante oxalato.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

I. Verificar as coordenações dos complexos de níquel(II) e oxalato quando complexados aos ligantes: azida, bromido, clorido e tiocianato;

II. Verificar as coordenações dos mesmos quando comparadas as sínteses em atmosfera aberta, sob refluxo e síntese assistida por micro-ondas;

III. Analisar os complexos sintetizados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho;

IV. Verificar a pureza dos complexos sintetizados através de medidas de ponto de fusão;

V. Verificar a potencialidade biológica dos níquel-complexos como possíveis metalofármacos em estudo de viabilidade celular para as linhagens de células MRC-5 (linhagem celular de fibroblastos de pulmão humano (ATCC, CCL-171)) e A549 (linhagem celular epitelial do adenocarcinoma do pulmão humano (ATCC, CCL-185)).

3 JUSTIFICATIVA

Diante das estatísticas de incidência do aumento de casos de câncer no Brasil e no mundo (INCA, 2018), pesquisas sobre a cura ou atenuação no avanço da doença estão em constante desenvolvimento (CANCER RESEARCH INSTITUTE, 2018; NDAGI, MHLONGO, SOLIMAN, 2017).

Os possíveis tratamentos existentes para o câncer são: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, destacando-se a quimioterapia como um dos tratamentos mais utilizados (BARRETOS, 2018).

Um dos fármacos mais usados mundialmente é a cisplatina, devido ao seu potencial contra câncer de pulmão, ovário, testículo e pescoço, no entanto, apresenta efeitos tóxicos (WHEATE et al, 2010 apud SPRECKELMEYER; ORVIG; CASINI, 2014) como: náuseas, vômitos, nefrotoxicidade, entre outros (STROHFELDT, 2015).

Sendo assim, na busca por novos fármacos que apresentem maior eficiência e tenham os efeitos colaterais amenizados (WANG e GUO, 2013), outros centros metálicos, além da platina, estão em síntese para a formação de novos complexos de metalodrogas (BARRY e SADLER, 2013).

Desta forma, o níquel por ser um metal pertencente à mesma família da platina (GIELEN; TIEKINK, 2005), pode apresentar similaridades em termos de propriedades físicas e químicas (POWELL, 1960).

A síntese de complexos de níquel(II) pode ser um promissor metalofármaco na busca de uma resposta eficiente para a regressão ou mesmo o término das células tumorais, além de uma possibilidade de amenização dos efeitos colaterais acarretados pela quimioterapia (BANERJEE; BISWAS; CHOUDHURI, 2017), uma vez que o níquel é um co-fator de enzimas em diversos processos metabólicos NIEMINEN, T. M. et al., 2007).

Enfim, partindo-se do princípio que o complexo de cisplatina foi descoberto por acaso (ROSENBERG, 1967) e que os compostos medicinais que apresentam metais são continuamente concebidos dentro das instituições acadêmicas (MJOS; ORVIG, 2014), torna-se viável o estudo utilizando como centro metálico o níquel(II), pois é encontrado no DNA e RNA do corpo humano (PETZOLD; AL-HASHIMI, 2011, apud KUMAR; TRIVEDI, 2016), além de ser necessário para o funcionamento do

organismo em concentrações de 25 a 35 $\mu\text{g dia}^{-1}$ ou 500 $\mu\text{g kg}^{-1}$ de níquel (ANKE et al, 1984 apud BANERJEE; BISWAS; CHOUDURI, 2017, p. 1225).

Segundo Wilfred (2012) apud Kumar e Trivedi (2016, p. 720), o níquel apresenta benefícios sobre a força óssea, apresenta participação no processo de captação do ferro e ajuda no metabolismo da adrenalina, além de poder “ajudar na produção de prolactina e, portanto, estar envolvido na produção de leite materno” e também “estimular certas enzimas relacionadas à quebra ou utilização de glicose.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO NÍQUEL

O níquel é um metal de transição de cor branco-prateado, que possui número atômico (z) 28 u., pertencente ao grupo 10 da tabela periódica com configuração eletrônica igual a $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^8 4s^2$ (NIEMINEN, T. M. et al., 2007, p. 2). Apresenta-se no estado físico como sólido a temperatura de 298 K, possui densidade igual a $8,908 \text{ g/cm}^3$, ponto de fusão de 1728 K e ponto de ebulição de 3186 K (GOVINDHARAJAN, B. et al., 2014, p. 349).

Caracteriza-se por ser dúctil, maleável e conduzir eletricidade, podendo ser encontrado em meteoritos e minerais (RUPPENTHAL, 2013, p. 46). Apresenta aplicações na produção de aços inoxidáveis de outras ligas resistentes à corrosão, na produção de tubulações, é componente de ligas de resistências elétricas, catalisador, proteção anticorrosiva em peças de aço e também é usado para fazer moedas, baterias, entre outros (UEP, 2018).

O estado de oxidação mais estável do níquel é Ni^{2+} , porém ele pode ser encontrado como Ni^{3+} ou Ni^{4+} (SHRIVER; ATKINS, 2008). Apresenta insolubilidade em água quente ou fria, quando na forma de sulfetos, subsulfetos e óxidos, entretanto é solúvel quando diluído em ácido nítrico e ácido sulfúrico. Sua solubilidade em água ocorre quando encontrado na forma de cloretos, nitratos, sulfatos e hidróxidos (AZEVEDO; CHASIN, 2003, apud GONZALEZ, 2016, p. 1-3).

4.2 A QUÍMICA DE COORDENAÇÃO DO NÍQUEL(II)

Segundo Cotton (1988, p. 794), a química de coordenação do níquel(II) é muito abundante, podendo constituir complexos com variados números de coordenação, nas principais geometrias: octaédrica, quadrada-piramidal, tetraédrica, quadrado-planar e trigonal-bipiramidal. Além, de disponibilizar abundantes estereoquímicas com diversos ligantes (MARUSAK; DOAN; CUMMINGS, 2007).

No estado de oxidação 2+ (LEE, 1999, p. 408), é denominado íon níqueloso, possui configuração eletrônica d^8 (RUSSELL, 1994, p. 1154). O íon Ni^{2+} pode formar complexos catiônicos, aniônicos ou neutros, que podem ser de geometrias tetraédrica, como: $[\text{NiCl}_4]^{2-}$ e $[\text{NiBr}_4]^{2-}$, quadrado-planar, tais como: $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{2-}$,

[Ni(Hdmg)₂] (H₂dmg = dimetilglioxima) e octaédrica – [Ni(OH₂)₆]²⁺; [Ni(NH₃)₆]²⁺; [Ni(bpy)₃]²⁺; [Ni(en)₃]²⁺; [Ni(NCS-N)₆]⁴⁻ e [NiF₆]⁴⁻ (HOUSECROFT; SHARPE, 2013, p. 111).

O desempenho de complexos de Ni(II) foi constatado em 1939 pelo químico inorgânico Lifschitz e companheiros de trabalho (MARUSAK; DOAN; CUMMINGS, 2007).

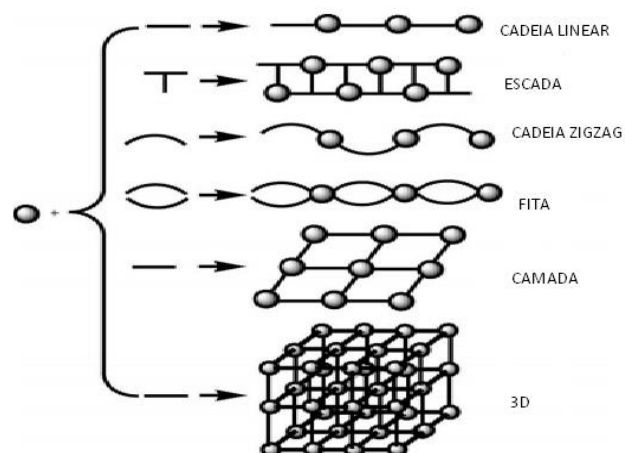
Conforme, Shriver e Atkins (2008, p. 241), um complexo é constituído de um átomo ou íon central (ácido de Lewis, receptor de elétrons) rodeado por vários ligantes (base de Lewis, doador de par de elétron), sendo o ligante um íon ou uma molécula, podendo existir independentemente.

Os compostos de coordenação são encontrados na maioria dos processos químicos relacionados a espécies inorgânicas que estejam em temperatura não muito elevadas. Sendo assim, são encontrados em processos do metabolismo celular, em processos industriais, entre outros (FARIAS, 2009, p. 21).

Alguns dos compostos de coordenação com metais de transição são paramagnéticos e podem apresentar coloração, enquanto compostos com elementos representativos são diamagnéticos e de cor branca, com exceção se possuir ligantes coloridos. Sendo essa classe de substâncias um dos meios que permitiram a formulação de teorias que explicassem a constituição de muitas propriedades físicas e químicas sobre as substâncias que a constituem, bem como possibilitou que as sínteses de novos compostos fossem idealizadas antes de serem sintetizados (FARIAS, 2009, p. 21).

O polímero de coordenação se constitui em uma família (rede) de compostos de coordenação de cadeias (1D), folhas (2D) e estruturas (3D) de blocos de construção que são unidos por ligações coordenadas de metais ligantes (ROBIN, 2006 Apud BORA; DAS, 2011). As redes dos compostos abrangem os centros metálicos e os ligantes orgânicos, os quais podem estar unidos por tipos de interação como: metal doador coordenado ao átomo ligante, ligações fortes de hidrogênio ou ligações fracas de hidrogênio, empilhamento aromático-aromático π-π e interações C-H...O (DESIRAJU, 2011, apud KHULLAR; GRUPTA; MANDAL, 2014, p. 5705) (Figura 1).

Figura 1 - Topologias de alguns polímeros de coordenação.



Fonte: Ye, Tong e Chen (2005).

Em 1893 Alfred Werner, propôs em sua teoria que a maior parte dos elementos apresentam dois tipos de valências que propendem a serem satisfeitas, sendo a primária relativa ao estado de oxidação e a secundária relativa ao número de coordenação e direcionamento para posições fixas no espaço (FARIAS, 2009, p. 15).

Seguindo essa linha, as espécies de coordenação de compostos que expressam cargas elétricas que podem ser negativas, positivas ou nulas, ou seja, quando apresentarem cargas nulas são chamados de adutos, e quando possuírem carga são os sais de complexos ou complexos (FARIAS, 2009, p.23).

A reação de substituição do ligante é a reação preponderante que pode ocorrer em um complexo. A constante de formação (K_f), expressa a força do ligante sobre as forças da molécula do solvente que também agem como ligante. Se K_f for grande, o ligante que entra faz ligação mais resistente do que o solvente, e se K_f for pequeno, o ligante que entra faz ligação fraca em relação ao solvente, K_f pode ser expresso em logaritmo, devido sua ampla faixa de valores (SHRIVER; ATKINS, p. 513-514).

Compostos de coordenação que apresentam uma organização anelar em volta do átomo central e dos ligantes possuem maior estabilidade devido ao chamado efeito quelato, quando comparados a outros compostos que apresentam número equivalente de ligantes monodentados coordenados (FARIA, 2009, p. 23).

Além disso, o efeito quelato propicia maior estabilidade ao composto de coordenação, pois há um aumento na entropia do sistema, sendo assim, a escolha por ligantes polidentados são favoráveis a coordenação. O efeito quelato é de grande importância prática já que muitos sítios bioquímicos de ligação com metais são ligantes quelantes (SHRIVER; ATKINS, 2008, p. 517). Já os ligantes bidentados são citados na literatura por possuírem com ação biológica, dentre eles estão os grupos dicarboxilatos.

O arranjo do composto metálico ocorre da preferência eletrônica do íon do metal e da propensão espacial do ligante (COOPER; RAWLE, 1990, p. 19). Complexos metálicos que exibem ligantes multidentados, possuem estabilidade superior aos complexos com ligantes monodentados (MARUSAK; DOAN; CUMMINGS, 2007). Sendo assim, a importância do ligante na formação de um composto será apresentada a seguir.

4.3 A IMPORTÂNCIA DOS LIGANTES NA QUÍMICA DE COORDENAÇÃO

O ligante é uma molécula que faz forte ligação com uma espécie central, sendo na química de coordenação “uma molécula ou íon que transporta grupos doadores adequados capazes de se ligar (ou coordenar covalentemente) a um átomo central”. Os ligantes podem ser moléculas orgânicas e íons, como também átomos inorgânicos, moléculas e íons (LAWRANCE, 2010, p. 15).

Os ligantes apresentam influência sobre o átomo metálico central de acordo com o tipo de átomo doador que o ligante possui, exemplo: nitrogênio, oxigênio, enxofre, carbono e esta combinação proporciona diferença na reatividade do composto e em suas propriedades químicas e físicas (LAWRANCE, 2010, p. 15).

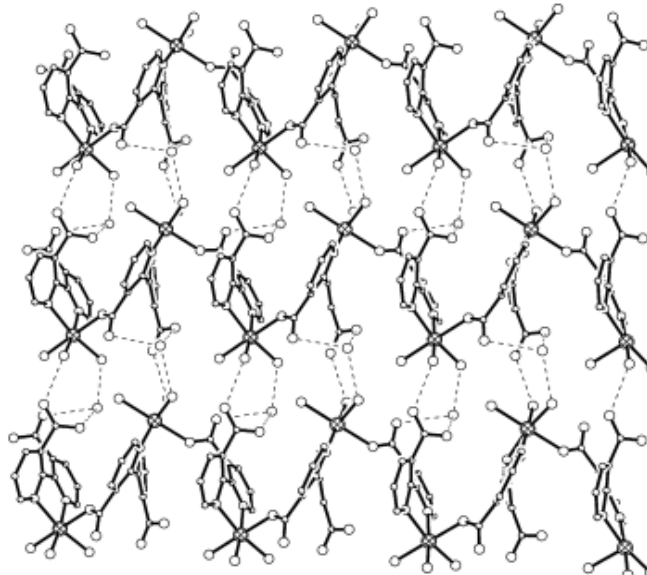
4.3.1 Ligantes Dicarboxilatos

Os policarboxilatos apresentam vários modos de coordenação e possibilidade de fazer ligação em ponte, devido essas características, são muito usados em arquitetura supramolecular (YE; TONG; CHEN, 2005). Os ligantes monocarboxilatos e dicarboxilatos apresentam importância na composição de polímeros de coordenação (EDDAOUDI et al, 2001, RODÍGUEZ-MARTIN et al, 2002

apud YE; TONG; CHEN, 2005), evidenciando o dicarboxilato como um dos mais pesquisados (YE; TONG; CHEN, 2005).

Os ligantes dicarboxilatos são relativamente inertes e concedem compostos ativos (FONTES; ALMEIDA, 1997, p. 2). Caracterizam-se como ligantes multidentados, sendo essa característica responsável pela facilidade de se coordenar a metal para formar polímeros de coordenação 2D. Sendo assim, com a existência de ligações de hidrogênio (Figura 2) localizadas entre as camadas é possível montar as camadas 2D em redes 3D. Então, por meio de ligações de hidrogênio existentes entre os ligantes aqua e os grupos carboxilatos que não estão coordenados, ocorre a montagem das camadas em rede supramolecular 3D (WAN et al, 2003, apud YE; TONG; CHEN, 2005).

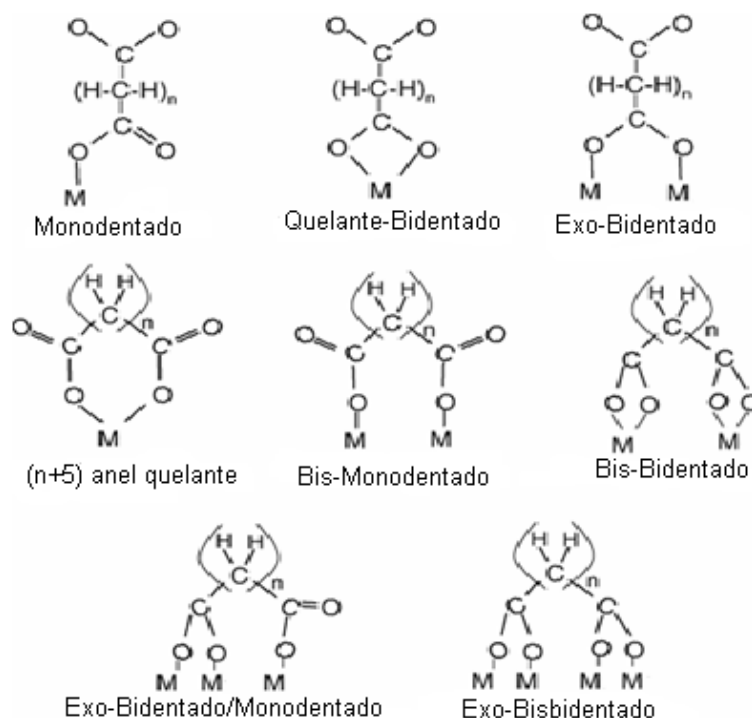
Figura 2 - A rede supramolecular 2D de $[\text{Ni}(3,3'\text{-bpyda})(\text{H}_2\text{O})_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$.



Fonte: Zeolite (1974) apud Ye, Tong e Chen (2005).

As interações π - π também se destacam na arquitetura molecular e no reconhecimento como uma importante força supramolecular, a qual é gerada por empilhamento aromático-aromático. Sendo esse empilhamento responsável por elevar a estabilidade de compostos tanto no estado sólido, como em solução (JANIAK, 2000, apud YE, TONG; CHEN, 2005).

Alguns modos de coordenação de ânions dicarboxilatos são apresentados na Figura 3 (BAHNEMANN, 2006, apud FERNANDES, 2008, p. 13).

Figura 3 - Alguns modos de coordenação dos ânions dicarboxilatos.

Fonte: Adaptado de Bahnmann (2006) apud Fernandes (2008).

Um exemplo de ligante dicarboxilato é o ânion oxalato (C_2O_4)²⁻.

4.3.1.1 Ligante oxalato

O íon oxalato apresenta habilidade de coordenação bidentada, que possibilita fazer uma via de troca entre dois íons metálicos (JULVE et al, 1984; PEI et al, 1989 apud SINGH B; SINGH, 2000), apresenta ligação em ponte (LÓPEZ-BANET et al, 2015) e constitui compostos quelantes (COTTON, 1988).

Os óxidos são empregados em diversas áreas como catálise e eletrocatalise, eletrônicos, pigmentos cerâmicos, suportes físicos em dispositivos destinados ao processamento de informações e também é usado na indústria farmacêutica (BÎRZESCU et al, 2014, p. 555).

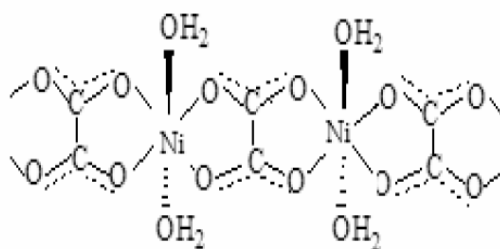
Sua obtenção pode ser feita por várias formas, sendo a conversão térmica de complexos de metal homo e heteropolinucleares com ligantes de ânions de ácidos carboxílicos, bem como se caracteriza por ser uma rápida via sintética. Contudo, resultados de oxidação entre etilenoglicol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol e alguns nitratos metálicos, os quais os compostos que foram obtidos através desta via sintética apresentam ligantes aniônicos como glioxilato, lactato, oxalato ou 3-

hidroxipropionato (DINU et al, 1981; TUDOR et al, 2005, p. 56, apud BÎRZESCU et al, 2014, p. 556).

O ligante oxalato é o dicarboxilato mais simples (MARINESCU et al, 2000, p. 527, apud YE; TONG; CHEN, 2005, p. 548) e possui vantagem frente a outros complexos de coordenação de metais que precisam passar por degradação induzida através de calor em óxidos metálicos simples ou em misturas a baixas temperaturas, apresentando a liberação de óxidos de carbono ou hidrocarbonetos, espécies gasosas e água (BÎRZESCU et al, 2014).

