

CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas
Gerais

Jânia dos Santos Rosário

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE GÁLIO(III) E
BISMUTO(III) COM LIGANTES BIOATIVOS

Minas Gerais
2020

Jânia dos Santos Rosário

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE GÁLIO(III) E
BISMUTO(III) COM LIGANTES BIOATIVOS

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-graduação
Multicêntrico em Química como
requisito para a obtenção do título de
Mestre em Química Inorgânica

Área de Concentração: Química
Inorgânica

Orientadora: Prof^a. Dr.^a Priscila
Pereira Silva Caldeira

Minas Gerais

2020

Agradecimentos

A Deus, o Autor da vida.

À minha orientadora, Prof^a. Dr.^a Priscila Pereira Silva Caldeira pela paciência em ensinar, pelos conselhos e pelo tempo dedicado para que este trabalho pudesse ser feito. Sou grata por ter o privilégio de desenvolver este trabalho com uma pessoa que admiro.

Aos meus pais, Antônio e Maria, pelo apoio, amor e esforço para que eu chegasse até aqui. Sem vocês, eu não teria conseguido.

Aos meus irmãos: Cleomar, Juanice e Joana por serem presentes em minha vida, por me apoiarem e me ajudarem nos momentos de medo.

Ao meu namorado, Péricles, por estar presente em minha vida, pelo apoio, companheirismo e amor.

À minha sobrinha, Heloísa, por me dar momentos de alegria mesmo quando eu estava tensa com o trabalho.

A todas as pessoas que convivi no laboratório, agradeço pelos momentos de conversa, descontração e pela cooperação.

A todos os técnicos e professores do CEFET/MG, UFMG e UFU que me auxiliaram em algumas análises deste trabalho.

Ao CEFET-MG e ao Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais pelo apoio e investimento.

Enfim, agradeço a todos que contribuíram de alguma forma para que este trabalho fosse realizado, pois tenho certeza que sozinha, não teria sido possível.

ABREVIATURAS

8-HQL = 8-hidroxiquinolina

CFX – Ciprofloxacino

Cys= Cisteína

DMSO = Dimetilsulfóxido

DMF = Dimetilformamida

DNA= Ácido Desoxirribonucléico

GSH = Glutathione

DTA = Análise Térmica Diferencial

ERO = Espécie reativa com oxigênio

HSA = Albumina humana

IV = Infravermelho

NC = Número de coordenação

NDX = Ácido Nalidíxico

OMS = Organização Mundial da Saúde

Tf = Transferrina

TfR = Receptor de transferrina

TG = Análise Térmica Termogravimétrica

UV-Vis = Espectroscopia no Ultravioleta-Visível

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do núcleo do subsalicilato de bismuto $\text{Bi}_9\text{O}_7(\text{HSal})_{13}(\text{CH}_3)_2\text{CO}]_5$ mostrando o encapsulamento do núcleo de Bi_9S_7 por 13 ligantes de salicilato (estrutura de bastão). (b) Estrutura do núcleo de Bi_9O_7 mostrando o arranjo octaédrico dos átomos de bismuto (esferas amarelas) com sete faces octaédricas cobertas por um átomo de oxigênio (esferas vermelhas).	18
Figura 2 - Unidades diméricas básicas $[\text{Bi}(\text{cit})_2\text{Bi}]_2^-$. No dímero I, "W" representa uma molécula de água, enquanto no dímero II / III, o "L" representa um oxigênio de uma molécula de água (dímero II) ou um carboxilato de citrato (dímero III). Código de cores: C, azul ciano; O, vermelho; Bi, amarelo.	19
Figura 3 - Estruturas dos compostos C-DTPA e C-DOTA.	20
Figura 4 - Complexo de bismuto(III) com 2,6-piridino carboxaldeído(4-N-metil semicarbazone).	21
Figura 5: Sítio de complexação da transferrina. A proteína depende da inclusão de um Carbonato.	23
Figura 6 Transporte celular de ferro em células sadias (à esquerda) e tumorais (à direita). Fonte: adaptado de (CORCÉ et al., 2016).	24
Figura 7 - Mecanismo de ação do gálio. Abreviaturas: Tf = transferrina; NDP = nucleosido difosfato ;dNDP = desoxinucleósido difosfato; BAX = uma proteína proapoptósica.	25
Figura 8 - Representação ORTEP do complexo e $[\text{GaL}(\text{curc})]$	26
Figura 9 - Compostos de gálio atualmente utilizados na clínica médica e em estudos clínicos	27
Figura 10 - Estrutura molecular do complexo de gálio(III) derivado de 2-quinolinacarboxaldeído tiossemicarbazona.	28
Figura 11 - Complexo de gálio(III) com 7-cloroquinolina tiossemicarbazona.	29
Figura 12 - Estrutura da 4-oxo-1,4-di-hidroquinolina(à esquerda) e do ácido nalidixico (à direita).	29
Figura 13 - Estrutura de algumas Fluorquinolonas (FQs). FQs de segunda geração: norfloxacino (nfx), ciprofloxacino (cfx), enrofloxacino (erx), ofloxacina (ofx) e lomefloxacina (lmx). FQs de terceira geração: levofloxacina (lvx) e esparfloxacina (spx). FQ de quarta geração: moxifloxacina (mxfx)	30
Figura 14 - Representação esquemáticas das microespécies positiva (I), zwitteriônica(II), neutra(III) e negativa(IV) da ciprofloxacina.	31
Figura 15 - Principais modos de coordenação das quinolonas a metais.	32
Figura 16 - Complexo de cobre com os ligantes ácido nalidixico e 1,10-fenantronila.	33
Figura 17 - Estrutura do complexo bismuto-norfloxacino.	33

Figura 18 - Complexos de ácido nalidíxico com os íons metálicos Zn(II), Ca(II), Mg(II) e Fe(III).....	34
Figura 19 - Distribuição das quatro microespécies da ciprofloxacina.....	35
Figura 20 - Estrutura proposta para o complexo de platina com o ligante ciprofloxacina. .	36
Figura 21 - Estrutura da quinolina (a) e 8-hidroxiquinolina (b)	36
Figura 22 - Estrutura química do borato de 8-hidroxiquinolina (8 [Hidroxiquinolina-2-carboxilato de bis [(8-hidroxiquinolina-2-carbonil) oxil] boranil).	37
Figura 23 - Estrutura dos compostos (a) e (b) compostos de rutênio(III); (c) composto de cobre(II); (d) composto de manganês (III).	38
Figura 24 - Estrutura proposta para o composto 1.....	45
Figura 25 - Espectro vibracional do ligante livre, CFX e do Composto 1 na faixa de número de onda de 4000-400 cm^{-1} . b) Espectro vibracional do ligante livre, CFX e do Composto 1 na faixa de número de onda de 1800-400 cm^{-1}	47
Figura 26 - Espectros eletrônicos em solução aquosa com 0,5% DMSO na concentração de 1×10^{-5} mol/L do ligante CFX do Composto 1.....	50
Figura 27 - Estrutura proposta para o composto 2.....	51
Figura 28 – a) Espectro vibracional dos ligantes livres (CFX e 8-HQL) e do Composto 2 na faixa de número de onda de 4000-400 cm^{-1} ; b) Espectro vibracional dos ligantes livres (CFX e 8-HQL) CFX e do Composto 2 na faixa de número de onda de 1800-400 cm^{-1}	54
Figura 29 - Espectros eletrônicos em solução aquosa com 0,5% DMSO na concentração de 1×10^{-5} mol/L do ligante CFX do Composto 2.....	55
Figura 30 - Análise térmica [curva TG (linha preta) e DTA (linha azul)] do composto 2 realizada em atmosfera de ar sintético com taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$	57
Figura 31 - Estrutura proposta para o composto 3.....	58
Figura 32 - Espectro vibracional do ligante livre (8HQL) e do composto 3.....	60
Figura 33 – Espectros eletrônicos em solução de DMSO a 0,5% na concentração de 1×10^{-5} mol L^{-1} do ligante 8-HQL do Composto 3.....	61
Figura 34 - Estrutura proposta para o composto 4.....	62
Figura 35 - Espectro vibracional do ligante livre (NDX) e do Composto 4 na faixa de número de onda de 4000-400 cm^{-1} . b) Espectro vibracional do ligante livre (NDX) e do Composto 4 na faixa de número de onda de 1800-400 cm^{-1}	65
Figura 36 - Espectros eletrônicos em solução aquosa com 0,5% DMSO na concentração de 1×10^{-5} mol L^{-1} do ligante NDX do Composto 5.....	66
Figura 37 - Análise térmica [curva TG (linha preta) e DTA (linha azul)] do composto 5 realizada em atmosfera de ar sintético com taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Alguns compostos de bismuto usados na medicina. Adaptado de (SUN, 2011)	16
Tabela 2 Algumas propriedades e dados de reagentes e solventes utilizados	40
Tabela 3- Parâmetros de condutividade em ($\mu\text{S}/\text{cm}$) para os diferentes tipos de eletrólitos em solventes orgânicos	42
Tabela 4 - Porcentagens elementares do composto 1	46
Tabela 5 - Valores de condutividade molar do solvente DMF e composto 1	46
Tabela 6 - Propostas de atribuição das principais bandas de CFX e do composto 1	49
Tabela 7 - Porcentagens elementares do composto 2 $[\text{Bi}(\text{8-hq})_2(\text{Hcip})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	51
Tabela 8 - Valores de condutividade molar do solvente DMF e composto 2	52
Tabela 9 - Propostas de atribuição das principais bandas de CFX e do composto 2	55
Tabela 10 - Porcentagens elementares do composto 3	58
Tabela 11 - Valores de condutividade molar do solvente DMF e composto 3	59
Tabela 12 - Atribuição das principais bandas do ligante livre (8-HQL) e do composto 4	60
Tabela 13 - Porcentagens elementares do composto 4	62
Tabela 14 - Valores de condutividade molar do solvente DMF e composto 4	63
Tabela 15 - Atribuição das principais bandas do ligante livre (NDX) e do composto 4	66