A Figura 4, ilustra a representação da estrutura polimérica polinuclear de composto de coordenação homopolinuclear de oxalato de níquel(II).

Figura 4 - Estrutura de composto de oxalato de níquel(II)



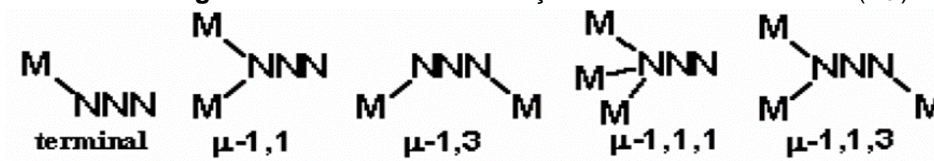
Fonte: Bîrzescu (2014).

O oxalato pode ser encontrado no corpo humano (LANE et al, 2000; BOONLA et al, 2013; REGINATO, KURNIK, 1989, apud HU et al, 2015), além de ser usado como grupo de saída na síntese da oxaliplatina, a qual possibilita uma diminuição da reatividade quando equiparado à cisplatina (BUß, JAEHDE, 2008, p. 2361). Além deste, outros ligantes foram utilizados neste trabalho, tais como a azida, bromido, tiocianato e clorido.

4.3.2 Pseudo-haletos: Azida e Tiocianato

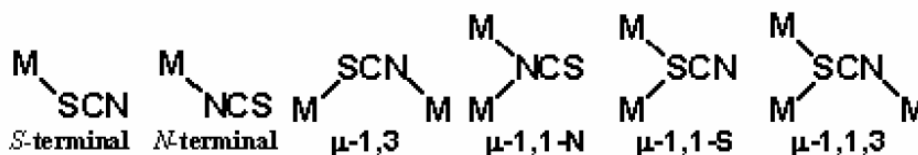
Os pseudo-haletos funcionam como *building blocks*, decorrentes dos diferentes modos de coordenação, como ilustrado pelas Figuras 5 e 6.

Figura 5 - Modos de coordenação mais comuns da azida (N_3^-).



Fonte: STEVANATO, 2009, p. 78.

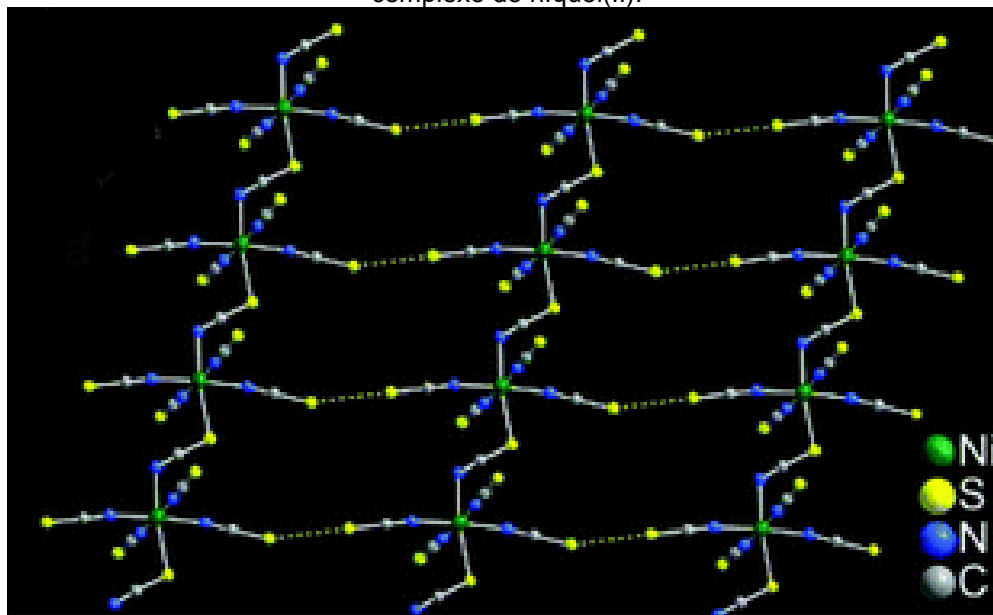
Figura 6 - Modos de coordenação mais comuns do tiocianato (SCN^-).



Fonte: STEVANATO, 2009, p. 77.

Além dos modos terminais, podem se coordenar em ponte devido a facilidade de interagir por meio das ligações de hidrogênio com outros elementos da molécula (TAKAHASHI, 2007), conforme apresentado na Figura 7.

Figura 7 - Ligação em ponte dos ligantes SCN, conectadas através de interações S ... S, em um complexo de níquel(II).



Fonte: Ju, et al (2008).

Na presença de ligantes que possuem requisitos estéreos e eletrônicos, o níquel(II) pode formar um grande número de compostos com número de coordenação entre 3 e 6, diferentemente de seus homólogos Pd e Pt, que preferem a coordenação 4. Conseqüentemente, os processos de troca de ligantes para Ni(II)

tendem a ser associativos, enquanto as vias dissociativas são predominantes no caso de Pd e Pt. Considerando o Ni(II) como exemplo, observa-se que se o ligante apresentar requisitos estéreos e eletrônicos especiais, o níquel pode apresentar coordenação quadrada planar. E quando o ligante não exige condições especiais ao elemento, o níquel(II) é habitualmente paramagnético e de geometria octaédrica (COTTON, 1999, apud ABU-SURRAH; KETTUNEN, 2006, p. 1338).

Diante da vasta coordenação produzida entre os complexos contendo níquel(II) e os ligantes citados acima, procurou-se investigar as propriedades biológicas destes compostos como potenciais antitumorais.

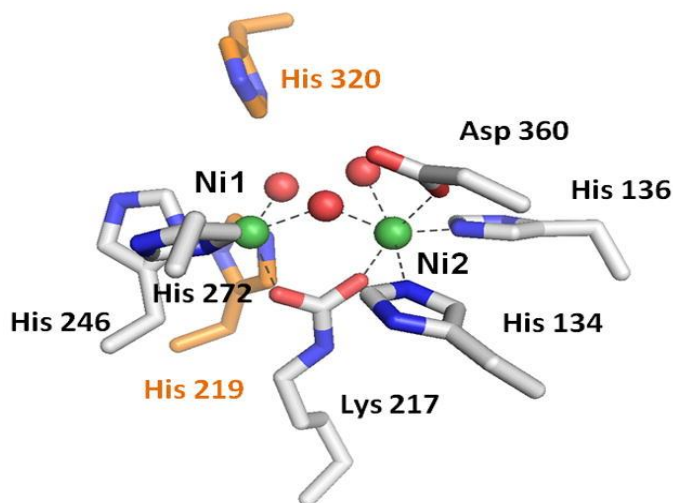
4.4 PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DO NÍQUEL

O níquel é um componente traço necessário para microrganismos, animais, plantas e para seres humanos (CEMPEL; NIKEL, 2006), sendo encontrado no organismo humano em baixas concentrações em comparação a outros elementos essenciais. Suas funções biológicas foram descobertas por Zerner em 1975, quando observou que o níquel era um metal de sítio ativo das enzimas urease de feijão (RAGSDALE, 2009 apud SHAWISH et al., 2014).

No sistema biológico o níquel(II) é a disposição mais frequente (DENKHAUS; SALNIKOW, 2002, apud DUDA-CHODAK, 2008) e executa diversas funções biológicas, tais como: ativação da calcineurina, ação e formação de CGMP (POONKOTHAI; VIJAYAVATHI, 2012), transmissão do código genético do DNA e RNA (COOGAN, 1989 apud GUO et al, 2015).

Participa na composição da urease (Figura 8), da formação de monóxido de carbono e desidrogenase (CAN et al., 2014, apud KUMAR; TRIVEDI, 2016), é cofator das proteínas (ANKE et al, 1983; ANKE et al, 1995; POONKOTHAI; VIJAYAVATHI, 2012, apud FALAH; SAJA et al, 2017), albuminas, aminoácidos e transporte de oxigênio, além de atuar como estimulante do metabolismo por meio do ferro e da hemoglobina (SCHNEGG, KIRCHGESSNER, 1976, apud GUO et al, 2015).

Figura 8 - Níquel ativando a urease.



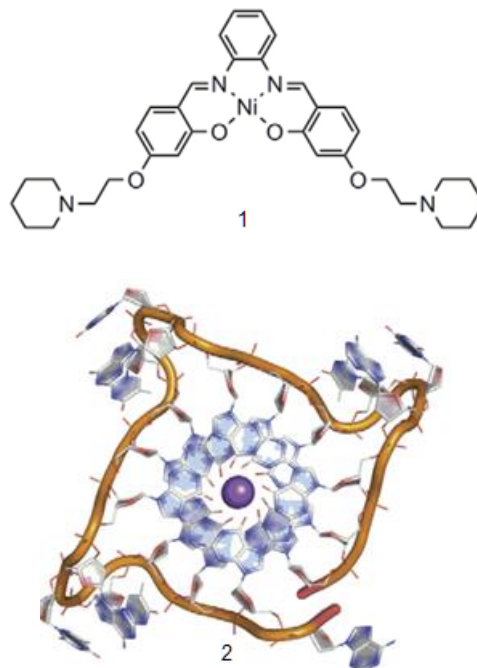
Fonte: Carter et al, (2009).

4.4.1 Eficiência e potencial dos complexos de níquel(II)

Islam et al. (2007) observou que o complexo de tirosina de níquel(II) se mostrou um bom agente antimicrobiano contra *Bacillus subtilis*, *Streptococcus β -haemolytica*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenterae* e fungos *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Spergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium sp.*

As linhas de pesquisas existentes na busca de um fármaco eficiente contra o câncer usando complexos metálicos apresentam direcionamentos alvos em suas pesquisas conforme o levantamento da literatura feito por Bruijninx e Sadler (2008), no qual destacam: interação com o alvo clássico DNA; interação não-covalente com o DNA; metal como andaime e proteínas e enzimas como alvo não clássico. Conforme citado neste estudo, nas interações não covalentes com o DNA o complexo de níquel(II) e sulfeno apresenta excelente seletividade, estabilizando o quadruplex da cadeia simples do DNA telomérico humano (Figura 9).

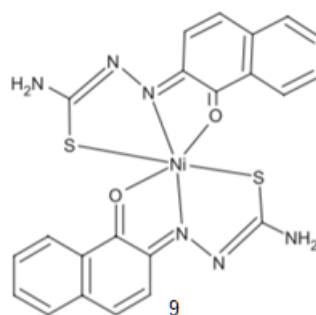
Figura 9 - Complexo de ligação G-quadruplex (ligação seletiva) (1) Mostra a alta afinidade e excelente seletividade para o (2) DNA telomérico.



Fonte: Bruijninx e Sadler (2008).

Abu-Surrah e Kettunen (2006) destacam a atividade citotóxica de vários complexos de Ni^{2+} , tais como: contendo ligantes de tiossemicarbazonas à base de 1,2-naftoquinona (Ni-NQTS) (Figura 10) que apresenta atividade antitumoral sobre linhagem celular de câncer da mama de humano (MCF7), complexo de níquel(II) de semicarbazonas (Figura 11) que apresenta inibição no crescimento de células MCF7, complexos de Ni(II) solúveis em água à base de Schiff, atividade anticancerosa em testes farmacêuticos feitos com complexos de níquel(II) com ligantes tetrazamacíclico $[\text{Ni}(\text{L})(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ (L=1,4,7,10-tetrakis(2-cianoetil)1,4,7,10-tetraazaciclododecano) que apresentam atividade antitumoral contra células HL-60 e BEL-7404 *in vitro*.

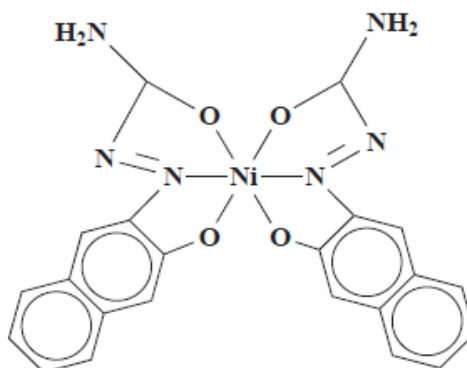
Figura 10 – Estrutura da tiossemicarbazona à base de 1,2-naftoquinona (Ni-NQTS).



Fonte: Chen (2004).

Abu-Surrah e Kettunen (2006) também enfatizam compostos aquosos de Ni(II) com ligantes N-saliciloil-N'-oxidroxitiobenzeno-hidrazina e N-nicotinoil-N'-o-hidroxi-tiobenzeno-hidrazina que apresentou inibição *in vitro*. Na medida em que ao ser administrado *in vivo* aumentou o tempo de vida de ratos com tumores e foi observado a indução de apoptose (morte celular programada) em linfócitos que cessou o crescimento do tumor.

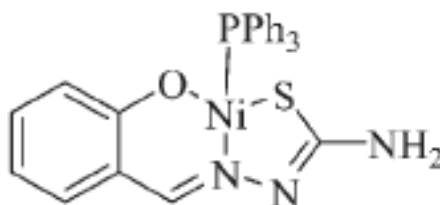
Figura 11 - Estrutura do complexo antitumoral baseado em Ni(II) semicarbazonas.



Fonte: Schrrtl (2004), apud Abu-Surrah e Kettunen (2006).

O potencial do níquel(II) também pode ser observado em um estudo feito por Prabhakaran et al (2012), que obteve em teste preliminar de citotoxicidade do complexo de [Ni(Sal-tsc)(PPh₃)] (Figura 12) em células A549 e HepG2 uma atividade 03 vezes melhor que o complexo de cisplatina.

Figura 12 - Complexo [Ni(Sal-tsc)(PPh₃)].



Fonte: Brujininx e Sadler (2008).

O estudo de fármacos constituídos de íons metálicos como átomo central é uma das categorias do campo da química inorgânica medicinal (FARREL, 1999. p. 1).

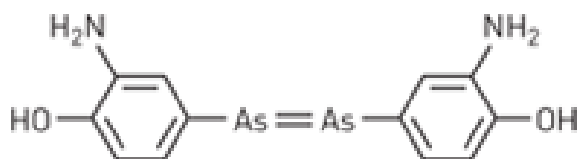
4.5 QUÍMICA BIOINORGÂNICA MEDICINAL

A química bioinorgânica faz o vínculo com a química inorgânica, bioquímica e biologia, além de verificar as propriedades, características, ação e introdução dos íons metálicos e complexos em sistemas biológicos (ROAT-MALONE, 2007, p. 268). É uma área que permite a elaboração de novos agentes terapêuticos e de diagnóstico para a terapia, possibilitando assim o esclarecimento de enfermidades que na atualidade são intratáveis (GUO; SADLER, 2000. p. 184).

A origem da química inorgânica na medicina é datada desde 3000 a. C. no Egito em que se usava o cobre na esterilização da água e na China, 2.500 a. C., usava-se o ouro para tratar algumas doenças (FARIAS, 2009).

Entretanto, os metalofármacos só foram considerados vantajosos em estudos de Paul Ehrlich em 1909, quando usou compostos químicos de arsênio no tratamento da sífilis (Figura 13), contemplado com o prêmio Nobel, sendo o precursor da Quimioterapia (FARIAS, 2009, p. 394).

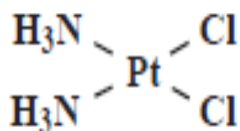
Figura 13 - Representação do complexo de arsênio denominado Salvarsan.



Fonte: Yarnell, 2018.

O primeiro metalofármaco considerado eficiente no tratamento do câncer foi o *cis*-di(amin)dicloridoplatina(II), $[PtCl_2(NH_3)_2]$ (Figura 14), conhecido comercialmente por cisplatina, descoberto por Barnett Rosenberg, sendo eficiente no tratamento de câncer de testículo e ovário, constituindo-se uns dos fármacos mais estudados e usados para o câncer no mundo todo (GUO; SADLER, 2000).

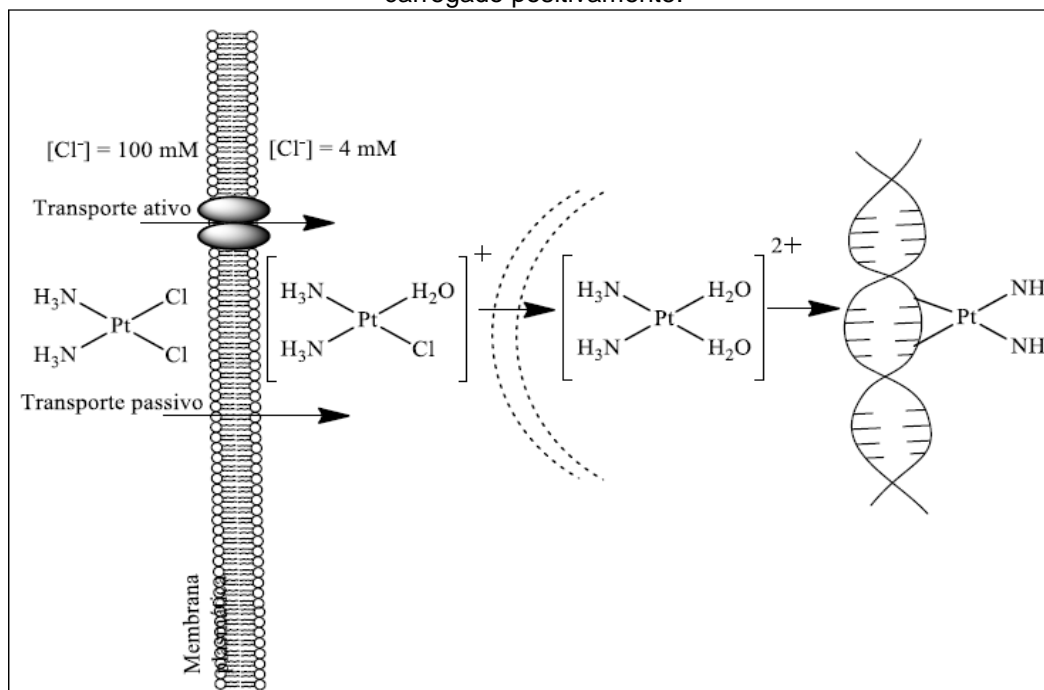
Figura 14 - Representação estrutural do composto *cis*-di(amin)dicloridoplatina(II), conhecido como cisplatina.



Fonte: Abu-Surrah e Kettunen (2006).

A interação da platina com o DNA tem início com a substituição de ligantes cloridos (Cl^-) por nucleófilos, onde a água atua como base de Lewis estabelecendo a ligação química e formando o complexo carregado positivamente (Figura 15).

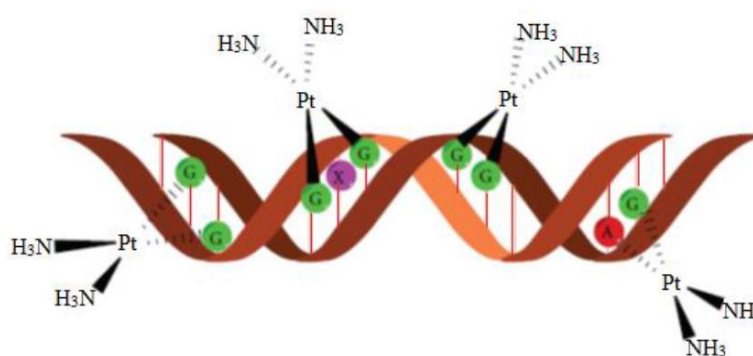
Figura 15 - Esquema da substituição de ligantes cloridos por nucleófilos formando complexo carregado positivamente.



Fonte: Rodrigues (2014) apud Sousa (2016, p. 4).

Este complexo é capaz de reagir com facilidade com as bases nitrogenadas do DNA, sendo preferencialmente entre os átomos de nitrogênio da guanina e de adenina formando o complexo neutro (Figura 16).

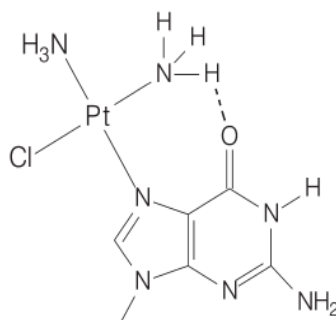
Figura 16 - Esquema da formação de aduto da cisplatina com o DNA.



Fonte: Gómes-Ruiz, et al (2012) apud Sousa (2016, p. 4).

A ligação mais estável é entre a base nitrogenada da guanina que na posição 7 possui o caráter mais básico, propiciando a formação da ligação do seu oxigênio com o hidrogênio do grupo NH_3 da cisplatina (FARIAS, 2009, p. 396). No esquema abaixo (Figura 17) é possível observar como ocorre a reação entre o oxigênio da guanina e NH_3 da cisplatina.

Figura 17 - Esquema de como ocorre a reação entre o oxigênio da guanina e NH₃ da cisplatina.



Fonte: Fontes; César; Beraldo (2005).

Contudo, o uso do complexo de platina é limitado, pois ele não é eficiente para todos os tipos de cânceres, pois alguns tumores criam resistência quando submetidos a esse quimioterápico por um tempo muito prolongado (STROHFELDT, 2015, p. 140). Essa resistência é devido a vários fatores, consistindo-se de dispositivos que suprimem a constituição de adutos, alteração ou redução do transporte de fármacos e mecanismo que fazem com que a célula repare ou suporte as avarias no DNA, logo em seguida da ocorrência (ROAT-MALONE, 2002, p.286).

Outro fator de sua limitação é a sua ação tóxica que restringe o uso de dose maior no tratamento, devido seu eminente grau de toxicidade, como: ototoxicidade (ouvidos), neurotoxicidade (sistema nervoso), nefrotoxicidade (rim) e náuseas e vômitos. Sendo assim, na tentativa de sanar esses efeitos colaterais, despontaram-se os complexos de segunda e terceira geração (FARRELL, 1999).

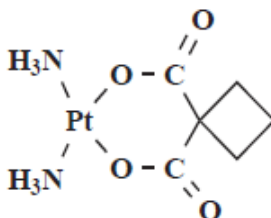
4.5.1 Análogos da cisplatina – drogas de 2^a e 3^a gerações

A *cis*-di(amin)[1-1-ciclobutanodicarboxilato]platina(II) – carboplatina (Figura 18), foi aprovada em 1989 pela Food and Drug Administration (FDA), é a 2^a geração de análogos de complexos de platina. A carboplatina é quimicamente menos reativa que a cisplatina por causa do efeito quelato, devido a sua organização apresentar um anel de dicarboxilatos com seis componentes (DABROWIAK, 2009, p. 109), apresentando eficácia semelhante a cisplatina (HADJILIADIS; SLETTEN, 2009. p. 135).

Conforme Knox et al (1986), a carboplatina forma os mesmos adutos que a cisplatina, mas para isso ocorrer, demanda concentrações de cerca de 20-40 vezes

maiores que a cisplatina, cuja a velocidade dessa reação é cerca de 10 vezes mais lenta.

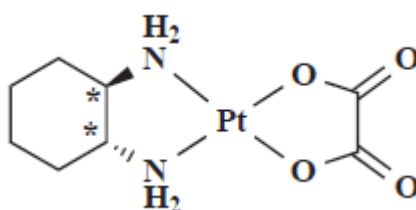
Figura 18 - Representação estrutural da carboplatina - composto *cis*-di(amin)[1,1'-ciclobutanodicarboxilato]platina(II)



Fonte: Abu-Surrah e Kettunen (2006).

A *trans*-1R,2R-di(amin)ciclohexanodicarboxilatooxalatoplatina(II), oxaliplatina (Figura 19) consiste-se na 3ª geração de metalofármacos. Sua estrutura possui um átomo de platina complexado com di(amin)ciclohexanodicarboxilato e com um átomo lábil como o ligante oxalato que é o grupo de saída que contém os elétrons livres da ligação (KWEEKEL; GELDERBLOM; GUCHELAAR, 2005; MEHMOOD, 2014, p. 37). Ela não necessita de tratamento específico de hidratação, podendo ser administrada com segurança em laboratório por apresentar baixa toxicidade em relação a cisplatina (YU, et al., 2015).

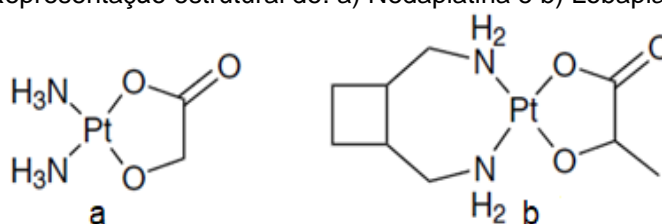
Figura 19 - Representação estrutural da oxaliplatina - compostos *cis*-di(amin)[1,1'-ciclobutanodicarboxilato]platina(II).



Fonte: Abu-Surrah e Kettunen (2006).

Atualmente, os análogos de platina existentes e aprovados para uso no mundo todo são a carboplatina e a oxilaplatina, no entanto, existem outros análogos como a Nedaplatina e Lobaplatina (Figura 20) as quais foram aprovados somente no Japão e China (ABU-SURRAH; KETUNNEN, 2006, p.1337).

Figura 20 - Representação estrutural de: a) Nedaplatina e b) Lobaplatina.



Fonte: Farrel (1999), p. 813.

Todos esses compostos de coordenação análogos a complexo de cisplatina possuem em comum o átomo central de platina(II), ou seja, apresentam as mesmas estruturas e modos de ativação, o que muda de um análogo para outro é quanto ao uso sistêmico, farmacodinâmico e farmacocinético no organismo celular. Estando essas diferenças relacionadas com as propriedades físico-químicas dos carregadores de drogas de platina e dos grupos abandonadores (THEILE, 2017, p. 382).

Além dos estudos e pesquisas com foco em novos análogos de platina, também existem outros estudos voltados para a síntese de complexos usando outros íons como centro metálico (FREZZA, et al., 2010). Como por exemplo, estudos na terapia do câncer de crânio e HIV que partem do princípio da introdução de complexos metálicos com ação redox ativa para causar lesão no DNA e fazer o direcionamento específico do gene estável, então, deste modo tem a possibilidade de hibridizar danificando o gene agregado a doença (JEFF et al., 2011).

Segundo Roat-Malone (2003), um medicamento novo quando comparado a cisplatina precisa exibir menor toxicidade frente ao organismo, no entanto, ele precisa apresentar igual citotoxicidade e também precisa ter uma ampla gama de atividade na intervenção de desiguais malignidades (câncer), além de sobrelevar a resistência aos fármacos e ser ativo em tumores que apresentam resistência.

4.6 CÂNCER

O câncer é uma doença causada pelo crescimento desordenado de células que podem se alastrar sobre tecidos e órgãos e se dispersam para outras regiões do corpo (INCA, 2018). O significado de câncer é derivado do latim e quer dizer caranguejo, devido a analogia feita com as pernas do crustáceo e as ramificações

das células que se alastram sobre os tecidos e órgão sadios (MS, 1971 apud ALMEIDA, 2005, p.1).

Surge quando o mecanismo de controle do organismo não funciona, ou seja, no funcionamento normal as células do corpo crescem e dividem-se para formar novas células substituindo as células mais velhas. Entretanto, pode ocorrer dessas células velhas não morrerem e nascerem células novas sem necessidade para o organismo (CTCA, 2018).


Existem mais de 200 tipos de câncer que se configuram pela divisão anormal da célula que é denominado de tumor. O tumor pode ser da forma benigna ou maligna, sendo esta última correspondente ao cranco (ONCOGUIA, 2018).

Segundo a International Agency for Research on Cancer (IARC, 2018), o índice de mortes por câncer vem crescendo muito rápido em todo o mundo, sobretudo nos países em desenvolvimento. Classificando-se como o segundo motivo de ocorrência de mortes no mundo (WHO, 2018).

No Brasil, a estimativa é de cerca de 600 mil casos de câncer no biênio 2018-2019, sendo aproximadamente 180 mil casos novos de câncer de pele não melanoma e 420 mil de casos novos de câncer. É considerado como uma epidemia que apresenta um perfil semelhante ao da América Latina e do Caribe (INCA, 2018).

Conforme a Figura 21, é apresentada uma estimativa dos 10 casos mais frequentes de incidência de câncer em homens e mulheres conforme a distribuição proporcional para 2018.

Figura 21 - Estimativa dos 10 tipos de câncer mais incidentes em homens e mulheres, conforme a distribuição proporcional para 2018.

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%	Homens		Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

Fonte: INCA (2018).

Os primeiros avanços nos métodos de diagnósticos e tratamentos ocorreram em 1950, os quais asseguraram um maior número de sobreviventes e de tempo de vida (SILVA, 2008, p. 4).

Atualmente, os tipos de tratamentos que existem na terapia do câncer são: cirurgia, radioterapia e quimioterapia (CRC, 2018). Dentre os tratamentos citados, a quimioterapia se destaca por ser um dos procedimentos mais utilizado no tratamento do câncer, de acordo com o Hospital do Câncer de Barretos (2018).

Esse tratamento consiste no uso de drogas que agem retardando ou cessando o crescimento das células doentes, podendo ser utilizado como um primeiro tratamento na tentativa de destruir as células cancerosas; para diminuir um tumor antes de iniciar o tratamento específico; tratamento posterior para destruir possíveis resíduos de células cancerosas e por fim, como tratamento paliativo de câncer em estado avançado (CRC, 2018).

A área de concentração da química medicinal para o desenvolvimento de fármacos eficientes no tratamento de diversas patologias sempre esteve amparada na química orgânica, entretanto, nas últimas décadas a química inorgânica sintética vem contribuindo no crescimento de compostos inorgânicos com funções biomédicas (FARIAS, 2009, p. 393).

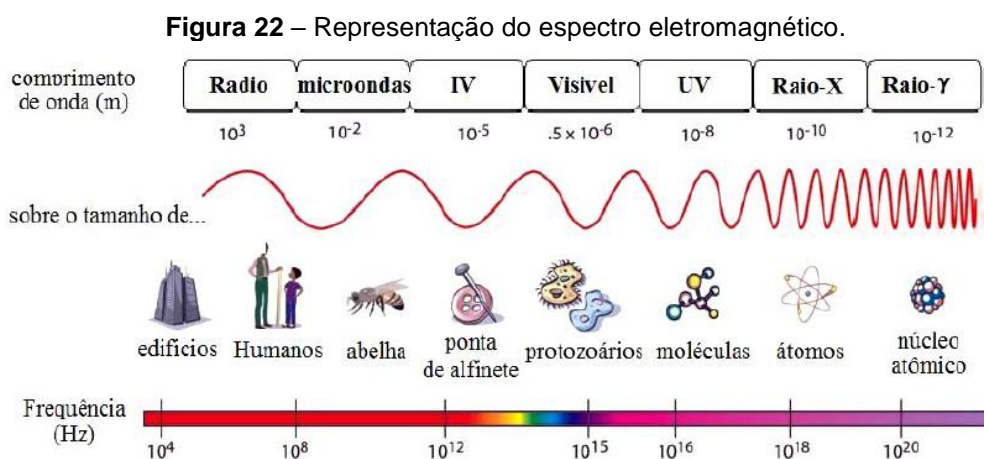
4.7 SÍNTESES

A química sintética inorgânica da atualidade modificou-se imensamente da convencional síntese de preparo de compostos inorgânicos, atualmente apresentando síntese de montagem e preparação de estruturas supramoleculares e de alta ordem em seus ensaios, bem como grande quantidade de novos compostos inorgânicos, tornando a química de síntese inorgânica um “fator-chave” para a expansão e ascensão da ciência e da tecnologia (XU, 2011, p. 2).

No entanto, a maior parte das sínteses existentes como: sínteses de produção de elementos raros, química fina, indústria química e indústria farmacêutica, e os solventes aditivos e catalisadores introduzem graves poluentes ao meio ambiente. Desta forma, é de grande importância a busca por meios que diminuam ou acabem totalmente com a poluição ambiental gerada pela indústria contemporânea (XU, 2011, p. 3-4).

4.7.1 Síntese via micro-ondas

O espectro eletromagnético “abrange uma faixa muito ampla de comprimentos de onda e frequências”, ou seja, de energia (HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009. p. 148), conforme a Figura 22, a localização das micro-ondas no espectro eletromagnético constitui-se entre as ondas infravermelho e as ondas de rádio, ou seja, na frequência (Hz) $10^8 - 10^{12}$ (ZHAO; YAN, 2011, p.173).



Fonte: Braga (2012, p. 216).

A irradiação de micro-ondas proporciona escolhas diferentes dos procedimentos tradicionais ao aquecer ou acrescentar energia ao sistema, também faz uso das cargas elétricas móveis dos íons em estado líquido ou condutores em sólidos para converter energia eletromagnética em calor. As reações via micro-ondas “são rápidas, limpas, econômicas e ecológicas” (KRSENANSKY; COTTERILL, 2000, apud GABA; DHINGRA, 2011).

O aquecimento via micro-ondas através de situações controladas se apresenta como uma tecnologia imensurável quando aplicada em química medicinal e na criação de drogas, pois diminui eficientemente os tempos de reação. As reações que levavam vários dias ou várias horas passaram a ocorrer em minutos e até mesmo em segundos, ou seja, as otimizações dos parâmetros de reação das sínteses almejadas podem ser analisadas em um pequeno intervalo de tempo (KAPPE; STADLER, 2005).

As micro-ondas são ondas eletromagnéticas não ionizantes que apresentam frequências na faixa de 300 MHz e 30 GHz e comprimento de onda de 1mm a 1m.

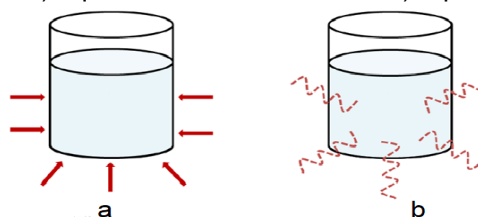
De acordo com ZHAO e YAN (2011, p. 173-174) o microondas apresenta baixa energia quântica, entre 0,0016 eV a 2450 MHz e essa energia não tem potencial para quebrar nenhum tipo de ligação química, nem as ligações de hidrogênio, uma vez que é uma energia muito fraca, porém, tem potencial para atingir diversas reações químicas em diferentes modos.

Existem três condições diferentes quando um material é deixado sob radiação de microondas, em que, essas condições dependem da natureza do material. Uma vez que, não são todos os materiais que apresentam sensibilidade ao aquecimento de microondas. Quando o material for condutor de vibrações moleculares (metais) irá refletir a microondas e não produzir calor. Se for um material isolante (porcelana), fala-se que este material é transparente para microondas e não irá produzir calor. E quando o material é dielétrico (água), ocorrerá a absorção de energia através do material com produção de calor (ZHAO, YAN, 2011, p.174).

Existem dois mecanismos principais na conversão de energia eletromagnética em calor no aquecimento por microondas, ou seja, aquecimento dielétrico. O primeiro é a rotação de dipolo, referente a orientação das moléculas (dipolos permanentes ou induzidos) com o campo elétrico sobreposto. O segundo é a condução iônica, produzida por meio de perdas por fricção, que é a migração de íons dissolvidos quando estão sob perturbação de um campo eletromagnético (KINGSTON; JASSIE, 1988, apud BRAGA et al, 2012, p. 216).

No aquecimento convencional, o centro da amostra precisa de mais tempo para chegar na temperatura desejada, já no aquecimento via microondas o calor é produzido do contato direto com o material conforme Figura 23. Portanto, o aquecimento de microondas possui várias vantagens em comparação ao aquecimento tradicional, como: reações seletivas, maior rendimento químico, aquecimento volumétrico, menor emprego de energia, aceleração da taxa de reação e múltiplas reações seletivas (SAXENA, CHANDRA, 2011).

Figura 23 - Tipos de aquecimento: a) aquecimento convencional; b) aquecimento via micro-ondas.



Fonte: Grewal et al (2013. p. 280).

Saxena e Chandra (2011) concluem que o aquecimento por micro-ondas apresenta maior rapidez, carácter ecológico e colaboram com a síntese de nanopartículas.

Segundo Liu e Zhang (2011), o benefício mais expressivo para a síntese sob aquecimento por micro-ondas é a diminuição do tempo de reação, o que antes poderia durar horas ou dias, agora pode ser realizado em poucos minutos, pois o procedimento via micro-ondas propicia: diminuição dos efeitos colaterais, melhora da produção e da reprodução e controle da temperatura e da pressão.

A seguir serão descritas algumas técnicas de caracterização utilizadas neste trabalho.

4.8 TÉCNICAS

4.8.1 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)

A espectroscopia refere-se à ciência envolvida na relação das várias espécies de radiação que existe com a matéria, que tange grandezas da intensidade de radiação através de dispositivos eletrônicos, em que os métodos espectrométricos mais empregados estão apoiados na radiação eletromagnética (HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009. p. 146).

A radiação eletromagnética é denotada “como dois campos, elétrico e magnético, que sofrem oscilações senoidais em fase um com o outro e na direção de propagação” (HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009. p. 147).

A técnica de espectroscopia vibracional na região do infravermelho é uma técnica de grande valia para os pesquisadores, pois, permite o estudo de muitas amostragens experimentais, como: líquido, sólido, gás, entre outros (STUART, 2004, p. 1).

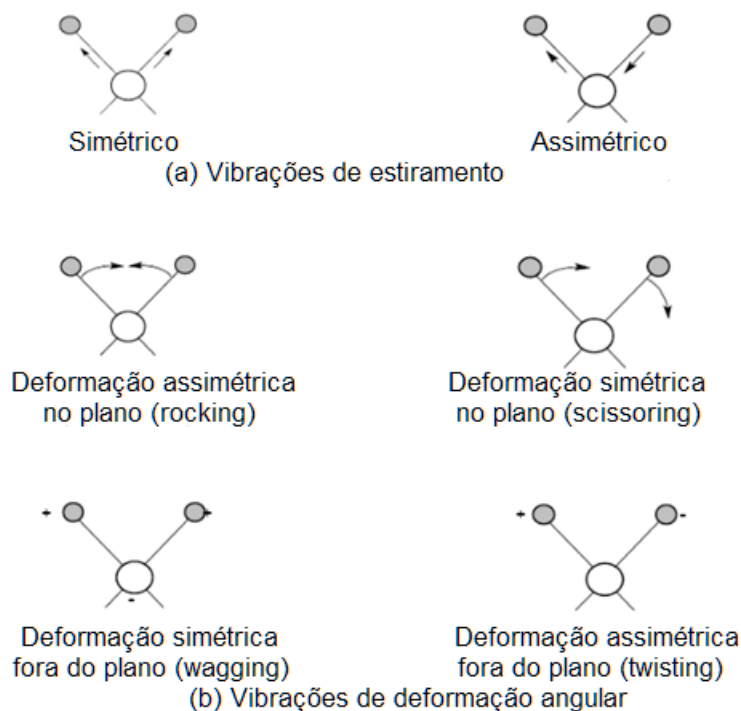
Essa técnica leva em consideração a capacidade de que muitos compostos orgânicos ou inorgânicos (que apresentem ligações covalentes) absorvem várias frequências de radiação na região do infravermelho do espectro eletromagnético (PAVIA, 2010).

Sabe-se que existe um limite de absorção de radiação no infravermelho sobretudo em moléculas em que as diferenças de energia dos estados vibracionais e rotacionais são baixas (HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009, p. 445).

A molécula absorve radiação infravermelho quando apresenta uma alteração no momento de dipolo no decorrer do seu movimento rotacional e ou vibracional. E então, “apenas sob estas circunstâncias o campo elétrico alternado da radiação pode interagir com a molécula e causar variações na amplitude de um de seus movimentos” (HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009, p. 445).