SUMÁRIO

RESUMO	10
ABSTRACT	11
INTRODUÇÃO.....	12
1. REFERENCIAL TEÓRICO	14
1.1 BISMUTO.....	14
1.2 BISMUTO NA MEDICINA	15
1.3 GÁLIO	21
1.4 GÁLIO NA MEDICINA	22
1.5 QUINOLONAS	29
1.6 QUINOLINA.....	36
2. OBJETIVOS	39
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
3. MATERIAIS.....	40
3.1 REAGENTES E SOLVENTES.....	40
4. INSTRUMENTOS E MÉTODOS	41
4.1 ANÁLISE ELEMENTAR- CHN	41
4.2 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO.....	41
4.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL	41
4.4 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA	41
4.5 ANÁLISE TÉRMICA	41
4.6 ANÁLISE CONDUTIMÉTRICA.....	42
5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	43
5.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS DE BISMUTO(III).....	43
5.1.1 <i>Síntese do composto 1</i>	43
5.1.2 <i>Síntese do composto 2</i>	43
5.2 SÍNTESE DOS COMPOSTOS DE GÁLIO(III).....	44
5.2.1 <i>Síntese do composto 3</i>	44
5.2.2 <i>Síntese do composto 4</i>	44
6. – RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
6.1 COMPOSTO 1 – $[\text{BiCl}_3(\text{CFX})_3]$	45
6.1.1 <i>Caracterização estrutural</i>	45
6.1.2 <i>Análise elementar</i>	46
6.1.3 <i>Análise condutimétrica</i>	46

6.1.4	<i>Espectroscopia Vibracional</i>	46
6.1.5	<i>Espectroscopia Eletrônica</i>	49
6.2	COMPOSTO 2 [BICL(8-HQL) ₂ (HCFX)] · 2H ₂ O	50
6.2.1	<i>Caracterização estrutural</i>	50
6.2.2	<i>Análise elementar</i>	51
6.2.3	<i>Análise condutimétrica</i>	52
6.2.4	<i>Espectroscopia Vibracional</i>	52
6.2.5	<i>Espectroscopia Eletrônica</i>	55
6.2.6	<i>Análise Térmica</i>	56
7.	RESULTADOS E DISCUSSÃO – COMPOSTOS DE GÁLIO	58
7.1	COMPOSTO 3 – [GA(8-HQL) ₃]	58
7.1.1	<i>Caracterização estrutural</i>	58
7.1.2	<i>Análise elementar</i>	58
7.1.3	<i>Análise condutimétrica</i>	59
7.1.4	<i>Espectroscopia Vibracional no Infravermelho</i>	59
7.1.5	<i>Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta-visível</i>	61
7.2	COMPOSTO 4 – [GA(NDX) ₃] · 4H ₂ O	62
7.2.1	<i>Caracterização estrutural</i>	62
7.2.2	<i>Análise elementar</i>	62
7.2.3	<i>Análise condutimétrica</i>	63
7.2.4	<i>Espectroscopia Vibracional no Infravermelho</i>	63
7.2.5	<i>Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta-visível</i>	66
7.2.6	<i>Análise Térmica</i>	67
8.	CONCLUSÃO	69
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71

Resumo

Nos últimos anos tem havido uma expansão de compostos de gálio e bismuto com potencial terapêutico. O gálio(III) é capaz de mimetizar o ferro(III) substituindo-o em vários sítios ferro-dependentes, causando interrupção da replicação celular, o que se constitui em um importante mecanismo contra a proliferação de células tumorais. O bismuto(III), por sua vez, tem sido utilizado no tratamento de distúrbios gastrointestinais, úlceras e infecções bacterianas especialmente as causadas pela bactéria *Helicobacter pylori*. Somado a isso, o bismuto apresenta a grande vantagem de apresentar baixa citotoxicidade.

Dessa forma, esse trabalho consiste em aliar as propriedades farmacológicas desses íons metálicos à de ligantes bioativos. Nesse trabalho é apresentada a síntese, caracterização físico-química e estudos espectroscópicos de três novos compostos possuindo como centro metálico o bismuto(III) ou o gálio(III) com os ligantes das famílias das quinolonas, ácido nalidíxico (NDX) e ciprofloxacina(CFX), e das quinolinas, 8-hidroxiquinolina (8-HQL). Os compostos são: $[\text{BiCl}_3(\text{CFX})_3] - \mathbf{1}$, $[\text{BiCl}(\text{8-HQL})_2(\text{HCFX})] \cdot 2\text{H}_2\text{O} - \mathbf{2}$, $[\text{Ga}(\text{NDX})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O} - \mathbf{4}$. Um dos compostos presentes neste trabalho já é conhecido na literatura, $[\text{Ga}(\text{8-HQL})_3] - \mathbf{3}$ e foi preparado para futuramente ser usado como referencial para testes citotóxicos.

Palavras-chave: ácido nalidíxico, ciprofloxacina, 8-hidroxiquinolina, bismuto, gálio.

-

Abstract

Nowadays there has been an expansion of gallium and bismuth compounds with therapeutic potential. Gallium(III) is able to mimic iron(III) by replacing it at various iron-dependent sites, causing disruption of cell replication, which is an important mechanism against tumor cell proliferation. Bismuth(III), in turn, has been used to treat gastrointestinal disorders, ulcers and bacterial infections, especially those caused by the bacterium *Helicobacter pylori*. Bismuth has the great advantage of low cytotoxicity. Thus, this work consists of combining the pharmacological properties of these metallic ions with bioactive ligands.