Os átomos de uma molécula oscilam em virtude das diferentes vibrações e rotações que acontecem nas ligações da molécula (HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009, p. 445), em que, a vibração individual da estrutura de cada molécula é devido ao tipo da geometria, da força da ligação química e da massa do átomo (LARKIN, 2011, p. 2-4).

As vibrações classificam-se em relação ao estiramento e a deformação, conforme a Figura 24, em que “a vibração de estiramento envolve uma variação contínua na distância interatômica ao longo do eixo da ligação entre dois átomos”. Já as vibrações de deformação apresentam mudanças no ângulo formado no meio de duas ligações (HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009, p. 447).

Figura 24 - Modos de rotações e vibrações molecular.

Fonte: Holler, Skoog e Crouch, 2009. p. 447.

Na espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), é gerado um sinal de interferograma ao interferir na radiação entre dois feixes de raio. O método matemático de Fourier serve para mudar a frequência e a distância dos dois feixes (STUART, 2004, p. 18).

O instrumento de FTIR possui resolução limitada pela desproporção limite de caminho entre os dois feixes, apresentando resolução limite em número de ondas em (cm^{-1}) (STUART, 2004, p. 22).

4.8.2 Propriedade biológica

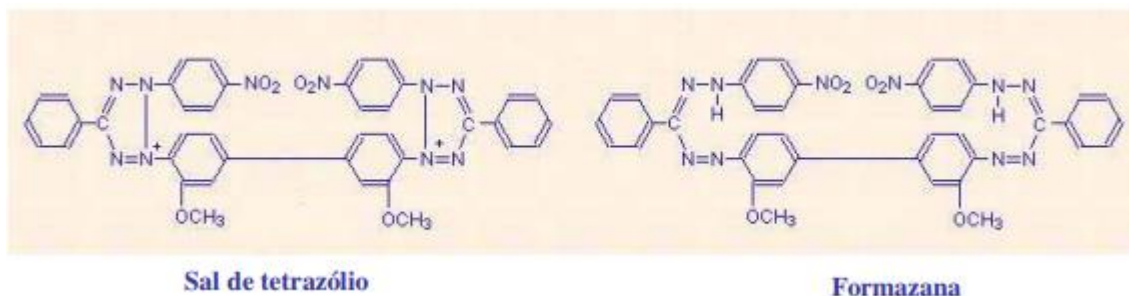
4.8.2.1 Determinação da Viabilidade Celular pela Técnica do MTT (MOSSMAN, 1983).

Em alíquotas de 100 μL das suspensões de macrófagos contidas em cada poço de placas de cultivo de tecidos com 96 cavidades e ajustadas a uma concentração de 5×10^6 células/mL em meio RPMI-1640-C, foram adicionados em triplicata, 100 μL de cisplatina (C) utilizada como padrão, em diferentes concentrações ($\mu\text{mol/L}$) e o mesmo volume de RPMI-C como controle de células.

As placas foram incubadas em estufa a 37 °C, com tensão constante de 7,5% de CO₂ por 24 h para a formação do tapete celular. Após este período, os sobrenadantes das culturas foram descartados e 100 µL da solução de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-5-difeniltetrazólio) (MTT) diluído em tampão PBS a 5 mg/mL e posteriormente, em meio RPMI-C foram adicionados em cada cavidade da placa, incubada por 3 h em estufa a 37 °C com tensão constante de 7,5 % de CO₂.

O sal de tetrazólio sofre metabolização pelas proteinases mitocondriais das células vivas, formando cristais de formazana (Figura 25). Após a incubação, desprezou-se o sobrenadante e adicionou-se 100 µL de isopropanol para solubilização dos cristais. A absorbância foi lida em 540 nm em espectrofotômetro uv/visível para microplacas (Multiskan Ascent, Labsystems, Finlândia).

Figura 25 - Representação do sal de tetrazólio (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-5-difeniltetrazólio) quando sofre metabolização pelas proteinases mitocondriais das células vivas formando cristais de formazana.



Fonte: Stevanato, 2009.

A determinação de 25% e 50% da concentração inibitória do composto (IC₂₅ e IC₅₀), ou seja, a concentração do agente que reduz em 25 e 50% a viabilidade celular foi quantificada através da regressão linear de uma curva dose-resposta (concentração da amostra x viabilidade celular), realizada com 95% de confiabilidade. A equação da reta do tipo, $y = a + bx$ forneceu os valores de IC₂₅ e IC₅₀, na qual $y =$ absorbância; $x =$ concentração.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 SOLVENTES E REAGENTES

Em todas as sínteses foram utilizados reagentes P. A. Os principais solventes e reagentes estão listados na Tabela 1.

Tabela 1 - Procedência dos reagentes e solventes utilizados.

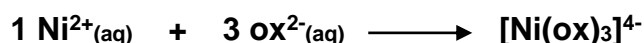
Reagentes	Fórmulas	Procedências
Cloreto de níquel(II)	NiCl ₂ .6H ₂ O	ISO FAR
Oxalato de potássio	K ₂ C ₂ O ₄ .H ₂ O	DINÂMICA
Brometo de potássio	KBr	Vetec
Cloreto de potássio	KCl	Vetec
Azida de sódio	NaN ₃	Vetec
Tiocianato de potássio	KSCN	Biotec
Metanol	CH ₃ OH	Alphatec
Etanol	CH ₃ CH ₂ OH	Alphatec
Pentano	C ₅ H ₁₀	Biotec

Fonte: A autora (2018).

5.2 METODOLOGIA

5.2.1 Síntese do níquel(II) com ligante oxalato:

O estudo deste trabalho iniciou-se com a reação entre Ni²⁺ e o ligante oxalato sob refluxo, à 50 °C durante 2 h. Esta reação ocorreu na proporção estequiométrica de:

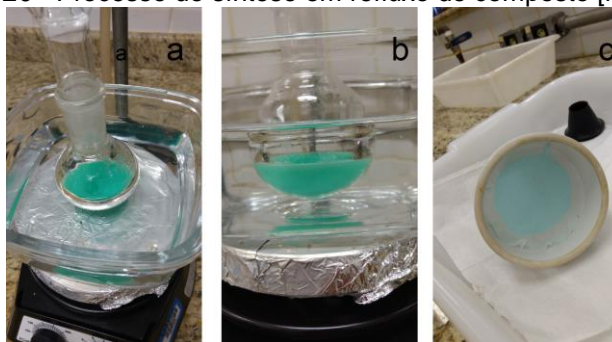


Solubilizou-se 1,000 g (4,207 mmol) de NiCl₂ em 20 mL de etanol em um erlenmeyer de 50 mL resultando em uma solução de cor verde escuro (Figura 26 (a)). Em seguida solubilizou-se 2,325 g (12,620 mmol) de oxalato de potássio em 10 mL de água destilada e esta foi adicionada gota a gota sobre a solução anterior, e então, colocada sob agitação magnética constante e sob refluxo (Figura 26 (a) e

(b)). O sólido formado foi filtrado, lavado com água destilada, pentano e seco em dessecador.

Com o objetivo de verificar a coordenação do ligante oxalato ao centro metálico de maneira quelante, observou-se durante o procedimento de síntese a alteração da coloração da solução de verde para azul (Figura 26 (c)), após a adição do ligante dicarboxilato.

Figura 26 - Processo de síntese em refluxo do composto $[\text{Ni}(\text{ox})_3]^{4-}$.



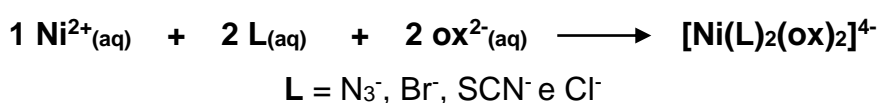
Fonte: A autora (2018).

Salienta-se que todos os compostos sintetizados não atingiram a temperatura de decomposição até o limite do equipamento ($350\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Posteriormente, serão descritos os procedimentos de sínteses dos compostos de coordenação, utilizando os ligantes oxalato, azida, bromido, tiocianato e clorido.

5.2.2 Síntese do níquel(II) com ligante oxalato e espécies aniônicas (azida, bromido, tiocianato e clorido).

Foram feitas sínteses de 4 compostos: $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$, $[\text{NiBr}_2(\text{ox})_2]^{4-}$, $[\text{Ni}(\text{ox})_2(\text{SCN})_2]^{4-}$ e $[\text{NiCl}_2(\text{ox})_2]^{4-}$. Para a realização das mesmas, a razão estequiométrica utilizada foi a seguinte:



Como os procedimentos de síntese foram similares, será descrita a síntese do composto contendo azida para exemplificar $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$, ressaltando que a

alteração entre todas as demais será a substituição dos ligantes $L = N_3^-$, Br^- , SCN^- e Cl^- .

As sínteses em atmosfera aberta foram divididas em: síntese à temperatura ambiente e síntese sob aquecimento.

5.3 OTIMIZAÇÃO DAS SÍNTESES

5.3.1 Síntese em atmosfera aberta

✓ À temperatura ambiente

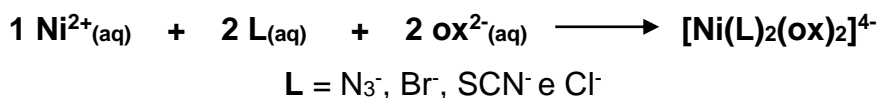
Solubilizou-se 1,000 g (4,207mmol) de $NiCl_2$ em 20 mL de metanol e colocado sobre agitação magnética. Em seguida solubilizou-se 0,547 g (8,414 mmol) de NaN_3 em 10 mL de água destilada e esta foi adicionada gota a gota, sob agitação magnética constante à solução anteriormente preparada (observando alteração de cor de verde claro para azul claro). Por fim, foram solubilizados 1,550 g (8,414 mmol) de oxalato de potássio em 10 mL de água destilada para posterior adição (gota a gota) à solução contendo o cloreto de níquel e azida. Esta reação se processou durante 2 h sob agitação magnética constante. A solução obtida foi filtrada, lavada e seca em dessecador.

✓ Sob aquecimento

Solubilizou-se 1,000 g (4,207mmol) de $NiCl_2$ em 20 mL de metanol. Em seguida solubilizou-se 0,547 g (8,414 mmol) de NaN_3 em 10 mL de água destilada e posteriormente adicionada-a gota a gota, à solução de cloreto de níquel sob agitação magnética constante (observando mudança de cor de verde claro para azul claro). Por fim, foram solubilizados 1,550 g (8,414 mmol) de oxalato de potássio em 10 mL de água destilada e então adicionado gota a gota a solução de cloreto de níquel e azida. A reação se processou por 2 h, sob agitação magnética com aquecimento de 50 °C. A solução foi filtrada, lavada e seca em dessecador.

Com o objetivo de otimizar o processo de sínteses, foram realizadas sínteses sob refluxo e via micro-ondas nos tempos de: 30 s, 1 min, 2 min e 3 min.

Assim como proposto nas sínteses em atmosfera aberta, será descrito o procedimento para a síntese de um complexo para elucidar as demais sínteses realizadas. A razão estequiométrica foi mantida:

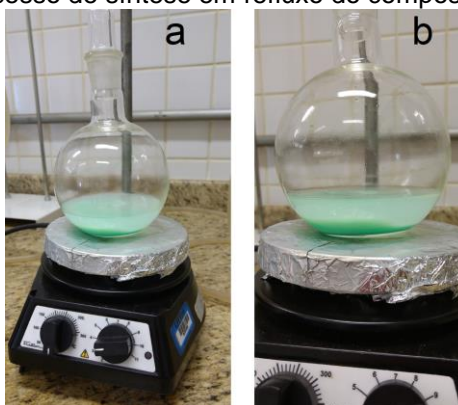


5.3.2 Síntese em Refluxo

Preparação do composto $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$.

Solubilizou-se 1,000 g (4,207mmol) de NiCl_2 em 20 mL de etanol. Em seguida foram solubilizados 0,547 g (8,414 mmol) de NaN_3 em 10 mL de metanol e então adicionado gota a gota ao composto já descrito. Solubilizou-se 1,550 g (8,414 mmol) de oxalato de potássio em 10 mL de água destilada e este foi adicionado gota a gota à solução anteriormente preparada, sob agitação magnética e em refluxo à 50°C (Figura 27 (a) e (b)). O sólido formado foi filtrado, lavado com água destilada, em seguida pentano e seco em dessecador.

Figura 27 - Processo de síntese em refluxo do composto $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$.



Fonte: A autora (2018).

5.3.3 Síntese via micro-ondas

As sínteses para os compostos: $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$, $[\text{NiBr}_2(\text{ox})_2]^{4-}$, $[\text{Ni}(\text{ox})_2(\text{SCN})_2]^{4-}$ e $[\text{NiCl}_2(\text{ox})_2]^{4-}$, via micro-ondas, foram realizadas em potência

máxima nos tempos de: 30 s, 1 min, 2 min e 3 min para cada composto proposto. Como o preparo das sínteses foi similar, será feita a descrição de apenas uma das sínteses realizadas, uma vez que, de uma síntese para outra, altera-se apenas o tipo de ligante $L = N_3^-$, Br^- , SCN^- e Cl^- , e os tempos de reação.

Foi solubilizado 1,000 g (4,207mmol) de $NiCl_2$ em 20 mL de metanol. Em seguida solubilizou-se 0,547 g (8,414 mmol) de NaN_3 em 10 mL de metanol e adicionado-o gota a gota sobre a solução anteriormente preparada. Por fim, foram solubilizados 1,550 g (8,414 mmol) de oxalato de potássio em 10 mL de água destilada e adicionado-o gota a gota ao composto já descrito. Posteriormente, esta solução foi adicionada ao micro-ondas (Figura 28) em potência máxima no tempo de 30 segundos (observou-se mudança de cor de verde claro para azul claro). Após o tempo de reação, a solução foi filtrada, lavada e o produto formado foi seco em dessecador.

Figura 28 - Imagem do micro-ondas usado para a realização das sínteses.



Fonte: A autora (2018).

5.4 TÉCNICAS

5.4.1 Espectroscopia Vibracional de Absorção na Região do Infravermelho

As medidas dos espectros vibracionais de absorção na região do infravermelho dos compostos foram obtidas no espectrofotômetro FT-IR Spectrometer Spectrum Two, Perkin Elmer, no intervalo de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} , utilizando pastilhas em KBr. Essas medidas foram realizadas na Universidade Tecnológica Federal do Paraná, no câmpus Londrina - PR.

5.4.2 Medidas de Temperatura de Fusão ou Decomposição

Os intervalos de temperatura de fusão foram medidos utilizando-se o aparelho digital de Ponto de Fusão METTLER modelo MQAPF – 302, com temperatura máxima do equipamento igual a 350 °C. Essas medidas foram realizadas na Universidade Tecnológica Federal do Paraná, no câmpus Londrina-PR.

5.4.3 Análise Biológica

✓ Ensaio Biológicos

Este ensaio ocorreu em colaboração com a Dra. Isabel Cristiane da Silva, do Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – UNESP. Foram realizados ensaios biológicos para a determinação da viabilidade celular frente às culturas de células de fibroblastos pulmonares humanos normais (MRC-5) e de adenocarcinoma pulmonar humano (A549).

✓ Cultura de células

Foram utilizadas as linhagens celulares: MRC-5; linhagem celular de fibroblastos de pulmão humano (ATCC, CCL-171) e A549; linhagem celular epitelial do adenocarcinoma do pulmão humano (ATCC, CCL-185). As linhagens celulares foram obtidas da American Type Culture Collection (ATCC) (Manassas, VA, EUA) e cultivadas em meio DMEM ou F10 de Ham (linhagem celular A549) suplementado com 10% de PBS, 1% de penicilina (100 U / mL), e estreptomicina (100 mg / mL). As células foram mantidas em um ambiente úmido a 37 °C com 5% de CO₂ e subcultivadas duas vezes por semana. A viabilidade das células foi verificada antes de realizar as experiências.

Em resumo, uma solução recentemente preparada de azul de tripano (0,05%, 10 mL) em água destilada foi misturada com 10 mL de suspensão celular por 5 min, espalhada em uma lâmina de microscópio e coberta com uma lamínula. As células não viáveis apareceram azuis sob o microscópio (SILVA, 2017).

✓ Testes de citotoxicidade

A citotoxicidade foi medida fluorometricamente pelo ensaio de redução de resazurina. A resazurina é um reagente azul não tóxico e não fluorescente que é irreversivelmente reduzido a uma resorufina fluorescente e de coloração rosa pelas células viáveis que sofrem metabolismo ativo. As células não viáveis perdem rapidamente a capacidade metabólica para reduzir a resazurina e, portanto, não produzem um sinal fluorescente.

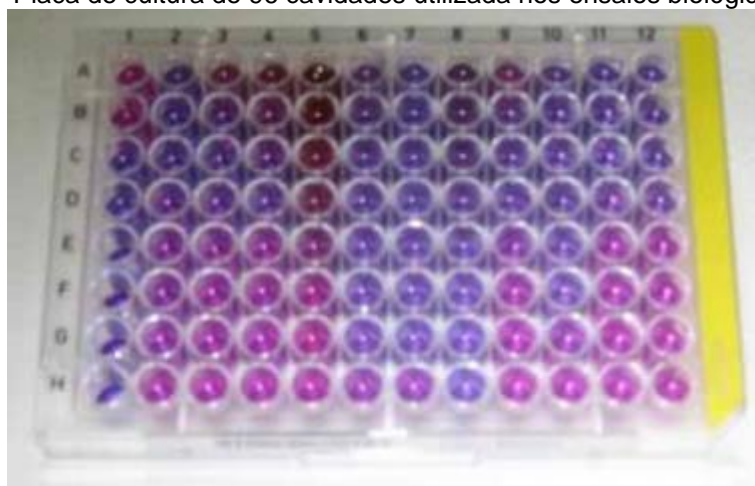
Portanto, a resazurina serve como um indicador redox permeável às células para monitorar o número de células viáveis. Para o ensaio de redução de resazurina, $2,5 \times 10^4$ células / poço foram semeadas em uma placa de cultura celular de 96 poços (Costar®, Cambridge, MA, EUA) (Figura 29) em um volume total de 100 μ L por 24 h em concentrações variando de 1,6 a 200 mg / mL.

Após 24 h de incubação, o meio foi removido e 50 μ L de resazurina (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO, EUA) preparados em 0,01% p / v de DMEM foram adicionados a cada poço, e as placas foram incubadas em 37 °C por 3 h. A fluorescência foi medida em leitor de microplacas Synergy H1 (BioTek®, Winooski, VT, EUA) usando um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm.

As células não tratadas constituíram o controle negativo (células viáveis), enquanto aquelas tratadas com 1% de dimetilsulfóxido (DMSO) e 5 mg / mL de doxorubicina (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO, EUA) constituíram o veículo e controles positivos (células mortas), respectivamente (SILVA, 2017).

Três ensaios independentes foram realizados. O valor IC₅₀ que representa a concentração da amostra necessária para inibir 50% da proliferação celular foi calculado a partir de uma curva de calibração por análise de regressão.

Figura 29 - Placa de cultura de 96 cavidades utilizada nos ensaios biológicos.



Fonte: Stevanato, 2009, p. 74.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

A fim de verificar informações sobre a coordenação dos complexos sintetizados, foram realizados espectros de IV no intervalo de 4000 - 400 cm^{-1} , em pastilha de KBr.

As análises para os compostos sintetizados em diferentes procedimentos de síntese foram feitas e seus resultados apresentados na seguinte ordem: metal (**1**), ligante oxalato (**2**), ligantes haletos (bromido e clorido) e pseudohaletos (azida, tiocianato) (**3**), síntese à temperatura ambiente (**4**), sob aquecimento (**5**), sob refluxo (**6**) e via micro-ondas nos tempos de: 30 s (**7**), 1 min (**8**), 2 min (**9**) e 3 min (**10**). Os complexos sintetizados foram: $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$, $[\text{NiBr}_2(\text{ox})_2]^{4-}$, $[\text{Ni}(\text{ox})_2(\text{SCN})_2]^{4-}$ e $[\text{NiCl}_2(\text{ox})_2]^{4-}$.

6.1.1 Complexo $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$

O ligante oxalato (**2**) usado nesse estudo tem seus principais estiramentos assimétricos $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ e simétricos $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ em 1586 cm^{-1} e 1406-1306 cm^{-1} respectivamente, já a azida (**3**) possui estiramento assimétrico $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3^-)$ em 2039 cm^{-1} e seu estiramento simétrico $\nu_{\text{s}}(\text{N}_3^-)$ ocorre entre 1633, 1269 e 1241 cm^{-1} (SOCRATES, 1994 p. 302; STEVANATO, 2009; SIMANOVA, 2011 p. 11; WANT, DAR, 2012, p. 140)

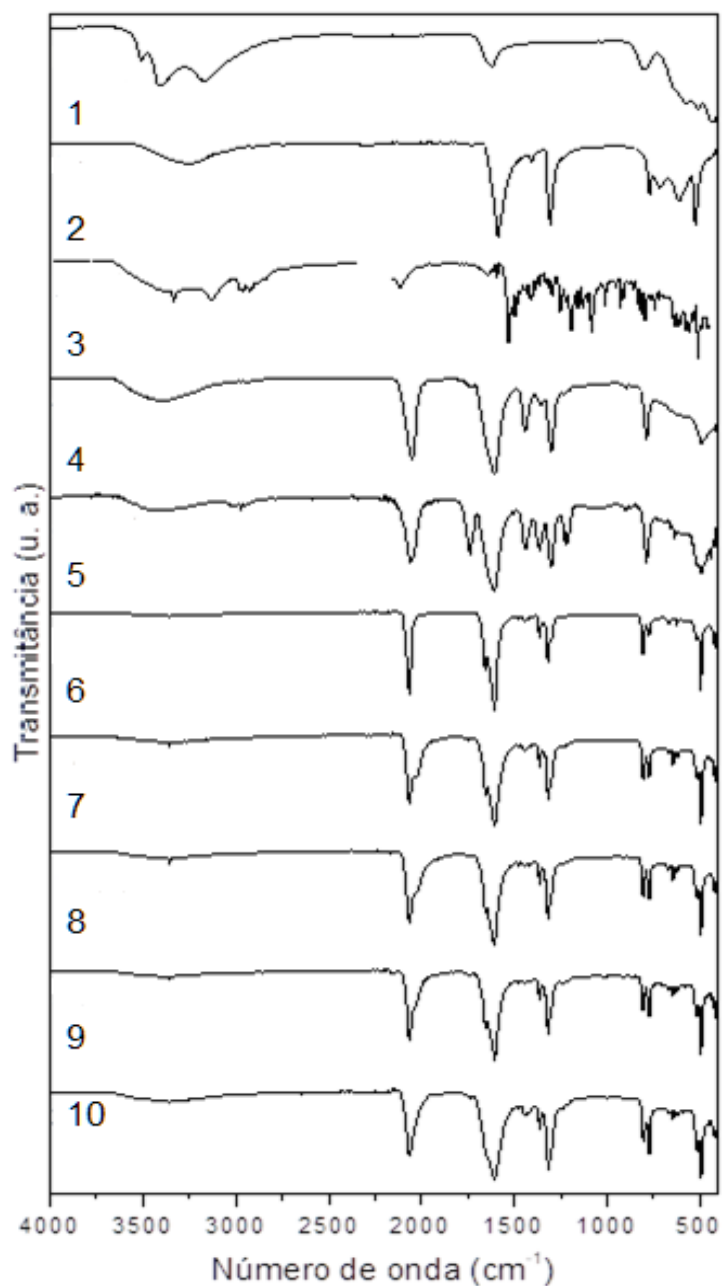
De acordo com a Figura 30, observou-se deslocamentos dos ligantes azida e oxalato quando complexados ao níquel(II) nas condições de síntese: de 4-10, sendo deslocamento assimétrico do oxalato $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ para: 1609 cm^{-1} (**4**), 1737 cm^{-1} (**5**), 1657-1608 cm^{-1} (**6**), 1656-1606 cm^{-1} (**7**), 1656-1607 cm^{-1} (**8**), 1657-1607 cm^{-1} (**9**), 1607 cm^{-1} (**10**), deslocamento simétrico do oxalato $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ para: 1441 cm^{-1} (**4**), 1439 cm^{-1} (**5**), 1364 cm^{-1} (**6**), 1364 cm^{-1} (**7**), 1365 cm^{-1} (**8**), 1364 cm^{-1} (**9**), 1364 cm^{-1} (**10**).

Para o ligante azida, verifica-se os deslocamentos assimétricos em: $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3^-)$ 2049 cm^{-1} (**4**), 2057 cm^{-1} (**5**), 2064 cm^{-1} (**6**), 2064 cm^{-1} (**7**), 2065 cm^{-1} (**8**), 2065 cm^{-1} (**9**), 2066 cm^{-1} (**10**) e os deslocamentos simétricos da azida em $\nu_{\text{s}}(\text{N}_3^-)$: 1299 cm^{-1} (**4**),

1300 cm^{-1} (5), 1319 cm^{-1} (6), 1317 cm^{-1} (7), 1317 cm^{-1} (8), 1318 cm^{-1} (9), 1317 cm^{-1} (10).

Os espectros vibracionais de infravermelho obtidos para o cloreto de níquel(II) (1), oxalato (2), N_3^- (3) e para o complexo $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (4), síntese sob aquecimento (5), sob refluxo (6), em micro-ondas no tempo de 30 s (7), em micro-ondas no tempo de 1 min (8), em micro-ondas no tempo de 2 min (9), em micro-ondas no tempo de 3 min (10), estão ilustrados na Figura 30.

Figura 30 - Espectros vibracionais na região do infravermelho de: cloreto de níquel(II) (1), oxalato (2), N_3^- (3), $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (4), síntese sob aquecimento (5), sob refluxo (6), em micro-ondas: 30 s (7), 1 min (8), 2 min (9) e 3 min (10), obtidos em pastilhas de KBr, com resolução de 4cm^{-1} .



Fonte: A autora (2018).

A Tabela 2 lista os principais modos vibracionais referentes as bandas observadas nos espectros no IV dos complexos apresentados na Figura 30.

Tabela 2 - Principais modos vibracionais observados nos espectros de absorção na região do infravermelho apresentados na Figura 30: cloreto de níquel(II) (1), oxalato livre (2), N_3^- livre (3), $[Ni(N_3)_2(ox)_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (4), síntese sob aquecimento (5), sob refluxo (6), em micro-ondas: 30 s (7), 1 min (8), 2 min (9) e 3 min (10).

Atribuição (cm ⁻¹)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\nu(O-H)$	-	3252 (L)	-	3391 (L)	3375 (L)	-	-	-	-	-
$\nu_{as}(COO^-)$	-	1586 F	-	1609 F	1737 mF	1657, 1608 mF	1656, 1606 F	1656, 1607 F	1657, 1607 F	1607 F
$\nu_s(COO^-)$	-	1406, 1306 F	-	1441 mf	1439 mF	1364 f	1364 f	1365 f	1364 f	1364 f
$\delta(O-C-O) + \nu(M-O)$	-	769, 610 mf	-	785 m	1216 f	808 m	805 f	806 m	806 f	804 f
$\delta(anel) (O-C=O)$	-	523 mF	-	494 mf	491 m	494 mF	493 F	494 F	494 F	494 F
$\nu_{as}(N_3^-)$	-	-	2039 m	2049 mF N-terminal	2057 mF (N-terminal)	2064 mF ponte via 1 átomo de N	2064 F ponte via 1 átomo de N	2065 F ponte via 1 átomo de N	2065 mF ponte via 1 átomo de N	2066 mF ponte via 1 átomo de N
$\nu_s(N_3^-)$	-	-	1633, 1269, 1241 f	1299 m	1300 m	1319 m	1317 m	1317 m	1318 m	1317 mF
$\delta(N_3^-)$	-	-	639 mF	618 f	787 m	775 f	650 f	649 f	650 f	650 f

F - forte; f - fraco; δ - deformação; ν_{as} - estiramento assimétrico; ν_s - estiramento simétrico; mf - média fraca; mF - média forte; (L) - larga.

A partir dos deslocamentos observados nos espectros da Figura 30, referentes aos estiramentos simétrico e assimétrico do ligante oxalato, pode-se inferir que houve a coordenação aos centros metálicos de maneira quelante. Já para o ligante azida, a coordenação ao níquel(II) ocorreu de forma distinta de acordo com a síntese realizada. Para as sínteses feitas à temperatura ambiente (4) e sob aquecimento (5) o átomo de nitrogênio se coordenou terminalmente (N-terminal); já para as sínteses realizadas sob refluxo e via micro-ondas, a coordenação ocorreu em ponte, via um átomo de nitrogênio ($\mu-1,1$), $[Ni_2(\mu-N_3)_2(ox)_2]$.

6.1.2 Complexo $[NiBr_2(ox)_2]^{4-}$

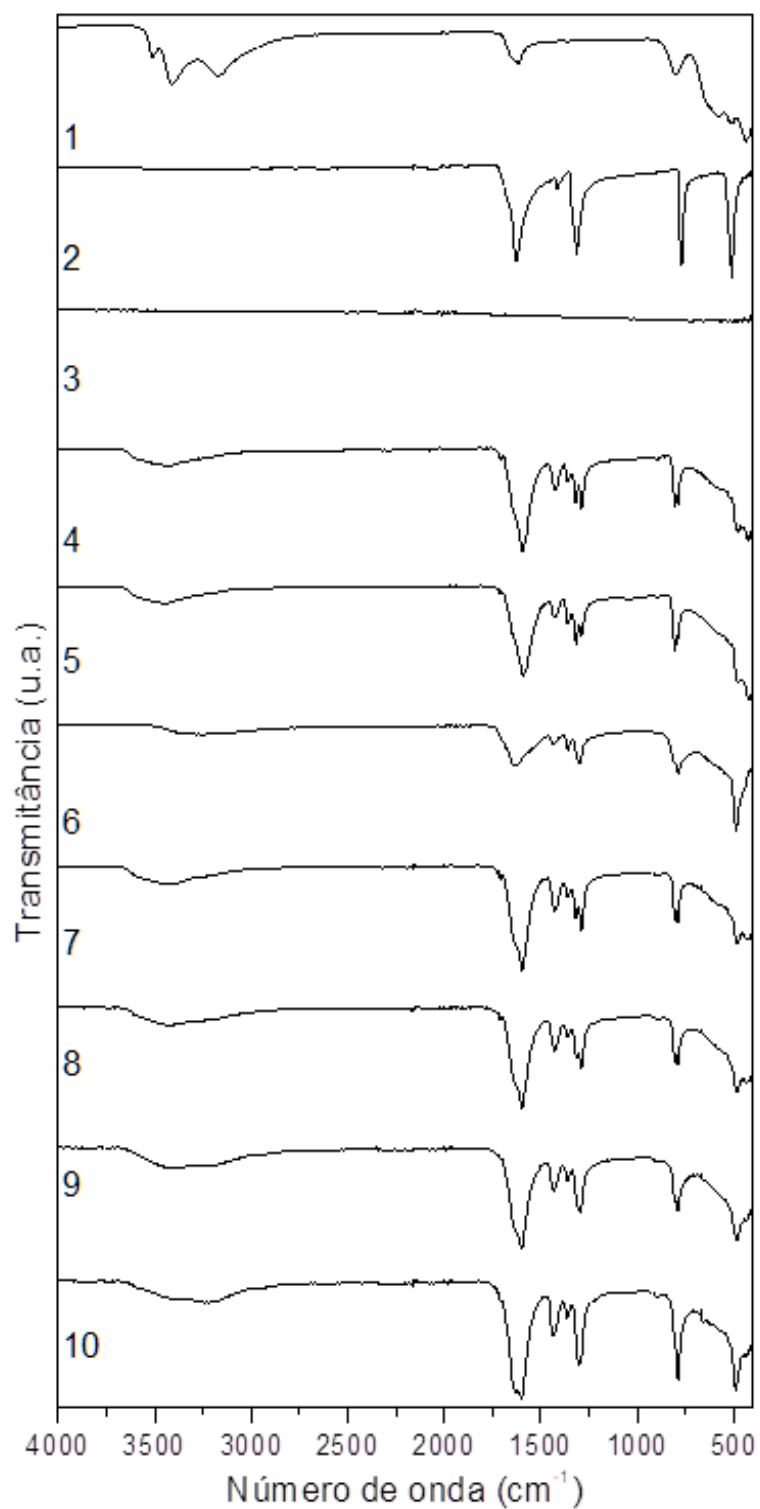
O ligante oxalato (2) usado nesse estudo tem seus principais estiramentos assimétrico $\nu_{as}(COO^-)$ e simétricos $\nu_s(COO^-)$ em 1586 cm⁻¹ e 1406-1306 cm⁻¹ respectivamente, para o ligante bromido (3), não foi possível determinar os estiramentos metal – ligante, pois estes são obtidos abaixo de 400 cm⁻¹

(SOCRATES, 1994 p. 302; STEVANATO, 2009; SIMANOVA, 2011 p. 11; WANT, DAR, 2012, p. 140).

De acordo com a Figura 31, observou-se que houve deslocamentos assimétrico e simétrico para o ligante oxalato quando complexado ao níquel(II) nas condições de sínteses propostas (**4-10**), sendo deslocamento assimétrico do oxalato $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ para: 1596 cm^{-1} (**4**), 1597 cm^{-1} (**5**), 1631 cm^{-1} (**6**), 1597 cm^{-1} (**7**), 1598 cm^{-1} (**8**), 1600 cm^{-1} (**9**), 1630-1600 cm^{-1} (**10**), deslocamento simétrico do oxalato $\nu_s(\text{COO}^-)$ para: 1429 cm^{-1} (**4**), 1428 cm^{-1} (**5**), 1439–1299 cm^{-1} (**6**), 1428–1291 cm^{-1} (**7**), 1429–1290 cm^{-1} (**8**), 1435-1294 cm^{-1} (**9**), 1439-1302 cm^{-1} (**10**).

Os espectros vibracionais de infravermelho obtidos para o cloreto de níquel(II) (**1**), oxalato (**2**), Br^- (**3**), e para o complexo $[\text{Ni}(\text{Br})_2(\text{ox})_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese a frio (**4**), síntese à temperatura ambiente (**5**), síntese sob aquecimento (**6**), em micro-ondas no tempo de 30 s (**7**), em micro-ondas no tempo de 1 min (**8**), em micro-ondas no tempo de 2 min (**9**), em micro-ondas no tempo de 3 min (**10**), estão ilustrados na Figura 31.

Figura 31 - Espectros vibracionais na região do infravermelho de: cloreto de níquel(II) (1), oxalato (2), Br⁻ (3), [NiBr₂(ox)₂]⁴⁻ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (4), síntese sob aquecimento (5), sob refluxo (6), em micro-ondas: 30 s (7), 1 mim (8), 2 min (9) e 3 min (10), obtidos em pastilhas de KBr, com resolução de 4cm⁻¹.



Fonte: A autora (2018).

De acordo com os dados oriundos dos espectros de absorção na região do infravermelho, um resumo dos principais modos vibracionais e suas respectivas atribuições encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 - Principais modos vibracionais observados nos espectros de absorção na região do infravermelho apresentados na Figura 31: cloreto de níquel(II) (**1**), oxalato livre (**2**), Br livre (**3**), $[\text{NiBr}_2(\text{ox})_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (**4**), síntese sob aquecimento (**5**), sob refluxo (**6**), em micro-ondas: 30 s (**7**), 1 min (**8**), 2 min (**9**) e 3 min (**10**).

Atribuição (cm^{-1})	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\nu(\text{O-H})$	-	3252 (L)	-	3434 (L)	3422 (L)	3252 (L)	3424 (L)	3419 (L)	3386, 3243 (L)	3222 (L)
$\nu_{as}(\text{COO}^-)$	-	1586 F	-	1596 F	1597 F	1631 mf	1597 F	1598 F	1600 F	1630, 1600 F
$\nu_s(\text{COO}^-)$	-	1406, 1306 F	-	1429, 1319, 1291 mf	1428, 1319, 1290 mf	1439, 1360, 1299 f	1428, 1319, 1291 mf	1429, 1316, 1290 mf	1435, 1294 mf	1439, 1364, 1302 mF
$\delta(\text{O-C-O}) +$ $\nu(\text{M-O})$	-	769, 610 mf	-	806 m	806 m	788 mf	805, 790 mf	806, 789 mf	789 mf	790 mF
$\delta(\text{anel})$ (O-C=O)	-	523 mF	-	483 f	481 f	488 F	484 f	484 f	486 mf	490 mF
$\nu_{as}(\text{Br})$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$\nu_s(\text{Br})$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$\delta(\text{Br})$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

F - forte; f - fraco; δ - deformação; ν_{as} - estiramento assimétrico; ν_s - estiramento simétrico; mf - média fraca; mF - média forte; (L) - larga.

Baseado nos espectros de infravermelho dos compostos sintetizados, observou-se os deslocamentos das bandas do ligante oxalato livre quando comparadas aos complexos sintetizados, desta forma, verificou-se a coordenação do ligante oxalato quelante. Estas observações foram feitas em todas as condições propostas de sínteses (**4-10**).

6.1.3 Complexo $[\text{Ni}(\text{ox})_2(\text{SCN})_2]^{4-}$

O ligante oxalato (**2**) usado nesse estudo tem seus principais estiramentos assimétricos $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ e simétricos $\nu_s(\text{COO}^-)$ em 1586 cm^{-1} e $1406\text{-}1306 \text{ cm}^{-1}$ respectivamente. O ligante tiocianato (**3**) possui estiramento assimétrico $\nu_{as}(\text{SCN}^-)$ em 2039 cm^{-1} e seu estiramento simétrico $\nu_s(\text{SCN}^-)$ ocorre em 746 cm^{-1}

(SOCRATES, 1994 p. 302; STEVANATO, 2009; SIMANOVA, 2011 p. 11; WANT, DAR, 2012, p. 140).

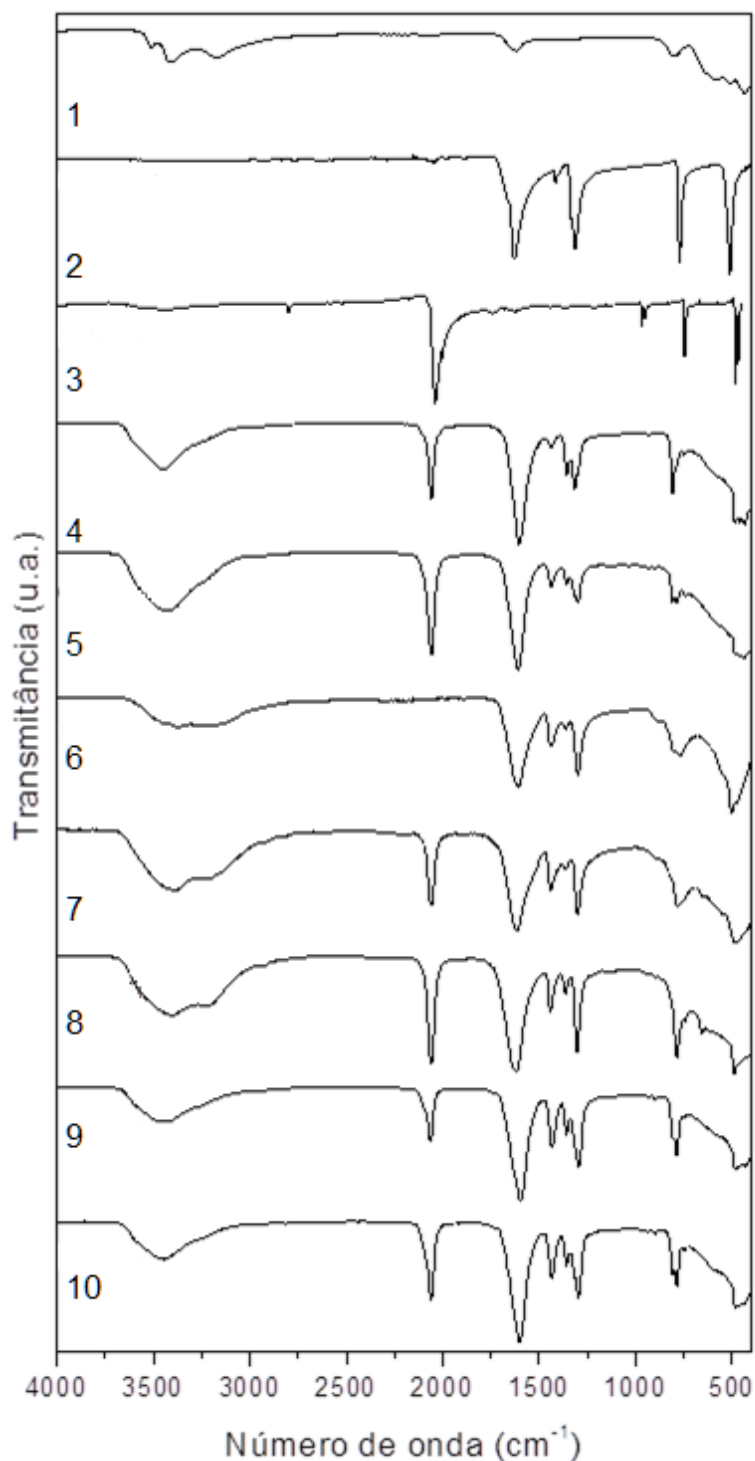
De acordo com a Figura 32, quando complexados ao níquel(II), tanto o ligante oxalato quanto o ligante tiocianato apresentaram os seguintes deslocamentos assimétrico e simétricos nos compostos sintetizados em diferentes condições de síntese 4-10.