Thus, this work consists of combining the pharmacological properties of these metal ions with that of bioactive ligands. This work presents the synthesis, physico-chemical characterization and spectroscopic studies of three new compounds having bismuth(III) or gallium(III) as the metal center with the quinolone families, nalidixic acid (NDX) and ciprofloxacin (CFX), and quinolines, (8-hq). The compounds are: $[\text{BiCl}_3(\text{CFX})_3]$ - **1**, $[\text{BiCl}(\text{8-HQL})_2(\text{CFX})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ - **2**, $[\text{Ga}(\text{NDX})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ - **4**. One of the compounds present in this work is already known in the literature, $[\text{Ga}(\text{8-HQL})_3]$ - **3** and was prepared to be used in the future as a reference for cytotoxic tests.

Keywords: nalidixic acid, ciprofloxacin, 8-hydroxyquinoline, bismuth, gallium.

Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a resistência aos antibióticos está globalmente aumentando a níveis alarmantes. O rápido surgimento de novos mecanismos de resistência bacteriana ocorre em todo o mundo e está limitando o tratamento de doenças infecciosas comuns, já que o arsenal de antibióticos eficazes vem caindo drasticamente. Em geral, as bactérias têm a habilidade genética de adquirir resistência a antibióticos. Dessa forma, a falta de novos antibióticos e o acúmulo contínuo de mecanismos de resistência por patógenos representam uma preocupação para a saúde pública mundial.

Outra questão que tem preocupado a comunidade médica internacional é o alarmante aumento dos casos de câncer e as limitações existentes para tratamento dessa enfermidade. Pesquisadores estimam que dentro de alguns anos o câncer será a principal causa de morte no mundo, ultrapassando os óbitos consequentes de doenças cardíacas (WHO, 2018). Assim como ocorre para os antibióticos, mecanismos de resistência celular também são observados para os agentes antineoplásicos (HOUSMAN et al., 2014). Somado a isso, a maioria dos quimioterápicos usados no tratamento do câncer apresentam elevada toxidez, o que justifica a pesquisa para desenvolvimento de novos antineoplásicos.

Os fatos mencionados indicam claramente uma necessidade de investir em pesquisa de novos agentes antimicrobianos e anticancerígenos que sejam mais eficazes e mais seguros. Dessa forma, novas estratégias para descoberta de fármacos têm sido adotadas, entre as quais está a complexação metálica de antibióticos já conhecidos. Essa estratégia tem se mostrado promissora em melhorar o comportamento farmacológico de alguns antibióticos e, muitas vezes, tem-se obtido compostos com potencial para superar os mecanismos de resistência bacteriana adquirida aos antibióticos (GUERRA et al., 2016; PESSOA ROCHA et al., 2011).

Nesse contexto, o presente trabalho baseou-se na ideia de aliar as propriedades farmacológicas das quinolinas e de antibióticos da classe das fluorquinolonas aos metais bioativos gálio(III) e bismuto(III) a fim de obter

compostos mais ativos contra linhagens tumorais e também potentes contra cepas bacterianas resistentes.

1. Referencial teórico

1.1 Bismuto

O bismuto é um elemento químico metálico com número atômico 83 que, foi descoberto século XV e estabelecido como elemento em 1739 por Potts e Bergmann (SUN, 2011). Pode ser encontrado na natureza como o óxido (Bi_2O_3), carbonato ($(\text{BiO})_2\text{CO}_3$) ou sulfeto (Bi_2S_3), o que é um indicativo do seu caráter de ácido de fronteira de acordo com a teoria de Pearson sobre ácidos e bases duros e macios (HSAB) (SHRIVER et al., 2003). O bismuto é comumente encontrado como subproduto da mineração de chumbo, zinco e cobre (SADLER; LI; SUN, 1999). A sua forma natural é monoisotópica (^{209}Bi) e dada à meia-vida teórica de $1,9 \times 10^9$ anos, pode ser considerado o elemento estável de maior peso da tabela periódica (KEOGAN; GRIFFITH, 2014).

A configuração eletrônica do bismuto no estado fundamental é: $[\text{Xe}] 4f^{14}5d^{10}6s^26p^3$. Os estados de oxidação do bismuto variam de II a V, sendo os principais: Bi^{3+} com raios iônicos de 1,03 e 1,17 Å para número de coordenação (NC) 6 e 8, respectivamente, e Bi^{5+} com raio iônico de 0,76 Å para NC 6 (YANG; SUN, 2007). Por ser um ácido de fronteira, é conhecido por possuir afinidade por ligantes que possuam oxigênio, nitrogênio ou enxofre como átomos doadores. Compostos de bismuto(V) são fortemente oxidantes e instáveis (ANDLEEB; IMTIAZ-UD-DIN, 2019).

Em soluções aquosas, o potencial (E°) $\text{Bi}^{5+}/\text{Bi}^{3+}$ é 2,03 V, o que indica que Bi^{5+} é instável em sistemas biológicos. Nos sistemas biológicos, o bismuto(III) coordena-se preferencialmente a grupos tiolados (-SH) que estão presentes em muitas biomoléculas (KEOGAN; GRIFFITH, 2014). A alta afinidade de Bi^{3+} ao tiolato é uma importante característica, uma vez que moléculas contendo tiol são cineticamente lábeis e podem permitir que o Bi^{3+} seja um íon altamente móvel dentro das células (STILLMAN, MARTIN; SADLER, P.J., MUNCIE, C., AND SHIPMAN, M.A.; I. BERTINI, H.B. GRAY, E.I. STIEFEL, 2007).

Embora seja considerado um metal pesado, o bismuto apresenta a particularidade de ser um metal que apresenta baixa toxicidade e natureza não-carcinogênica. Essa característica permite que o bismuto metálico e seus compostos sejam comumente considerados biologicamente seguros e não

tóxicos. Pesquisadores atribuem a baixa toxicidade do bismuto à insolubilidade de seus compostos em solução aquosa neutra (ANDLEEB; IMTIAZ-UD-DIN, 2019). Os efeitos colaterais, causados pela superdosagem, como disfunção neurológica e nefrotoxicidade, são reversíveis ao longo de algumas semanas ou meses, quando a ingestão de bismuto é interrompida (YANG et al., 2015).

1.2 Bismuto na Medicina

O bismuto não tem papel biológico conhecido, no entanto, compostos de bismuto têm sido utilizados na medicina há mais de 200 anos. A atividade antimicrobiana de alguns compostos de bismuto mesmo em baixas concentrações, a baixa toxicidade do bismuto em células humanas e os efeitos gástricos com propriedades citoprotetoras de determinados sais de bismuto, destaca o elemento como um importante foco para o desenvolvimento e descoberta de novos produtos para aplicações farmacêuticas (BRIAND; BURFORD, 1999).

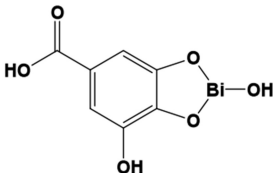
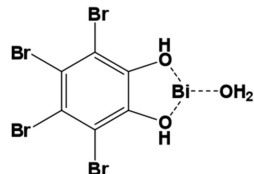
No ano de 1786, Louis Odier relatou a administração completa do primeiro medicamento contendo o bismuto (subnitrato de bismuto), utilizado para o tratamento de dispepsia, também conhecido como indigestão (SADLER; LI; SUN, 1999). Ainda hoje, a principal aplicação medicinal de compostos de bismuto é associada ao tratamento de distúrbios gastrointestinais, úlceras e infecções bacterianas, especialmente as causadas pela bactéria *Helicobacter pylori*, uma bactéria Gram-negativa da mucosa gástrica (YARAR et al., 2018).