Sendo o deslocamento assimétrico do oxalato $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ para: 1605 cm^{-1} (4), 1611 cm^{-1} (5), 1634 cm^{-1} (6), 1618 cm^{-1} (7), 1622-1617 cm^{-1} (8), 1599 (9), 1604 cm^{-1} (10), deslocamento simétrico do oxalato $\nu_s(\text{COO}^-)$ para: 1317 cm^{-1} (4), 1300 cm^{-1} (5), 1300 cm^{-1} (6), 1303 cm^{-1} (7), 1306 cm^{-1} (8), 1297 cm^{-1} (9), 1299 cm^{-1} (10) deslocamentos assimétrico do tiocianato $\nu_{as}(\text{SCN}^-)$ para 2060 cm^{-1} (4), 2060 cm^{-1} (5), não teve (6), 2062 cm^{-1} (7), 2061 cm^{-1} (8), 2065 cm^{-1} (9), 2062 cm^{-1} (10), e deslocamento simétrico do tiocianato $\nu_s(\text{SCN}^-)$ para: 809 cm^{-1} (4), 810 cm^{-1} (5), não teve (6), não teve (7), não teve (8), 900 cm^{-1} (9), 900 cm^{-1} (10).

Os espectros vibracionais de infravermelho obtidos para o cloreto de níquel(II) (1), oxalato (2), N_3^- (3), e para o complexo $[\text{Ni}(\text{ox})_2(\text{SCN})_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese a frio (4), síntese à temperatura ambiente (5), síntese sob aquecimento (6), em micro-ondas no tempo de 30 s (7), em micro-ondas no tempo de 1 min (8), em micro-ondas no tempo de 2 min (9), em micro-ondas no tempo de 3 min (10), estão ilustrados na Figura 32.

A partir dos deslocamentos observados nos espectros da Figura 32, referentes aos estiramentos simétrico e assimétrico do ligante oxalato, pode-se inferir que houve a coordenação aos centros metálicos de maneira quelante. Já para o ligante tiocianato, a coordenação ao níquel(II) ocorreu através do átomo de nitrogênio coordenado terminalmente (N-terminal).

Figura 32 - Espectros vibracionais na região do infravermelho de: cloreto de níquel(II) (1), oxalato (2), N_3^- (3), $[\text{Ni}(\text{ox})_2(\text{SCN})_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (4), síntese sob aquecimento (5), sob refluxo (6), em micro-ondas: 30 s (7), 1 min (8), 2 min (9) e 3 min (10), obtidos em pastilhas de KBr, com resolução de 4 cm^{-1} .



Fonte: A autora (2018).

A Tabela 4 lista os principais modos vibracionais e suas respectivas atribuições.

Tabela 4 - Principais modos vibracionais observados nos espectros de absorção na região do infravermelho apresentados na Figura 32: cloreto de níquel(II) (**1**), oxalato livre (**2**), SCN⁻ livre (**3**), [Ni(ox)₂(SCN)₂]⁴⁻ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (**4**), síntese sob aquecimento (**5**), sob refluxo (**6**), em micro-ondas: 30 s (**7**), 1 min (**8**), 2 min (**9**) e 3 min (**10**).

Atribuição (cm ⁻¹)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\nu(O-H)$	-	3252 (L)	-	3445 (L)	3436 (L)	3279 (L)	3384, 3228 (L)	3412, 3226 (L)	3445 (L)	3449 (L)
$\nu_{as}(COO^-)$	-	1586 F	-	1605 F	1611 F	1634 m	1618 F	1622, 1617 F	1599 F	1604 F
$\nu_s(COO^-)$	-	1406, 1306 F	-	1317 m	1300 m	1300 m	1303mF	1306 mF	1297 mF	1299 m
$\delta(O-C-O) + \nu(M-O)$	-	769, 610 mf	-	753 f	790 f	789 m	785 mf	788 mF	788 m	786 m
$\delta(anel) (O-C=O)$	-	523 mF	-	434 f	435 f	420 f	-	-	433 f	440 f
$\nu_{as}(SCN^-)$	-	-	2039 F	2060 mF N-terminal	2060 mF N-terminal	-	2062 F N-terminal	2061 F N-terminal	2065 m N-terminal	2062 m N-terminal
$\nu_s(SCN^-)$	-	-	746 m	809 mF	810 f	-	-	-	900 f	900 f
$\delta(SCN^-)$	-	-	483 F	485 f	485 f	-	488 mf	490 f	484 f	486 f

F - forte; f - fraco; δ - deformação; ν_{as} - estiramento assimétrico; ν_s - estiramento simétrico; mf - média fraca; mF - média forte; (L) - larga.

Pela análise dos espectros de IV, pôde-se inferir a coordenação do ligante tiocianato de maneira terminal pelo átomo de N e o ligante oxalato coordenando-se de modo quelante.

6.1.4 Complexo [NiCl₂(ox)₂]⁴⁻

O ligante oxalato (**2**) usado nesse estudo tem seus principais estiramentos assimétricos $\nu_{as}(COO^-)$ e simétricos $\nu_s(COO^-)$ em 1586 cm⁻¹ e 1406-1306 cm⁻¹ respectivamente, já visto que ele se coordena de maneira quelante, para o ligante clorido (**3**), a coordenação metal-Cl é verificada na região do IV abaixo de 400 cm⁻¹.

De acordo com a Figura 33, quando complexados ao níquel(II), o oxalato apresenta os seguintes deslocamentos assimétrico e simétrico para as seguintes formas de síntese: deslocamento assimétrico do oxalato $\nu_{as}(COO^-)$ para: 1641-1595 cm⁻¹ (**4**), 1594 cm⁻¹ (**5**), 1627 cm⁻¹ (**6**), 1598 cm⁻¹ (**7**), 1598 cm⁻¹ (**8**), 1629 (**9**), 1640-

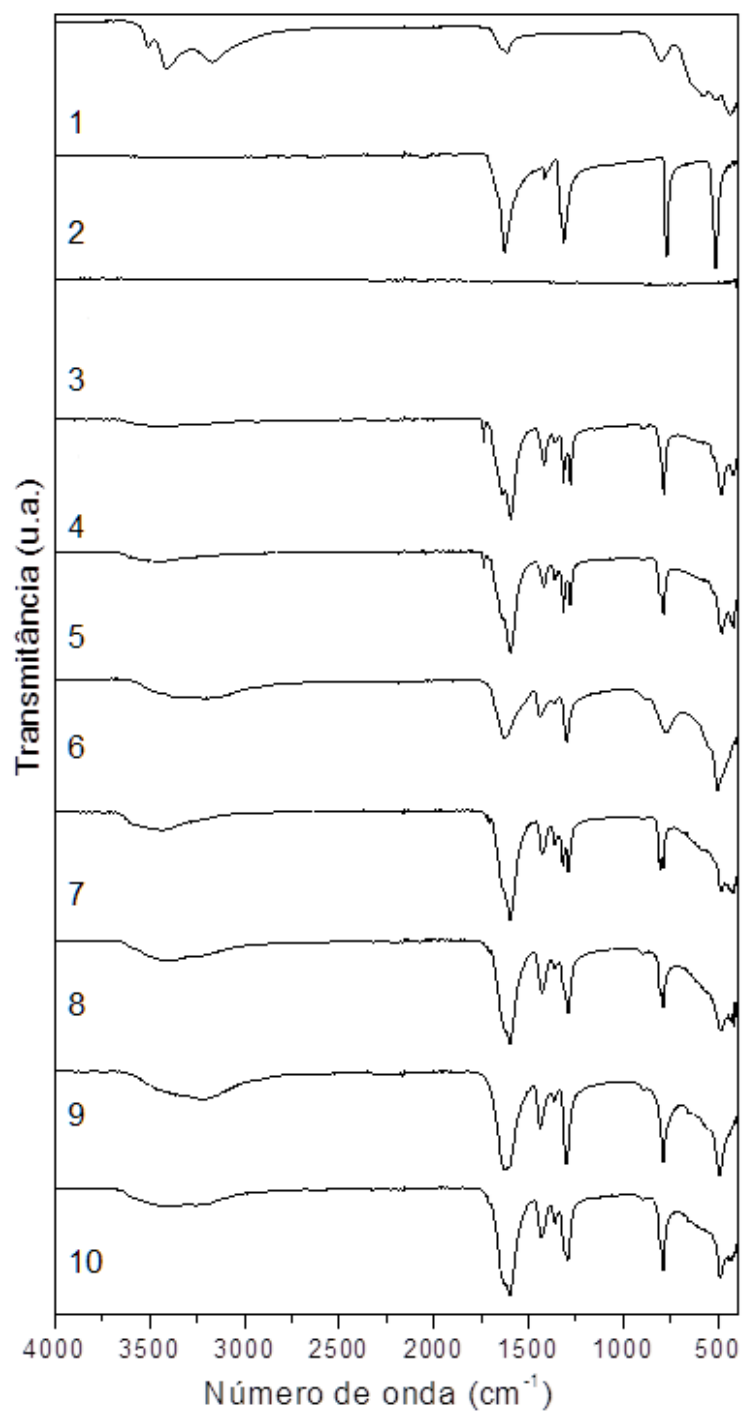
1600 cm^{-1} (10), deslocamento simétrico do oxalato $\nu_s(\text{COO}^-)$ para: 1418-1317-1279 cm^{-1} (4), 1419-1317-1280 cm^{-1} (5), 1440-1299 cm^{-1} (6), 1428-1319-1291 cm^{-1} (7), 1429-1292 cm^{-1} (8), 1440-1302 cm^{-1} (9), 1434-1293 cm^{-1} (10).

Os espectros vibracionais de infravermelho obtidos para o cloreto de níquel(II) (1), oxalato (2), N_3^- (3), e para o complexo $[\text{Ni}(\text{Cl})_2(\text{ox})_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (4), síntese sob aquecimento (5), sob refluxo (6), em micro-ondas no tempo de 30 s (7), em micro-ondas no tempo de 1 min (8), em micro-ondas no tempo de 2 min (9), em micro-ondas no tempo de 3 min (10), estão ilustrados na Figura 33.

A partir dos deslocamentos observados nos espectros da Figura 33, referentes aos estiramentos do ligante oxalato, pode-se inferir que houve a coordenação aos centros metálicos de maneira quelante. Já para o ligante clorido, a coordenação ao níquel(II) não pode ser confirmada devido as suas bandas se configurarem na região abaixo de 400 cm^{-1} .

A Tabela 5 apresenta os principais modos vibracionais e suas respectivas atribuições dos espectros de IV para o complexo contendo o ligante clorido em diferentes procedimentos de síntese.

Figura 33 - Espectros vibracionais na região do infravermelho de: cloreto de níquel(II) (1), oxalato (2), Cl^- (3), $[\text{NiCl}_2(\text{ox})_2]^{4-}$ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (4), síntese sob aquecimento (5), sob refluxo (6), em micro-ondas: 30 s (7), 1 min (8), 2 min (9) e 3 min (10), obtidos em pastilhas de KBr, com resolução de 4cm^{-1} .



Fonte: A autora (2018).

Tabela 5 - Principais modos vibracionais observados nos espectros de absorção na região do infravermelho apresentados na Figura 33: cloreto de níquel(II) (1), oxalato livre (2), Cl⁻ livre (3), [NiCl₂(ox)₂]⁴⁻ nas seguintes condições: síntese à temperatura ambiente (4), síntese sob aquecimento (5), sob refluxo (6), em micro-ondas: 30 s (7), 1 min (8), 2 min (9) e 3 min (10).

Atribuição (cm ⁻¹)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\nu(O-H)$	-	3252 (L)	-	-	-	3193 (L)	3443 (L)	3385 (L)	3217 (L)	3443, 3426 (L)
$\nu_{as}(COO^-)$	-	1586 F	-	1641, 1595 F	1594 F	1627 mF	1598 F	1598 F	1629 F	1640, 1600 F
$\nu_s(COO^-)$	-	1406, 1306 F	-	1418,1317, 1279 mF	1419, 1317, 1280 mF	1440, 1299 m	1428, 1319, 1291 mf	1429, 1292 mf	1440, 1302 mF	1434, 1293 mF
$\delta(O-C-O) +$ $\nu(M-O)$	-	769, 610 mf	-	783 mf	785 mf	771 f	806, 789 mf	805, 790 mf	788 mF	790 mf
$\delta(anel)$ $(O-C=O)$	-	523 mF	-	483 mf	481 f	502 F	487 f	489 f	492 mF	490 mf
$\nu_{as}(Cl^-)$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$\nu_s(Cl^-)$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$\delta(Cl^-)$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

F - forte; f - fraco; δ - deformação; ν_{as} - estiramento assimétrico; ν_s - estiramento simétrico; mf - média fraca; mF - média forte; (L) - larga.

Baseado nos espectros de infravermelho dos compostos sintetizados, observou-se o deslocamento das bandas dos ligantes oxalatos livres quando comparadas aos complexos sintetizados, desta forma verificou-se a coordenação do ligante oxalato quelante. Estas observações foram feitas em todas as condições propostas de sínteses (4-10).

6.2 PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DOS COMPLEXOS

Os ensaios envolvendo os compostos de níquel(II) e seus ligantes frente à atividade antiproliferativa de células tumorais, foram realizados no laboratório de Imunologia Clínica, do Departamento de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – UNESP, em colaboração com a Dra. Isabel Cristiane da Silva.

6.2.1 Aplicação dos complexos níquel(II) e seus ligantes em ensaios biológicos para verificação de seu potencial como agente antitumoral

Os compostos $[\text{Ni}(\text{ox})_3]^{4-}$ (**C1**), $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$ (**C2**), além dos ligantes azida de sódio (**C3**), oxalato de potássio (**C4**) e o controle positivo (**CP**) foram submetidos à ensaios biológicos, visando avaliar seus potenciais citotóxicos. As Tabelas 6 e 7 apresentam os resultados obtidos para as linhagens MCR-5 e A549, linhagens de células pulmonares, sendo fibroblastos pulmonares humanos normais (**MRC-5**) e de adenocarcinoma pulmonar humano (**A549**), conforme ilustrado pela Figura 34.

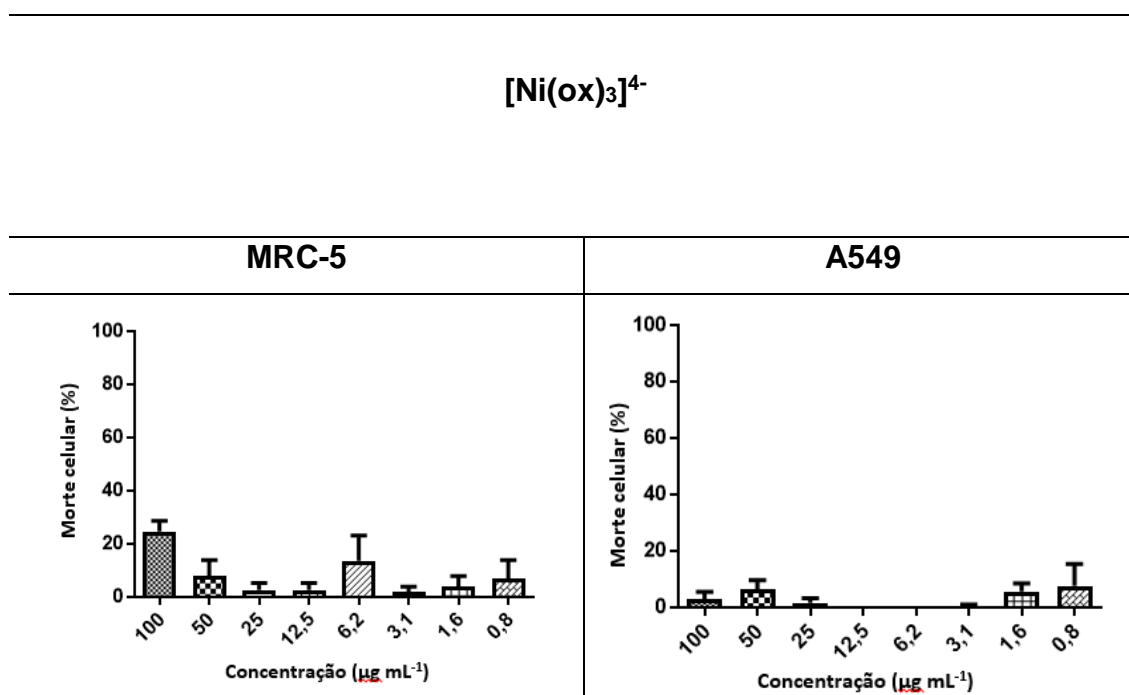
Tabela 6 - Concentrações médias de Índice de Citotoxicidade (IC_{50}), em $\mu\text{g mL}^{-1}$, para os compostos $[\text{Ni}(\text{ox})_3]^{4-}$ (**C1**), $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$ (**C2**), além dos ligantes azida de sódio (**C3**), oxalato de potássio (**C4**) e o controle positivo (**CP**) para a linhagem celular MRC-5; linhagem celular de fibroblastos de pulmão humano (ATCC, CCL-171) pela técnica do MABA (Microplate Alamar Blue Assay), em DMSO.