Em sistemas biológicos o bismuto(III) pode interagir com aminoácidos, peptídeos e proteínas. A cisteína (cys), que é um aminoácido que contém o grupo tiol, e peptídeos de baixo peso molecular contendo cisteína, como a glutathione (GSH), podem atuar prevenindo a precipitação de compostos de bismuto no meio estomacal (pH ~2) (WANG; XU, 2008). O tripeptídeo glutathione, presente em muitas células em concentrações relativamente altas (0,5 a 10mM) desempenha importante papel no transporte do bismuto(III) no meio intracelular (BURFORD; EELMAN; GROOM, 2005). Já no plasma sanguíneo, meio extracelular, considerava-se que o principal alvo do Bi^{3+} seria a proteína albumina (HSA) que é a proteína mais abundante no soro (0,63 mM). Contudo, experimentos *in vitro* mostram que 70% do Bi^{3+} se liga à

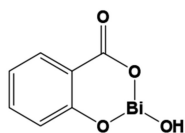
transferrina sérica e o restante (30%) à HSA, apesar da concentração de HSA ser cerca de 13 vezes maior do que a de transferrina no sangue (SUN; SZETO, 2003). A transferrina é a proteína responsável pelo transporte de ferro no corpo humano. Uma vez que a transferrina é apenas 30% saturada com Fe^{3+} e tem capacidade para se ligar a outros íons metálicos, como Bi^{3+} , Ga^{3+} , Al^{3+} , Ru^{3+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , entre outros, ela é considerada como o principal transportador de íons metálicos e metalofármacos no corpo humano (SUN; LI; SADLER, 1999). Contudo, embora a transferrina seja um transportador potencial para Bi^{3+} é importante destacar que a afinidade de ligação entre transferrina- Bi^{3+} e o receptor de transferrina (TfR) presente na membrana das células foi determinada como sendo em torno de três ordens de magnitude inferior a afinidade da transferrina- Fe^{3+} pelo TfR (SUN, 2011).

A Tabela 1 apresenta alguns compostos de bismuto e seus usos na medicina

Tabela 1 - Alguns compostos de bismuto usados na medicina. Adaptado de (SUN, 2011)

Nome	Fórmula	Principais aplicações
Oxicloreto de bismuto	BiOCl	Cosmético (pigmento branco perolado)
Subcarbonato de bismuto	$\text{Bi}_2\text{O}_2(\text{CO}_3)$	É usado como material de enchimento em cateteres radiopacos que podem ser vistos por raio-X.
Subgalato de bismuto (Devrom®)		Tratamento do mau cheiro, desodorizando a flatulência e as fezes.
Bibrocato (Posiformin®)		Tratamento de infecções oculares.

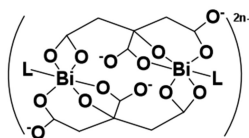
Subsalicilato de
bismuto
(Pepto-bismol®)



Ver Fig. 1

Tratamento de afecções e desconfortos temporários do estômago e do trato gastrointestinal devido a sua ação antiácida.

Subnitrato de bismuto
coloidal
(Peptulan®)



Ver Fig. 2

Tratamento da úlcera péptica gástrica e duodenal, esofagite de refluxo, gastrite e duodenites.

Os compostos de bismuto são especialmente conhecidos na medicina por apresentarem atividade contra a enzima *Helicobacter pylori*, uma das responsáveis pelo aparecimento de úlceras e gastrites. A enzima urease pode converter a uréia em amônia e neutralizar o ambiente ácido e, portanto, é crucial para a sobrevivência da bactéria *H. pylori* no ambiente estomacal (pH ~2) (MULROONEY; HAUSINGER, 2003). Alguns estudos mostraram que alguns compostos de bismuto podem inibir a atividade da enzima urease (MURAFUJI et al., 2006; ZHANG et al., 2006). Esses estudos indicaram que o metal inibe a atividade da urease através da ligação à Cys319, uma cisteína presente na entrada do sítio ativo da enzima. Após a ligação ao Bi^{3+} , a entrada do sítio ativo é selada e, conseqüentemente, os substratos não conseguem alcançar o alvo, inibindo a atividade da uréase (SUN, 2011).

Há ainda outros mecanismos de ação prováveis para a ação antibacteriana do bismuto(III). O bismuto pode se ligar aos sítios de zinco(II) e ferro(III) nas proteínas e enzimas, e os mecanismos bioquímicos dos efeitos bactericidas do bismuto na *H. pylori* podem residir em sua capacidade de interferir nos cofatores de zinco e ferro e no próprio metabolismo do ferro (GE et al., 2007).

Embora a *H. pylori* adquira resistência a antibióticos pertencentes a terapias padrão de primeira linha, não há relatos que *H. pylori* tenha desenvolvido resistência a compostos de bismuto (MÉGRAUD, 2004). Somado a isso, a coadministração de bismuto(III) com antibióticos apresenta efeito sinérgico e tem o potencial de reduzir os níveis de resistência da *H. pylori* aos antibióticos de primeira linha (MIDOLO et al., 1999).

O subsalicilato de bismuto (BSS, Pepto-Bismol®; Procter & Gamble Company, Cincinnati, Ohio, EUA) é um medicamento utilizado mundialmente para a prevenção e tratamento de diarreia e dispepsia (SADLER; LI; SUN, 1999). A estrutura do BSS e o mecanismo de hidrólise foram modelados a partir de dois grupos de oxosalicilato de bismuto: $\text{Bi}_9\text{O}_7(\text{Hsal})_{13}(\text{Me}_2\text{CO})_5 \cdot (\text{Me}_2\text{CO})_{1.5}$ (Figura 1 A) e $[\text{Bi}_{38}\text{O}_{44}(\text{Hsal})_{26}(\text{Me}_2\text{CO})_{16}(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Me}_2\text{CO}_4)_{1.5}$ (Figura 1 B). Os ligantes de salicilato são coordenados com todos os átomos de bismuto via quelação, ao passo que os agrupamentos de Bi_9 consistem em seis átomos de bismuto octaédrico ligados a oito átomos de oxigênio $[\text{Bi}_6\text{O}_8]^{2+}$. O agrupamento de Bi_9 pode se reunir para formar agrupamentos de Bi_{38} , que são menos solúveis e termodinamicamente estáveis, o que indica possível processo de hidrólise e a baixa solubilidade destes em água (LI; SUN, 2012).

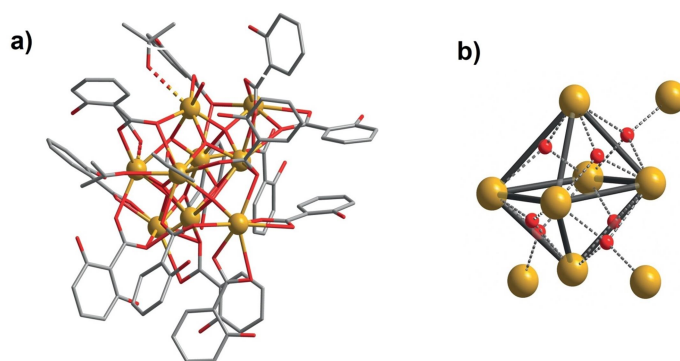


Figura 1 - Estrutura do núcleo do subsalicilato de bismuto $\text{Bi}_9\text{O}_7(\text{Hsal})_{13}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_5$ mostrando o encapsulamento do núcleo de Bi_9S_7 por 13 ligantes de salicilato (estrutura de bastão). (b) Estrutura do núcleo de Bi_9O_7 mostrando o arranjo octaédrico dos átomos de bismuto (esferas amarelas) com sete faces octaédricas cobertas por um átomo de oxigênio (esferas vermelhas). Fonte: (LI; SUN, 2012)

A partir do citrato de bismuto, foram desenvolvidos dois outros medicamentos que são amplamente utilizados: subcitrato de bismuto coloidal (CBS, De-Nol®; GistBrocades, Delft, Holanda, lançado em 1976) para o tratamento de úlcera gástrica e intestinal; e o citrato de bismuto e ranitidina (RBC, Tritec ® e Pylorid ®, GSK), que combina a ação antissecretores da ranitidina com o protetor de mucosas e as propriedades bactericidas do bismuto (SADLER; LI; SUN, 1999). A análise estrutural de compostos de citrato de bismuto, sugere que estes se arranjam em unidades diméricas de citrato de bismuto $[\text{Bi}(\text{cit})_2\text{Bi}]^{2-}$ e estas servem como

bloco de construção básico para seus compostos (YANG et al., 2010). Para o CBS, foi proposto que três tipos de unidades diméricas (Figura 2 a) se arranjam formando folhas bidimensionais e polímeros aniônicos tridimensionais. (Figura 2b) (LI; SUN, 2012). No caso da RBC, Figura 2 c, foi proposto que ranitidina se insere nos canais poliméricos dentro da estrutura de citrato de bismuto (YANG et al., 2010).

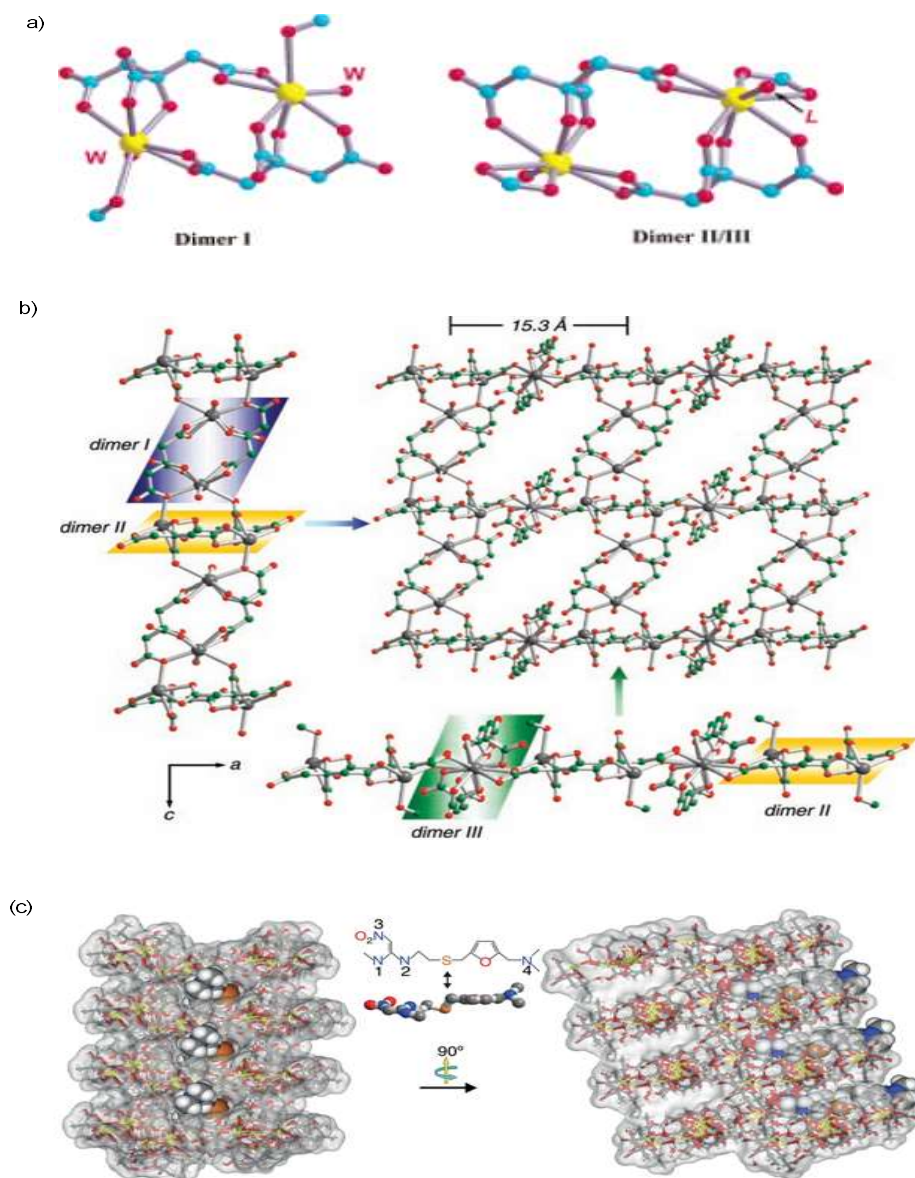


Figura 2 - Unidades diméricas básicas $[\text{Bi}(\text{cit})_2\text{Bi}]_2^-$. No dímero I, "W" representa uma molécula de água, enquanto no dímero II / III, o "L" representa um oxigênio de uma molécula de água (dímero II) ou um carboxilato de citrato (dímero III). Código de cores: C, azul ciano; O, vermelho; Bi, amarelo
 (b) Projeção da estrutura de raios X do complexo de citrato de bismuto no eixo b. A cadeia de $[\text{Bi}(\text{cit})_2\text{Bi}]_2^-$ foi formada pela agregação dos dímeros I e II ao longo do eixo c, e a agregação dos dímeros II e III ao longo do eixo a. Todos os íons de potássio e amônio, átomos de hidrogênio e moléculas de água foram omitidos para maior clareza. Fonte: (SUN, 2011)
 (c) modelo estrutural de citrato de ranitidina e bismuto com ranitidina inserida no canal. Fonte: (LI; SUN, 2012; LI et al., 2003)

Além da atividade antimicrobiana, os compostos de bismuto apresentam propriedades anticancerígenas e anti-leishmania, também são utilizados como agentes radioterápicos e tem a capacidade de reduzir os efeitos colaterais da cisplatina na terapia do câncer (ADEYEMI; ONWUDIWE, 2020; KEOGAN; GRIFFITH, 2014).

Outra aplicação medicinal do bismuto é em radioimunoterapia. Estudos terapêuticos mostraram a eficácia de radionucleotídeos de partículas alfa de ^{212}Bi (tempo de meia-vida 61 minutos) e ^{213}Bi (tempo de meia-vida de 45 minutos), mostraram que os mesmos são eficazes como agentes radioterápicos direcionados à terapia de câncer, quando complexados a ligantes quelantes como C-DOTA (ácido 2-(4-nitrobenzil)-1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano-1,4,7,10-tetra-acético) e C-DTPA (ácido 2-(4-nitrobenzil)-dietilenotriaminapentacético)(DADWAL et al., 2011), Figura 3.

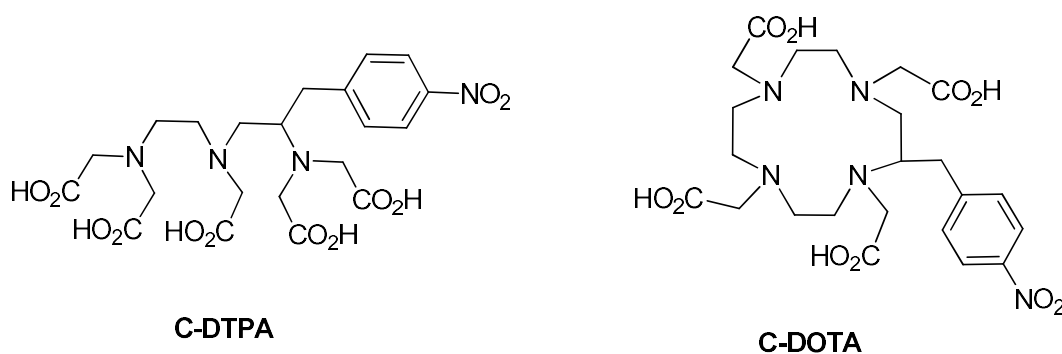


Figura 3 - Estruturas dos compostos C-DTPA e C-DOTA
 Fonte: (DADWAL et al., 2011)

O efeito antitumoral de alguns compostos de bismuto com tiossemicabazona foi relatado (LI; SUN, 2012; LI et al., 2013; YI et al., 2020; ZHANG et al., 2012). Um exemplo é o complexo de bismuto derivado de bis-2,6-piridino-carboxaldeído(^4N -metil-semicarbazona), $[\text{BiL}(\text{NO})_3]$, $\{\text{L} = 2,6\text{-piridino-carboxaldeído}(^4\text{N}\text{-metil-semicarbazona})\}$, testes biológicos *in vitro* e *in vivo* indicaram atividade contra linhagens celulares humanas de cancro do pulmão A549 e H460 e citotoxicidade extremamente baixa para a linha celular de fibroblastos do pulmão humano não cancerígeno. A Figura 4 mostra a estrutura do complexo (OUYANG et al., 2017).