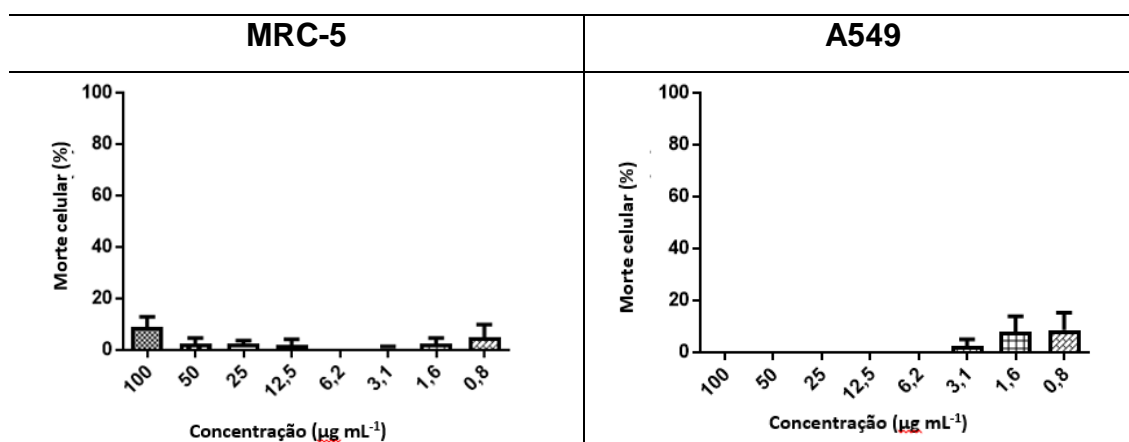
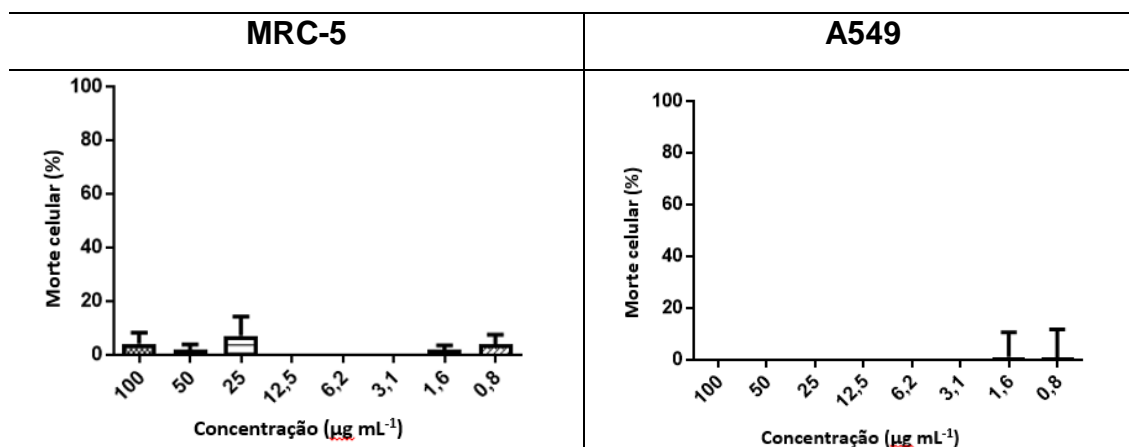
IC_{50} ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	C1	C2	C3	C4	CP
100	24,602	9,057	4,159	5,978	70,876
50	7,927	2,371	1,953	8,416	58,609
25	2,631	2,364	7,133	0,583	58,928
12,5	2,657	2,079	0	2,457	62,8333
6,2	13,746	0	0	0	53,3627
3,1	1,918	0,699	-7,396	0,290	39,0593
1,6	3,964	2,353	1,766	3,433	33,799
0,8	6,997	4,991	3,772	5,343	30,4343

Tabela 7 - Concentrações médias de Índice de Citotoxicidade (IC_{50}), em $\mu\text{g mL}^{-1}$, para os compostos $[\text{Ni}(\text{ox})_3]^{4-}$ (**C1**), $[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$ (**C2**), além dos ligantes azida de sódio (**C3**), oxalato de potássio (**C4**) e o controle positivo (**CP**) para a linhagem celular A549; linha celular epitelial do adenocarcinoma do pulmão humano (ATCC, CCL-185), pela técnica do MABA (Microplate Alamar Blue Assay), em DMSO.

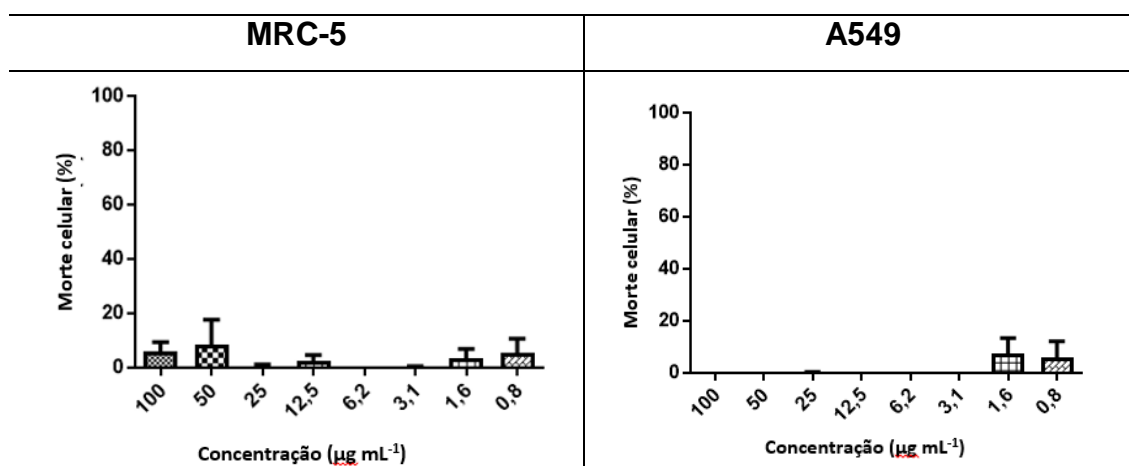
IC_{50} ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	C1	C2	C3	C4	CP
100	2,755	0	-6,872	0	87,9093
50	6,283	0	-16,265	0	87,466
25	1,645	0	-21,1367	0,222	68,3975
12,5	0	0	-265,5913	0	40,8052
6,2	0	0,0187	-0,555	0	31,5762
3,1	0,535	2,523	-7,752	0	10,4902
1,6	5,653	8,0106	1,19367	7,442	-0,0635
0,8	7,740	8,6013	0,85327	6,048	-2,766

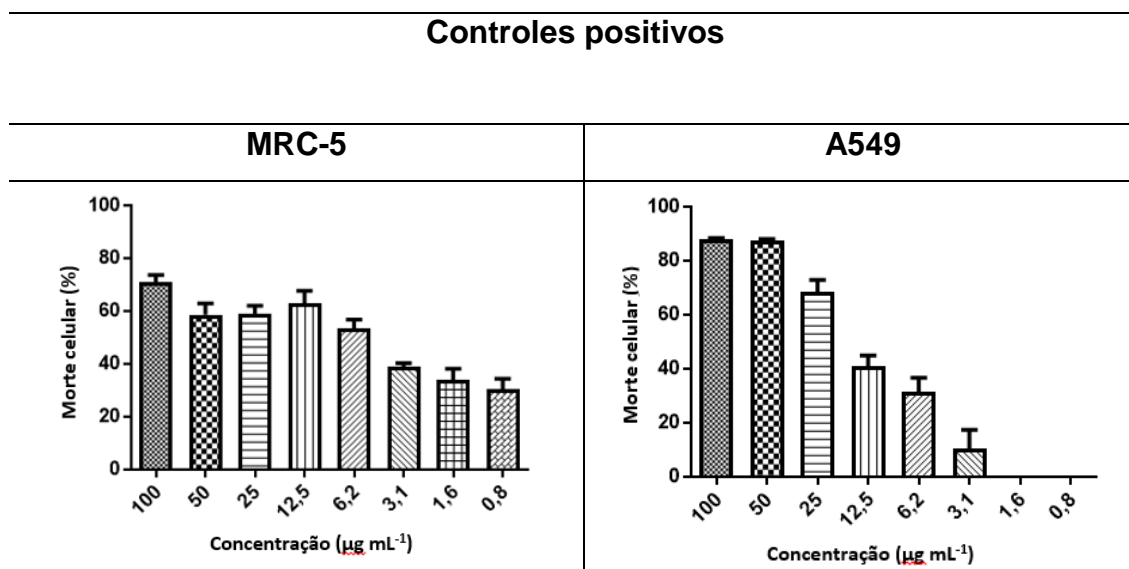
Figura 34 - Ensaio de citotoxicidade em células MCR5 e A549. Porcentagem de células mortas. Os dados referem-se às médias de 3 experimentos independentes (Média \pm Erro Padrão).



$[\text{Ni}(\text{N}_3)_2(\text{ox})_2]^{4-}$  NaN_3 

Oxalato de potássio





Fonte: A autora (2018).

Para os ensaios biológicos, foram calculados o índice de citotoxicidade (IC_{50}). Os testes foram realizados em 2 linhagens de células pulmonares, sendo uma de fibroblastos pulmonares humanos normais (**MRC-5**) e outra de adenocarcinoma pulmonar humano (**A549**).

Verificou-se que em todas as concentrações utilizadas, os compostos apresentaram IC_{50} inferiores ao controle positivo, para a linhagem celular MRC-5; linhagem celular de fibroblastos de pulmão humano (ATCC, CCL-171).

Para a linhagem celular A549; linha celular epitelial do adenocarcinoma de pulmão humano (ATCC, CCL-185), observou-se uma resposta do índice de citotoxicidade para o composto $[Ni(N_3)_2(ox)_2]^{4-}$ (**C2**), a partir das concentrações: 6,2; 3,1; 1,6 e 0,8 $\mu g mL^{-1}$, ou seja, apresenta atividade em concentrações baixas, o que indica que em concentrações baixas, o complexo é capaz de dizimar 50% das células.

Verificou-se pelos dados obtidos (Tabelas 6 e 7) e pela Figura 34, que os valores de CIM para o complexo testado, comprova o potencial da atividade quando há a coordenação dos ligantes ao centro metálico de níquel(II), quando comparado aos ligantes livres.

Sendo assim, é válido ressaltar o potencial promissor de compostos de coordenação nesta aplicação biológica diante dos resultados obtidos e a inexistência de relatos na literatura empregando os mesmos como agentes anti-tumorais.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os complexos $[\text{NiL}_2(\text{ox})_2]$, $\text{L} = \text{N}_3^-$, Cl^- , SCN^- e Br^- , foram obtidos através dos procedimentos de síntese aberta (à temperatura ambiente e sob aquecimento – 50 °C), em refluxo e via micro-ondas nos tempos de 30 s, 1 min, 2 min e 3 min.

Foi observado que os complexos supracitados foram obtidos nestes procedimentos, o que permitiu conferir que reações em tempos curtos, como as sínteses via micro-ondas, foram obtidas de forma satisfatória, visto que os tempos de reação nas demais sínteses eram de 2 horas.

O estudo dos complexos por meio da técnica de IV, permitiu a compreensão da coordenação obtida entre metal e ligantes, possibilitando inferir as estruturas, bem como, as vias de coordenação dos compostos obtidos.

A coordenação do ligante oxalato ocorreu de maneira quelante, já para os ligantes azida a coordenação ocorreu de forma distinta, sendo que para as sínteses realizadas à temperatura ambiente e sob aquecimento o átomo de nitrogênio se coordenou terminalmente (N-terminal) e para as sínteses realizadas sob refluxo e via micro-ondas, obteve-se coordenação em ponte, via um átomo de nitrogênio ($[\text{Ni}_2(\mu\text{-N}_3)_2(\text{ox})_2]$).

Já o ligante tiocianato, coordenou-se ao centro metálico através do átomo de nitrogênio de forma N-terminal e os ligantes oxalatos coordenaram-se de maneira quelante.

Visto que a proporção estequiométrica foi de 1 metal:2 L:2 ox, foi possível inferir estruturas de geometria octaédrica.

Os ensaios biológicos realizados com as linhagens de células de fibroblastos pulmonares humanos normais (MRC-5) e de adenocarcinoma pulmonar humano (A549) apresentaram citotoxicidade inferior ao composto de referência, implicando em compostos menos agressivos quando comparados ao controle utilizado.

REFERÊNCIAS

ABU-SURRAH, A. S.; KETTUNEN, M. Platinum Group Antitumor Chemistry: Design and development of New Anticancer Drugs Complementary to Cisplatin. In: RAHMAN, A. U. **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 11, p. 1337-1357, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16712474>>. Acesso em 11 dez. 2018.

ADHIKARY, J. et al. A Combined Experimental and Theoretical Investigation on the Role of Halide Ligands on the Catecholase-like Activity of Mononuclear Nickel(II) Complexes with a Phenol-Based Tridentate Ligand. In: TOLMAN, W. B. **Inorganic Chemistry**, v. 52, n. 23, nov. 2013. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/258641034>>. Acesso em: 19 maio 2017.

ALMEIDA, Vera Lúcia de et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem:com o DNA: uma introdução. In: FERREIRA, V. F.; PARDINI, V. L.; CATALANI, L. H. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005. Disponível em: <<http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/Vol28No111820-DV04043.pdf>>. Acesso em: 29 abr. 2018.

ALMEIDA, S. M. V. et al. Compostos coordenados híbridos de platina no tratamento do câncer. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 3, p. 345, 2014. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/2849/1594>. Acesso em: 13 maio 2018.

_____. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem:com o DNA: uma introdução. In: FERREIRA, V. F.; PARDINI, V. L.; CATALANI, L. H. (Ed.). **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

BANERJEE, K.; BISWAS, M. K.; CHOUDHURI, Soumitra Kumar. A newly synthesized nickel chelate can selectively target and overcome multidrug resistance in cancer through redox imbalance both in vivo and in vitro. In: QUE, L. **JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 22, n. 8, p. 1223-1249, 2017. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00775-017-1498-4>>. Acesso em: 13 set. 2018.

BARRY, N. P. E.; SADLER, P. J. Exploration of the medical periodic table: towards new targets. In: GOUVERNEUR, V. **Chemical communications**, v. 49, n. 45, p. 5106-5131, 2013. Disponível em:

<<http://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2013/cc/c3cc41143e>>. Acesso em 29 mai. 2018.

BÎRZESCU, M. et al. Synthesis and thermal analysis of the nickel(II) oxalate obtained through the reaction of ethylene glycol with $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. In: ANDRUH, M. **Revue Roumaine de Chimie**, v. 59, n. 6-7, p. 555-563, abr. 2014. Disponível em: <<http://revroum.lew.ro/wp-content/uploads/2014/6/Art%2024.pdf>>. Acesso em: 30 jun. 2017.

BORA, S. J; DAS B. K. Synthesis, structure and properties of a fumarate bridged Ni(II) coordination polymer. In: FAUSTO, R.; LAANE, J. **Journal of Molecular Structure**, v. 999, n. 1-3, p. 83-88, jul. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286011004248>>. Acesso em: 30 maio 2017.

BRAGA, A. N. S. et al. Síntese de zeólitas pelo método hidrotérmico assistido por micro-ondas: Uma revisão da literatura. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 7, n. 3, p. 215-220, 2012. Disponível em: <<http://www2.ufcg.edu.br/revista-remap/index.php/REMAP/article/viewFile/326/268>>. Acesso em: 19 jun. 2018.

BRUIJNINCX, P. C. A.; SADLER, P. J. New Trends for Metal Complexes with Anticancer Activity. In: WITHERS, S. G. et al. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 12, n. 2, p. 197-206, abr. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2923029>>. Acesso em: 20 mai. 2017.

BUß, I.; JAEHDE, U. Platinum Complexes. In: SCHWAB, Manfred. **Encyclopedia of Cancer**. Springer, Berlin, Heidelberg, 2008. p. 2358-2363.

CARTER, E. L. et al. Interplay of metal ions and urease. In: GIEDROC, D. **Metalomics**, v. 1, n. 3, p. 207-221, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2745169/>>. Acesso em: 01 nov. 2018.

CEMPEL, M.; NIKEL, G. Nickel: A review of its sources and environmental toxicology. In: RADECKI, J. **Polish Journal of Environmental Studies**, v. 15, n. 3, 2006. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/8a5b/14077da5c39096dff40d6177314538153b85.pdf>>. Acesso em: 24 maio 2018.

CHEN, Junnan et al. The cytotoxicity and mechanisms of 1, 2-naphthoquinone thiosemicarbazone and its metal derivatives against MCF-7 human breast cancer cells. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 197, n. 1, p. 40-48, 2004.

Disponível em:

<<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.383.7362&rep=rep1&type=pdf>>. Acesso em: 05 jun. 2018.

COOPER, S. R.; RAWLE, S. C. **Structure and Bonding**, v. 72. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1990.

COTTON, F. A. et al. **Advanced inorganic chemistry**. New York: Wiley, 1988.

CRC - CANCER Research Center. **Treatment for cancer**. Disponível em:

<<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general>>. Acesso em: 18 abr. 2018.

CTCA - CANCER Treatment Centers of America. **What is cancer?** Disponível em:

<<http://www.cancercenter.com/what-is-cancer/>>. Acesso em: 28 abr. 2018.

DABROWIAK, J. C. **Metals in medicine**. New York, USA: John Wiley & Sons, 2009.

DUDA-CHODAK, A.; BLASZCZYK, U. The impact of nickel on human health. In: KRZEBIETKE S.; WOJNOWSKA T.; KOC, J. **Journal of Elementology**, v. 13, n. 4, p. 685-693, 2008. Disponível em: <<http://www.uwm.edu.pl/jold/poj1342008/jurnal-22.pdf>>. Acesso em: 25 maio 2018.

DWYER, F. P. et al. Inhibition of landschuetz ascites tumour growth by metal chelates derived from 3, 4, 7, 8-tetramethyl-1, 10-phenanthroline. In: VOUSDEN, K. **British journal of cancer**, v. 19, n. 1, p. 195-199, 1965. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2071418/#>>. Acesso em: 15 maio 2018.

FALAH S. A. F., SAJA N. M. Essential Trace Elements and Their Vital Roles in Human Body. In: RAO, K. K. S. V. **Indian Journal of Advances in Chemical Science**, v. 5, n. 3, 2017. Disponível em:

<<http://www.ijacskros.com/5%20Volume%203%20Issue/10.22607IJACS.2017.503003.pdf>>. Acesso em: 25 maio 2018.

FARIAS, R. F. **Química de coordenação: fundamentos e atualidades**. 2. ed. São Paulo: Átomo, 2009.

FARRELL, N. P. Uses of Inorganic Chemistry in Medicine. In: GEORG, G. I.; WANG, S. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 23, p. 4926-4926, 1999. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm990488i>>. Acesso em: 12 mai. 2017.

FERNANDES, A. G. Zinco e câncer: uma revisão. In: JOSÉ, A. B. S. **Revista Saúde.com**, v. 1, n. 2, 2016. Disponível em: <<http://www.uesb.br/revista/Rsc/ojs/index.php/rsc/article/view/31>>. Acesso em: 02 mai. 2018.

FERNANDES, R. L. **Síntese e caracterização de estruturas supramoleculares organizadas a partir de sistemas de paládio (II)/ácidos dicarboxílicos/ligantes lineares nitrogenados**. 2008. 86 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química, 2008. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/97938>>. Acesso em: 01 mai. 2017.

FONTES, A. P. S.; ALMEIDA, S. G. Compostos de platina em: quimioterapia do câncer. In: ROCHA-FILHO, R. C. **Química Nova**, v. 20, n. 4, p. 398-406, 1997.

FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H. A Química Inorgânica na Terapia do Câncer. In: LOPES, A. R. C.; MORTIMER, E. F.; ROCHA-FILHO, R. C. **Cadernos temáticos de química na nova escola**, n. 6, jul. 2005, p. 13-18. Disponível em: <<http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/06/a05.pdf>>. Acesso em: 12 abr. 2017.

FREZZA, M. et al. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy. In: BANKS, W. A. **Current pharmaceutical design**, v. 16, n. 16, p. 1813-1825, jun. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20337575>>. Acesso em: 01 mai. 2017.

GABA, M.; DHINGRA, N. Microwave chemistry: general features and applications. In: AHMED, M. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 45, n. 2, p. 175-183, 2011. Disponível em: <http://www.ijper.org/sites/default/files/IJPER_45_2_11.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2018.

GIELEN, M.; TIEKINK, E. RT. **Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: the use of metals in medicine**. New Jersey, USA: John Wiley & Sons, 2005.

GONZALEZ, K. R. Toxicologia do Níquel. In: CAMERA, A. C. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 9, n. 2, p. 30-54, jun. 2016. Disponível em:

<<http://revistarevinter.com.br/index.php/toxicologia/article/view/242/468>>. Acesso em: 12 mai. 2017.