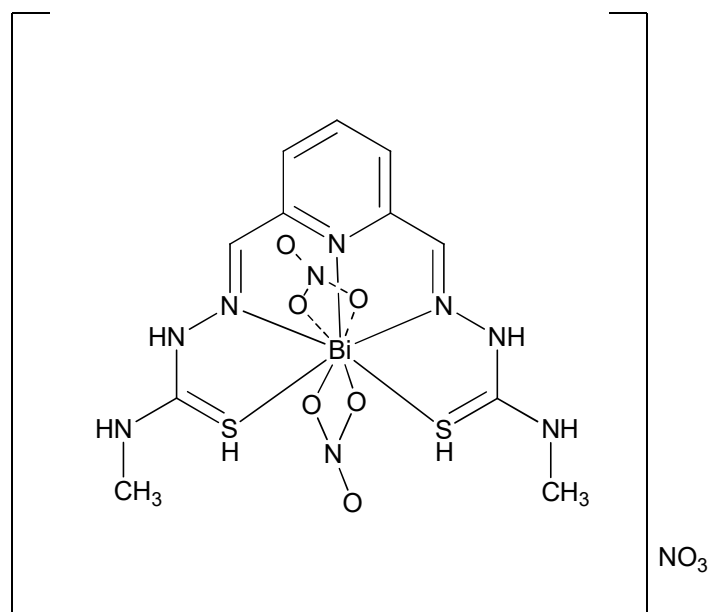


Figura 4 - Complexo de bismuto(III) com 2,6-piridino carboxaldeído(4-N-metil semicarbazone).
 Fonte: (OUYANG et al., 2017)

1.3 Gálio

O gálio é um elemento químico metálico com número atômico 31, pertencente ao grupo 13 na tabela periódica, foi descoberto em 1875 por Paul-Emile Boisbaudran na França (CHITAMBAR, 2016). O gálio é obtido a partir da extração de minérios de alumínio e zinco (LESSA; PARRILHA; BERALDO, 2012). Possui cor branca prateada brilhante, sua temperatura de fusão é de 28,76 °C. Os íons metálicos Ga^{3+} são propensos a hidrolisar dentro de um grande domínio de pH, incluindo pH fisiológico, para formar espécies mono e polinucleares de hidróxido (CHITAMBAR, 2016). Assim como os outros elementos pertencentes ao seu grupo, boro, alumínio e índio, o elemento gálio(III) é classificado como um ácido duro pela teoria de Pearson, possui maior afinidade para ligantes contendo átomos doadores duros como oxigênio e nitrogênio (GREEN; WELCH, 1989).

Considerado um metal com propriedades únicas, o gálio é imprescindível para aplicações tecnológicas atuais. O principal uso é na indústria eletrônica, na fabricação de dispositivos optoeletrônicos (que são aparelhos eletrônicos que fornecem, detectam e controlam luz). Arseneto de gálio (GaAs) e o nitreto de gálio (GaN), são exemplos de compostos valiosos usados em semicondutores avançados e chips de LED (LU et al., 2017). Outra

aplicação é em materiais dentários e como fármacos (DUFFIN et al., 2020; LIU et al., 2017).

Apesar de sua aplicabilidade, poucas informações são encontradas sobre toxicidade causada em humanos, visto que há poucos relatos na literatura médica. Testes feitos em animais indicam que o gálio metálico é considerado um veneno por via subcutânea e intravenosa e prejudicial se inalado ou ingerido (IVANOFF; IVANOFF; HOTTEL, 2012). Dados da literatura médica revelaram toxicidade após exposição à vapores de cristais de fluoreto de gálio e a complexos de halogeneto de gálio. Os principais efeitos observados foram irritação da pele, mucosa e olhos, bem como comprometimento da função da medula óssea (GÂRBAN et al., 2014).

Embora o gálio não seja um elemento de transição, muitos aspectos de sua química assemelham-se a do ferro, uma vez que os potenciais de ionização, raios iônicos e o número de coordenação são similares para ambos os metais no estado de oxidação +3 (NARASIMHAN; ANTHOLINE; CHITAMBAR, 1992). Do ponto de vista bioquímico, uma apreciável diferença entre os dois metais é que o ferro, redox ativo, pode existir em estado divalente (Fe^{2+}) ou trivalente (Fe^{3+}) enquanto o gálio possui valência constante e pode existir apenas na forma trivalente (Ga^{3+}) (KELSON; CARNEVALI; TRUONG-LE, 2013).

1.4 Gálio na Medicina

Não existem dados fisiológicos que sugiram uma função ou vias metabólicas claras em relação ao gálio no organismo humano. Apesar disso, esse elemento exhibe importantes propriedades farmacológicas. Embora existam estudos que destacam a má absorção oral de compostos de gálio, sabe-se que o mesmo apresenta favoráveis efeitos terapêuticos, abrangendo: tratamento de hipercalemia, inibição da proliferação neoplásica e tratamento de doenças infecciosas, sendo útil no tratamento de algumas doenças (GÂRBAN et al., 2014).

O gálio(III) compartilha certas propriedades com o ferro(III): i) o raio iônico octaédrico para Ga^{3+} é de 0,620 Å, enquanto do de Fe^{3+} é de 0,645 Å e o raio iônico tetraédrico é de 0,47 Å para Ga^{3+} e 0,49 Å para Fe^{3+}

(CHITAMBAR, 2016); *ii*) ambos íons preferem adotar a geometria octaédrica (CN=6); *iii*) o comportamento químico de ambos frente a biomoléculas é similar, visto que se comportam como ácido de Lewis duro. A similaridade estrutural entre o gálio(III) e o ferro(III) permite que o gálio atue mimetizando o ferro nos sistemas biológicos. No entanto, enquanto a ligação do ferro a uma proteína promove a função, a substituição por gálio geralmente interrompe a sua função e pode levar a efeitos adversos (NIKOLOVA et al., 2016). Em meio aquoso, o ferro geralmente existe em dois estados de oxidação Fe^{2+} (d^6) e Fe^{3+} (d^5) e *in vivo* o potencial redox ($E^\circ = 0,771 \text{ V}$) entre esses dois estados permite uma ampla gama de atividades metabólicas que são cuidadosamente reguladas para evitar reações citotóxicas (SHRIVER et al., 2003).

O principal modo de ação dos compostos de gálio e o seu transporte se dão através da ligação deste à transferrina. Como dito anteriormente, a transferrina é uma proteína responsável pelo transporte do ferro no organismo. Ela contém sítios de ligação de ferro: terminal carboxi, terminal amino e terminal hidroxil. Durante a complexação do íon ferro(III) ao sítio ativo da proteína, uma molécula de carbonato é incorporada completando a esfera de coordenação e causando um efeito sinérgico. O sítio ativo da transferrina está representado na Figura 5.

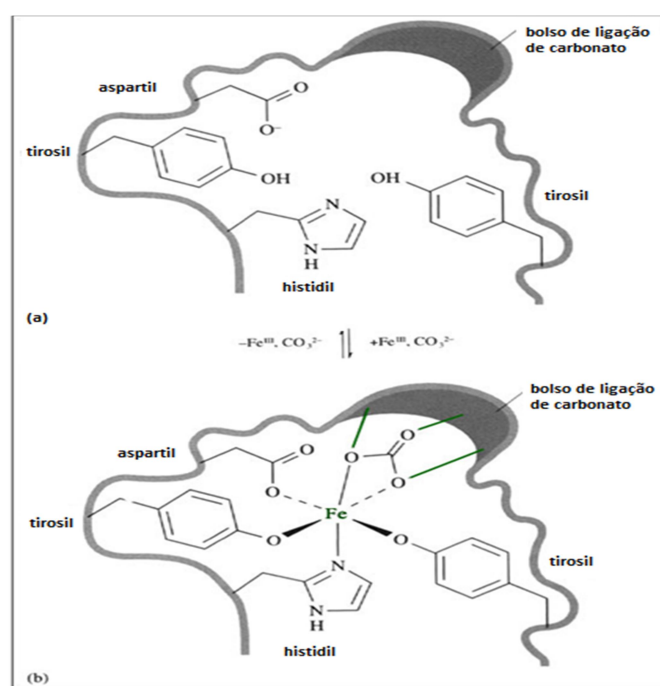


Figura 5: Sítio de complexação da transferrina. A proteína depende da inclusão de um Carbonato externo, mas há um sítio de ligação específico para isso.

Fonte: Adaptado de (SHRIVER et al., 2003)

Quando ligado à Tf, a internalização do ferro é iniciada pela ligação desse a um receptor específico (TfR) presente na maioria das células que só é ativado quando existe a necessidade de ferro. A interação Tf-TfR é facilitada pelo pH extracelular 7,4. O complexo Tf-TfR é internalizado por endocitose. Dentro do endossoma o pH é reduzido (5,5) pela bomba de prótons (dependente de ATP). Com pH reduzido o ferro(III) é liberado da Tf. A apo-Tf permanece ligada ao receptor e posteriormente é liberada para o meio extracelular (SHRIVER et al., 2003).

Na maioria das células cancerígenas, a necessidade de um grande aporte de ferro está relacionada a uma aceleração da divisão celular. Nas células tumorais, a rápida proliferação celular explica o aumento da atividade e expressão da ribonucleotídeo redutase, proteína responsável pela síntese do DNA. Isso resulta no aumento da expressão do receptor 1 da transferrina (TfR1) ampliando a entrada de ferro na célula, Figura 6, (CORCÉ et al., 2016). Dessa forma, como o Ga^{3+} pode mimetizar o Fe^{3+} , o gálio compete com o ferro e mostra-se como uma alternativa para reduzir o ferro no meio intracelular e, portanto, desacelera a proliferação das células tumorais.

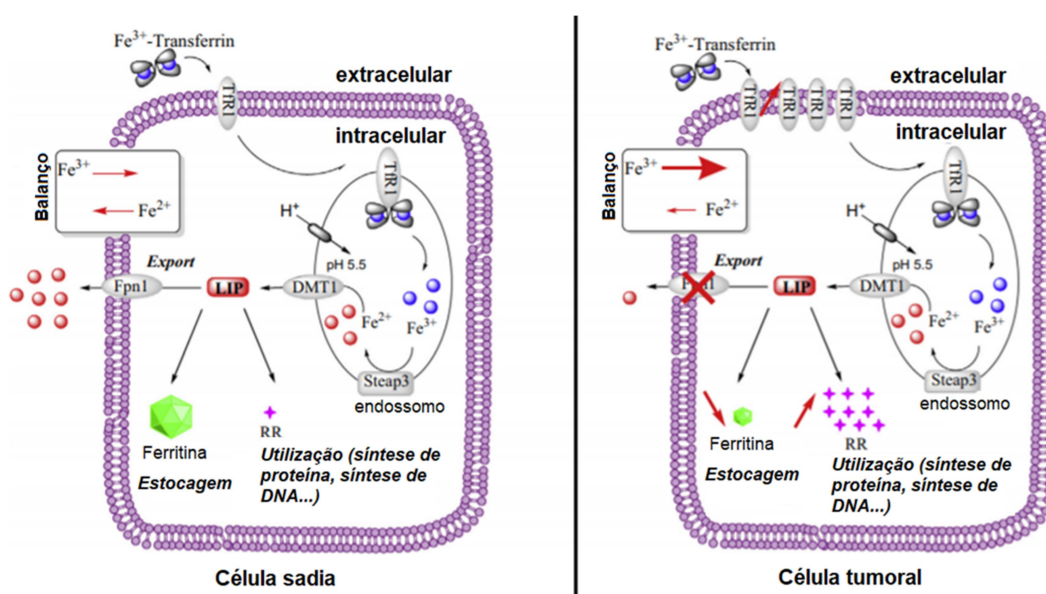


Figura 6 Transporte celular de ferro em células saudáveis (à esquerda) e tumorais (à direita). Fonte: adaptado de (CORCÉ et al., 2016)

A captação inicial de gálio se dá de maneira similar ao ferro: ocorre a endocitose mediada pelo receptor de transferrina, seguida pelo transporte de transferrina-metal para os endossomos. Uma vez ligado à transferrina, o

gálio(III) é transportado para o citosol, onde se liga principalmente à enzima ribonucleotídeo redutase (RR) e bloqueia a síntese de ribonucleotídeos essenciais para a síntese de DNA (CHITAMBAR, 2016; LANE et al., 2015; TIMERBAEV, 2009). A presença do gálio(III) na corrente sanguínea conduz à redução da concentração do ferro no citoplasma da célula neoplásica e, portanto, promove a inibição da proliferação celular. Contudo, é importante destacar a força de ligação entre macromoléculas biológicas e esses dois metais, Ga^{3+} e Fe^{3+} , pode diferir-se ligeiramente, por exemplo o gálio(III) se liga à transferrina com uma afinidade 300 vezes menor que o ferro(III) (HARRIS; PECORARO, 1983). Esse fato indica que a substituição do gálio pelo ferro em metaloenzimas ocorrerá quando houver um excesso adequado de gálio no meio biológico.

O diagrama da Figura 7 mostra a captação celular de gálio ao internalizar o complexo transferrina-gálio através da endocitose mediada por TfR. O gálio(III) liga-se à transferrina para formar complexos transferrina-gálio, que por sua vez se ligam a TfR na superfície de células neoplásicas que contem alta densidade do receptor de transferrina, TfR. O gálio, entregue no citoplasma, interfere na liberação intracelular de ferro do endossomo para os compartimentos celulares. Além de atuar mimetizando o ferro, o gálio também tem efeitos citotóxicos diretos, resultando em morte celular (TIMERBAEV, 2009).

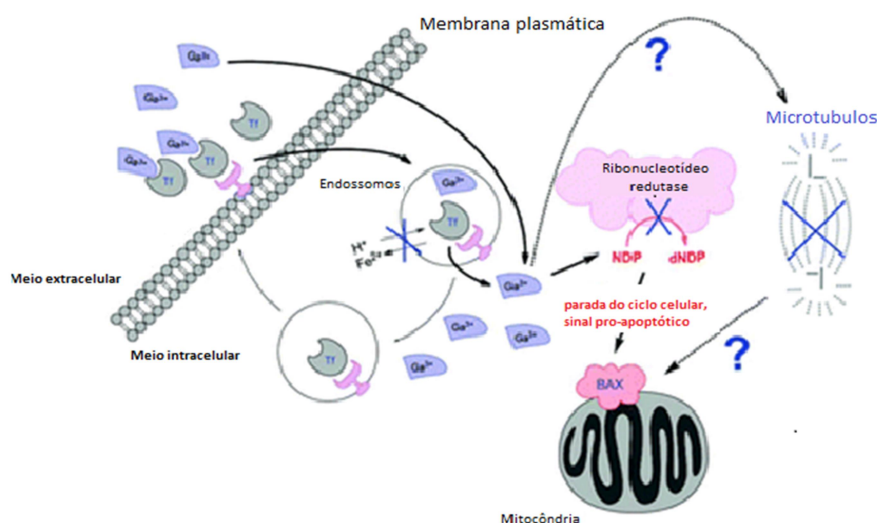


Figura 7 - Mecanismo de ação do gálio. Abreviaturas: Tf = transferrina; NDP = nucleosido difosfato; dNDP = desoxinucleósido difosfato; BAX = uma proteína proapoptótica.