GOVINDHARAJAN, B. et al. Performance and analysis of nickel mixed kerosene servotherm in EDM of monel 400™. In: SRINIVASAN, V. **Journal of Innovative Research and Solution (JIRAS)**, v. 1, n. 1, 2014, p. 348-354. Disponível em: <<http://www.jirasindia.com/Publication/Vol-1-Iss-4/JJT-019-2014-FP.pdf>>. Acesso em 29 nov. 2018.

GRAMINHA, A. E. **Complexos de Ru e Pd com bases de Schiff de ditiocarbazatos com interesse bioinorgânico e quimioterápico**. 2010. 115 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, 2010. Disponível em: <<https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/6475/3304.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 03 mai. 2018.

GREWAL, A. K. et al. Microwave assisted synthesis: a green chemistry approach. In: ESWARAI AH, M. C.; PHARM, M. **International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences (IRJPAS)**. v.3, n. 5, p. 278-285, 2013. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/261872979>>. Acesso em: 19 jun. 2018.

GUO, H. et al. Research Advances on Pathways of Nickel-Induced Apoptosis. In: BATTINO, M. et al. (Ed.). **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 1, dez. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730257>>. Acesso em: 25 abr. 2017.

GUO, Z; SADLER, P. J. Medicinal inorganic chemistry. In: SYKES, A. G. (Ed.) **Advances in inorganic chemistry**, v. 49, p. 183-306, 2000. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0898-8838\(08\)60271-8](https://doi.org/10.1016/S0898-8838(08)60271-8)>. Acesso em: 10 jun. 2018.

HADJILIADIS, N.; SLETTEN, E. **Metal complex-DNA interactions**. New Jersey, USA: John Wiley & Sons, 2009.

HEMOMED – Instituto de Oncologia e Hematologia. **Quimioterapia**. São Paulo. Disponível em: <<https://www.hemomed.com.br/quimioterapia>>. Acesso em: 28 abr. 2018.

HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; CROUCH, S. R. **Princípios de análise instrumental**. Tradução: Celio Pasquini et al., 6. ed., Porto Alegre, 2009.

HOSPITAL de Câncer de Barretos. **Quimioterapia**. São Paulo. Disponível em: <<https://www.hcancerbarretos.com.br/quimioterapia-2>>. Acesso em: 28 abr. 2018.

HOUSECROFT, C. E.; SHARPE, A. G. **Química Inorgânica**. Tradução: Edilson Clemente da Silva, Júlio Carlos Afonso e Oswaldo Esteves Barcia. 4. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2013. 2 v.

HU, Y. et al. Characteristics and heterologous expressions of oxalate degrading enzymes" oxalate oxidases" and their applications on immobilization, oxalate detection, and medical usage potential. In: SENSEN, C. W. **Journal of Biotech Research**, v. 6, p. 63-75, 2015. Disponível em: <<http://btsjournals.com/assets/2015v6p63-75.pdf>>. Acesso em: 20 set. 2018.

IARC - International Agency for Research on Cancer. **Home**. Disponível em: <<http://gicr.iarc.fr>>. Acesso em: 10 mai. 2018.

INCA – Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Incidência de Câncer no Brasil?**. Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=2>>. Acesso em: 28 abr. 2018.

_____. **Estimativa 2018**, incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2018.

_____. **O que é o câncer?**. Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>. Acesso em: 28 abr. 2018.

_____. **Declaração mundial contra o câncer**. Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/internacional/declaracao_mundial_contra_cancer>. Acesso em: 05 mai. 2018.

ISLAM, R. et al. Biological Screening of a Novel Nickel (II) Tyrosine Complex. In: DAE-HYUK, K. **Mycobiology**, v. 35, n. 1, p. 25-29, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763082>>. Acesso em: 20 mai. 2017.

JEFF, J.; REICHFELD, J.; COWAN J. A. Factors Influencing the DNA Nuclease Activity of Iron, Cobalt, Nickel, and Copper Chelates. In: STANG, P. J. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 39, p. 15613-15626, 2011.

JU, Z. F. et al. Strong electron-accepting methylviologen dication confined in magnetic hosts: synthesis, structural characterization, charge-transfer and magnetic properties of $\{(MV)_2[Ni(SCN)_5]Cl \cdot 2H_2O\}_n$ and $\{(MV)[M(N_3)_2(SCN)_2]\}_n$ (M= Mn, Co). In: ARNOLD, J. **Dalton Transactions**, n. 3, p. 355-362, 2008. Disponível em: <<http://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2008/dt/b710628a>>. Acesso em 24 jun. 2018.

KAPPE, C. O.; STADLER, A. **Microwaves in organic and medicinal chemistry**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2005.

_____. Methods and Principles in: STRAUSS, C. (Ed.). **Medicinal Chemistry. ChemMedChem**, v. 1, n. 1, p. 158-159, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/cmdc.200500050>>. Acesso em: 19 jun. 2018.

KHULLAR, S.; GRUPTA V.; MANDAL S. K. Tuning the formation of dicarboxylate linker-assisted supramolecular 1D chains and squares of Ni(II) using coordination and hydrogen bonds. In: METRANGOLO, P. **CrystEngComm**, v. 16, p. 5705–5715, out. 2014. Disponível em: <<http://docslide.net/documents/tuning-the-formation-of-dicarboxylate-linker-assisted-supramolecular-1d-chains.html>>. Acesso em: 06 jun. 2017.

KNOX, R. J. et al. Mechanism of cytotoxicity of anticancer platinum drugs: evidence that cis-diamminedichloroplatinum (II) and cis-diammine-(1, 1-cyclobutanedicarboxylato) platinum (II) differ only in the kinetics of their interaction with DNA. In: DANG, C. V. **Cancer research**, v. 46, n. 4, p. 1972-1979, 1986. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/46/4_Part_2/1972.full-text.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2018.

KUMAR, S.; TRIVEDI, A. V. A review on role of nickel in the biological system. In: PRAKASH, M. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 5, n. 3, p. 719-727, 2016. Disponível em: <<https://www.ijcmas.com/5-3-2016/Satish%20Kumar%20and%20A.V.%20Trivedi.pdf>>. Acesso em: 25 maio 2018.

LARKIN, P. **Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation**. Elsevier, 2011.

LAWRANCE, Geoffrey A. **Introduction to coordination chemistry**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2010.

LEE, J. D. **Química inorgânica não tão concisa**. Tradução da 5. ed. Inglesa: Henrique E. Toma, Koiti Araki, Reginaldo C. Rocha. São Paulo: Blucher, 1999.

LIU, H.; ZHANG, L. Microwave dielectric heating in modern organic synthesis and drug discovery. In: CHANDRA, U. **Microwave Heating**, 2011. Disponível em: <<https://www.intechopen.com/books/microwave-heating/microwave-dielectric-heating-in-modern-organic-synthesis-and-drug-discovery>>. Acesso em: 19 jun. 2018.

LOPES, J. C. S. **Complexos de rutênio(II) contendo fármacos anti-inflamatórios: síntese, caracterização e estudo da atividade citotóxica**. 2015. 96 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Exatas e da Terra) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015. Disponível em: <<https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/17441>>. Acesso em: 13 mai. 2018.

LÓPEZ-BANET, L. et al. Blocking and bridging ligands direct the structure and magnetic properties of dimers of pentacoordinate nickel (II). In: ARNOLD, J. **Dalton Transactions**, v. 44, n. 15, p. 6839-6847, 2015. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/273329012_Blocking_and_bridging_ligands_direct_the_structure_and_magnetic_properties_of_dimers_of_pentacoordinate_nickel>. Acesso em: 19 set. 2018.

MADHA, K. Mancha; RAMALAKSHMI, N. DFT Calculations, Docking, Antioxidant and Anticancer Activity of Mononuclear Nickel (II) Complexes. In: VEERAPUTHIRAN, V. **Journal of Advanced Chemical Sciences**, v. 3, n. 2, p. 469-474, 2017. Disponível em: <<http://jacsdirectory.com/journal-of-advanced-chemical-sciences/articleview.php?id=148>>. Acesso em: 03 nov. 2018.

MARUSAK, R. A.; DOAN, K.; CUMMINGS, S. D. **Integrated approach to coordination chemistry: an inorganic laboratory guide**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007.

MEHMOOD, R. K. Review of Cisplatin and Oxaliplatin in Current Immunogenic and Monoclonal Antibody Treatments. In: PORTA, C. **Oncology Reviews**, v. 8, n. 2, p. 36-43, set. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419649>>. Acesso em: 18 abr. 2017.

MING, L. J. Structure and function of “metalloantibiotics”. In: WANG, B. (Ed.). **Medicinal research reviews**, v. 23, n. 6, p. 697-762, 2003. Disponível em: <<http://chuma.cas.usf.edu/~ming/Publications/abstracts/metalloantibiotics.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2018

MJOS, K. D.; ORVIG, C. Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. In: HAMMES-SCHIFFER, S. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 8, p. 4540-4563, 2014.

Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr400460s>>. Acesso em: 21 set. 2018.

MOSSMAN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: applications to proliferation and cytotoxicity assays. In: NUSSENZWEIG, M. C. **Journal of Immunological Methods**, v. 37, p. 55-63, 1983.

MUGA, I. et al. Binuclear Ni (II) complexes based on bridging oxalate and tetracyanometallates. **Synthesis, crystal structure and magnetic properties**. In: CHRISTOU, G. *Polyhedron*, v. 21, n. 25, p. 2631-2638, 2002. Disponível em: <<https://tiptiktak.com/binuclear-ni-ii-complexes-based-on-bridging-oxalate-and-tetracyanometallates.html>>. Acesso em: 14 set. 2018.

NDAGI, U.; MHLONGO N.; SOLIMAN, M. E. Metal complexes in cancer therapy – an update from drug design perspective. In: FRASER, S. **Dove Medical Press**, v. 11, p. 599-616, mar. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5344412/>>. Acesso em: 03 mai. 2017.

NIEMINEN, T. M. et al. Biogeochemistry of Nickel and Its Release into the Environment In: SIGEL, A.; SIGEL, H.; SIGEL, R. K. O. **Nickel and Its Surprising Impact in Nature**, v. 2, p. 1-30, 2007.

ONCOGUIA - Instituto Oncoguia. **Tipos de Câncer**. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tipos-de-cancer/83/1/>>. Acesso em: 04 abr. 2018.

PAVIA, Donald L. et al. **Introdução à Espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

POONKOTHAI, M. V. B. S.; VIJAYAVATHI, B. S. Nickel as an essential element and a toxicant. In: MANOHARAN, P. D. et al. **International Journal of Environmental Sciences**, v. 1, n. 4, p. 285-288, 2012. Disponível em: <<http://www.crdeepjournal.org/wp-content/uploads/2012/10/Vol-1-4-12-IJES.pdf>>. Acesso em: 25 maio 2018.

POWELL, A. R. Targeting and delivery of platinum-based anticancer drugs. In: CALACOT, T. J.; COOPER, F. **Platinum Metals Review**, v. 4, n. 4, p. 144, 1960. Disponível em: <<https://www.technology.matthey.com/article/4/4/144-149>>. Acesso em: 21 set. 2018.

PRABHAKARAN, R. et al. One pot synthesis of structurally different mono and dimeric Ni(II) thiosemicarbazone complexes and N-arylation on a coordinated ligand: a comparative biological study. In: ARNOLD, J. **Dalton Transactions**, v. 41, mai. 2012. Disponível em: <<http://14.139.186.108/jspui/bitstream/123456789/26033/1/42.pdf>>. Acesso em: 08 mai. 2017.

RAFIQUE, S. et al. Transition metal complexes as potential therapeutic agents. In: RAVINDRA, P.; ODEMUYIWA, S. O. **Biotechnology and Molecular Biology Reviews**, v. 5, n. 2, p. 38-45, 2010. Disponível em: <<http://www.academicjournals.org/journal/BMBR/article-abstract/2B9418F11324>>. Acesso em: 30 mai. 2018.

STEVANATO, A. **Investigação estrutural e efeitos imunológicos e tuberculostáticos de complexos de paládio (II)**. 2009. 177f. Tese (Doutorado em Química Inorgânica), Universidade Estadual Paulista, Araraquara, São Paulo, 2009.

ROAT-MALONE, R. M. **Bioinorganic chemistry: a short course**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007.

RODRIK-OUTMEZGUINE, V. S. et al. Overcoming mTOR resistance mutations with a new-generation mTOR inhibitor. In: SKIPPER, M. **Nature**, v. 534, n. 7606, p. 272, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279227>>. Acesso em: 01 jun. 2018.

ROSENBERG, B. et al. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. SKIPPER, M. (Ed.). **Nature**, v. 222, n. 5191, p. 385, 1969. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/222385a0>>. Acesso em: 12 mai. 2017.

RUPPENTHAL, J. E. **Toxicologia**. Rede e-Tec Brasil, 2013. Disponível em: <http://estudio01.proj.ufsm.br/cadernos_seguranca/sexta_etapa/toxicologia.pdf>. Acesso em: 12 mai. 2017.

RUSSELL, J. B. **Química Geral**. Tradução e revisão técnica: Márcia Guekezian et al. 2. ed., São Paulo: Pearson Makrooon Books, 1994. 2 v.

SAXENA, V. K.; CHANDRA, U. Microwave synthesis: a physical concept. In: CHANDRA, U. **Microwave Heating**, 2011. Disponível em: <<https://www.intechopen.com/books/microwave-heating/microwave-synthesis-a-physical-concept>>. Acesso em: 19 jun. 2018.

SELVAGANAPATHY, M.; RAMAN, N. Pharmacological activity of a few transition metal complexes: A short review. In: LI, L. et al. **Journal of Chemical Biology & Therapeutics**, 2016. Disponível em: <<https://www.omicsonline.org/open-access/pharmacological-activity-of-a-few-transition-metal-complexes-a-shortreview-jcbt-1000108.pdf>>. Acesso em: 12 set. 2018.

SHAWISH, H. B. et al. Nickel(II) complex of polyhydroxybenzaldehyde N4-thiosemicarbazone exhibits anti-inflammatory activity by inhibiting NF- κ B transactivation. In: HEBER, J. et al. **PLoS One**, v. 9, n. 6, jun. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24977407>>. Acesso em: 12 mai. 2017.

SHRIVER, D. F.; ATKINS P. W. **Química inorgânica**. Tradução: Roberto de Barros Faria. 4. ed., Porto Alegre: Bookman, 2008.

SILVA, I. C. et al. Evaluation of cytotoxic, apoptotic, mutagenic, and chemopreventive activities of semi-synthetic esters of gallic acid. In: DOMINGO, J. L. **Food and Chemical Toxicology**, v. 105, p. 300-307, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691517302107>>. Acesso em: 10 jun. 2018.

SILVA, L. C. Câncer de mama e sofrimento psicológico. FACCI, M. G. D. (Ed.). **Psicologia em Estudo**, v. 13, n. 2, p. 239-237, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/pe/v13n2/a05v13n2>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

SIMANOVA, A. A. **Molecular perspectives on goethite dissolution in the presence of oxalate and desferrioxamine-B**. Disponível em: <<https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:439370/FULLTEXT01.pdf>>. Acesso em: 22 nov. 2018.

SINGH, B. P.; SINGH, B. Synthesis and magnetic properties of one-dimensional metal oxalate networks as molecular-based magnets. In: KULKARNI, G. U. **Bulletin of Materials Science**, v. 23, n. 1, p. 11-16, fev. 2000. Disponível em: <<http://www.ias.ac.in/article/fulltext/boms/023/01/0011-0016>>. Acesso em: 05 jun. 2017.

SOCRATES, G. **Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts**, 3. ed., John Wiley & Sons, 1994.

SOUSA, L. M. **Síntese, caracterização e estudos biológicos envolvendo complexos de paládio(II) e rutênio(II) com hidrazidas e carbazatos**. 2016. 146 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Exatas e da Terra) - Universidade Federal de

Uberlândia, Uberlândia, 2016. Disponível em:
<<https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/17452>>. Acesso em: 05 jun. 2017.

SPRECKELMEYER, S.; ORVIG, C.; CASINI, A. Cellular transport mechanisms of cytotoxic metallodrugs: an overview beyond cisplatin. In: AFARINKIA, K. et al. **Molecules**, v. 19, n. 10, p. 15584-15610, 2014. Disponível em:<<https://www.mdpi.com/1420-3049/19/10/15584/htm#B1-molecules-19-15584>>. Acesso em: 08 out. 2018.

STROHFELDT, K. A. **Essentials of inorganic chemistry**: for students of pharmacy, pharmaceutical sciences and medicinal chemistry. New Jersey: John Wiley & Sons, 2015.

STUART, B. **Infrared spectroscopy**: fundamental and applications. Wiley & Sons, 2004.

TAKAHASHI, P. M. **Síntese e caracterização de espécies supramoleculares de níquel(II) contendo pirazóis e pseudo-haletos com possíveis aplicações magnéticas**. 2007. 100 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química, 2007. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/105652>>. Acesso em 23 jun. 2018.

THEILE, D. Under-Reported Aspects of Platinum Drug Pharmacology. In: AFARINKIA, K. et al. **Molecules**, v. 22, n. 3, p. 382, jan. 2017. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/22/3/382/pdf>>. Acesso em: 30 abr. 2017.

UEP - Universidade Estadual Paulista. **Laboratório Virtual de Química**. São Paulo. Disponível em: <http://www2.fc.unesp.br/lvq/LVQ_tabela/028_niquel.html>. Acesso em: 28 abr. 2018.

UIVAROSI, V.; OLAR, R.; BADEA, M. Nanoformulation as a Tool for Improve the Pharmacological Profile of Platinum and Ruthenium Anticancer Drugs. In: AKITSU, T. **Descriptive Inorganic Chemistry Researches of Metal Compounds**. InTech, 2017. Disponível em: <<https://www.intechopen.com/books/descriptive-inorganic-chemistry-researches-of-metal-compounds/nanoformulation-as-a-tool-for-improve-the-pharmacological-profile-of-platinum-and-ruthenium-anticanc>>. Acesso em: 08 jun. 2018.

WANG, X. Y.; GUO, Z. Targeting and delivery of platinum-based anticancer drugs. In: STEPHAN, D. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 1, p. 202-224, 2013.

Disponível em: <<http://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2013/cs/c2cs35259a>>. Acesso em: 21 set. 2018.

WANT, B.; DAR, F. Growth and Characterization of Holmium Oxalate Heptahydrate Crystals. In: ARES, A. E. **Journal of Crystallization Process and Technology**, v. 2, n. 04, p. 137-141, 2012.

WHO – World Health Organization. **Cancer**. Genebra, Suíça. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: 28 abr. 2018.

XU, R. Frontiers in Modern Inorganic Synthetic Chemistry. In: XU, R.; PANG, W.; HUO, Q. **Modern Inorganic Synthetic Chemistry**, p. 1-7, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444535993100010>>. Acesso em: 18 jun. 2018.

YARNELL, A. **Salvarsan Purpose Antisyphilitic**. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/cen/coverstory/83/8325/8325salvarsan.html>>. Acesso em: 24 nov. 2018.

YE, B. H.; TONG, M. L.; CHEN, X. M. Metal-organic molecular architectures with 2,2'-bipyridyl-like and carboxylate ligands. In: GALE, P. A. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 5, n. 6, p. 545-565, mar. 2005. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/222534171Metalorganicmoleculararchitectureswith2%27bipyridyllikeandcarboxylateligands>>. Acesso em: 06 jun. 2017.

YU, J. et al. Oxaliplatin-Based Doublets Versus Cisplatin or Carboplatin-Based Doublets in the First-Line Treatment of Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer. In: SARANATHAN M. **Medicine**, v. 94, n. 27, p. 1072-1082, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504603>>. Acesso em: 02 mai. 2017.

ZHAO, J.; YAN, W. Microwave-Assisted Inorganic Syntheses. In: XU, R; PANG, W; HUO Q. **Modern Inorganic Synthetic Chemistry**, p. 173-195, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53599-3.10008-3>>. Acesso em: 19 jun. 2018.