Fonte: Adaptado de (TIMERBAEV, 2009)

Os complexos de gálio entraram pela primeira vez na clínica médica no final da década de 60, ao se descobrir que o citrato de ^{67}Ga quando injetado em animais portadores de tumor, concentravam-se em locais de tumores que cresciam ativamente. Estudos posteriores em humanos confirmaram esses achados e o exame de ^{67}Ga surgiu como agentes de imagem de tumores. Isótopos de gálio têm sido utilizados na cintilografia nuclear (^{67}Ga ; γ , $t_{1/2}$ 3,35 dias) e na tomografia por emissão de pósitrons (Positron Emission Tomography, PET), (^{68}Ga ; β^+ , $t_{1/2}$ 68 min) (CHITAMBAR, 2016; PRATA et al., 2017). Em um estudo publicado por Lange e colaboradores (LANGE et al., 2016), um ligante de base de Schiff, 2-etoxi-N,N-bis(salicilideno)-1,2-diaminopropano, derivado da condensação de 1,3-diaminopropano e 3-etoxissalicilaldeído, foi complexado com $^{68}\text{Ga}^{3+}$ na presença de outro ligante, curcumina(1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona), formando um complexo octaédrico. A Figura 6 mostra a estrutura cristalina do complexo obtido. O complexo formado mostrou-se capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, ligar-se ao agregado de proteínas de 42 aminoácidos chamada de β -amilóide, sinalisadora da doença de Alzheimer e emitir pósitrons (LANGE et al., 2016).

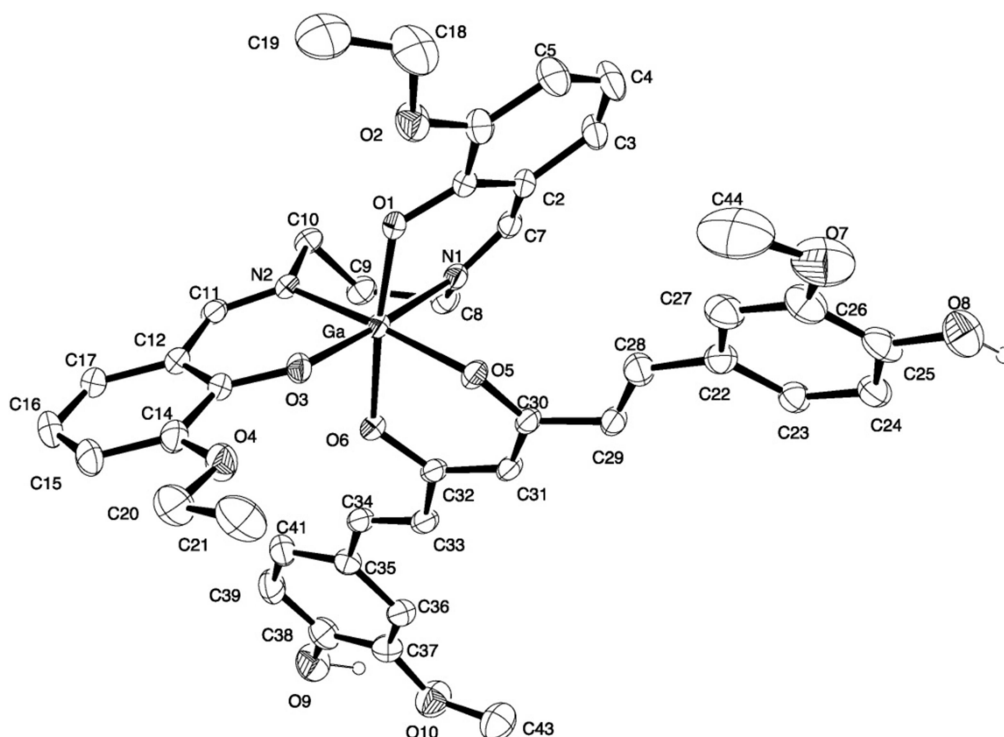


Figura 8 - Representação ORTEP do complexo e $[\text{GaL}(\text{curc})]$

Fonte: (LANGE et al., 2016)

O gálio é o segundo metal mais utilizado na terapia do câncer. Neste contexto, tem-se o nitrato de gálio aprovado para uso clínico e existem três outros compostos sendo extensivamente estudados: maltolato de gálio(III), tris(8-quinolinato)gálio(III) (KP46) e citrato de gálio(III). O nitrato de gálio (Ganite™) foi o primeiro medicamento aprovado para entrar em uso clínico no tratamento de hipercalemia relacionado ao câncer e tratamento da doença óssea de Paget. Em numerosos ensaios clínicos, apresentou atividade antineoplásica contra câncer de bexiga e linfoma (CHITAMBAR, 2010; LESSA; PARRILHA; BERALDO, 2012). O maltolato de gálio(III), inicialmente avaliado como antimicrobiano, é considerado composto de segunda geração. Apresenta maior biodisponibilidade oral e foi ativo contra vários tipos de linfoma, incluindo aqueles com resistência adquirida ao nitrato de gálio (CHITAMBAR, 2017). O tris(8-quinolinato)gálio(III) (KP46) foi submetido a ensaios clínicos na Fase I e apresentou atividades contra câncer renal e em outras linhagens celulares como melanoma, de ovário, da mama e outros (TIMERBAEV, 2009). O citrato de gálio entrou recentemente para ensaios clínicos como um novo medicamento para o tratamento de uma variedade de infecções. A Figura 9 mostra as estruturas dos compostos tris(8-quinolato)gálio(III) e maltolato de gálio

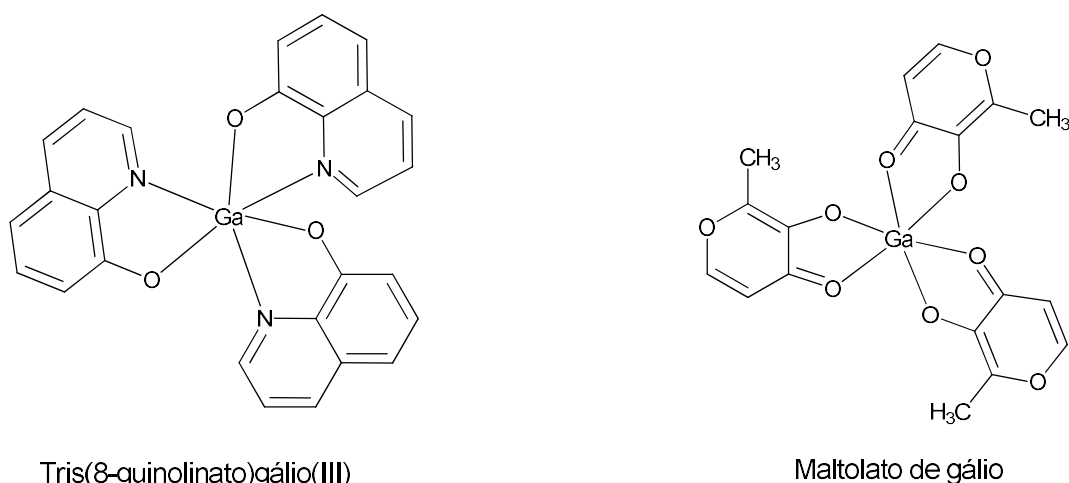


Figura 9 - Compostos de gálio atualmente utilizados na clínica médica e em estudos clínicos
 Fonte:(CHITAMBAR, 2016)

A atividade anticancerígena de novos complexos de gálio(III) tem sido vastamente estudada. Um novo complexo de gálio(III) com análogos de 2-

quinolinacarboxaldeído tiossemicarbazona foi sintetizado e a estrutura foi elucidada por meio de cristalografia de raios X, Figura 10. Em relação à atividade antitumoral, o complexo apresentou atividade antiproliferativa contra linhagens celulares de câncer pulmonar humano (A549) e câncer gástrico humano (SGC7901) e não foi tóxico para células normais. Além disso, induziu a apoptose através do aumento da liberação de EROs (Espécies Reativas de Oxigênio) (CAO et al., 2019).

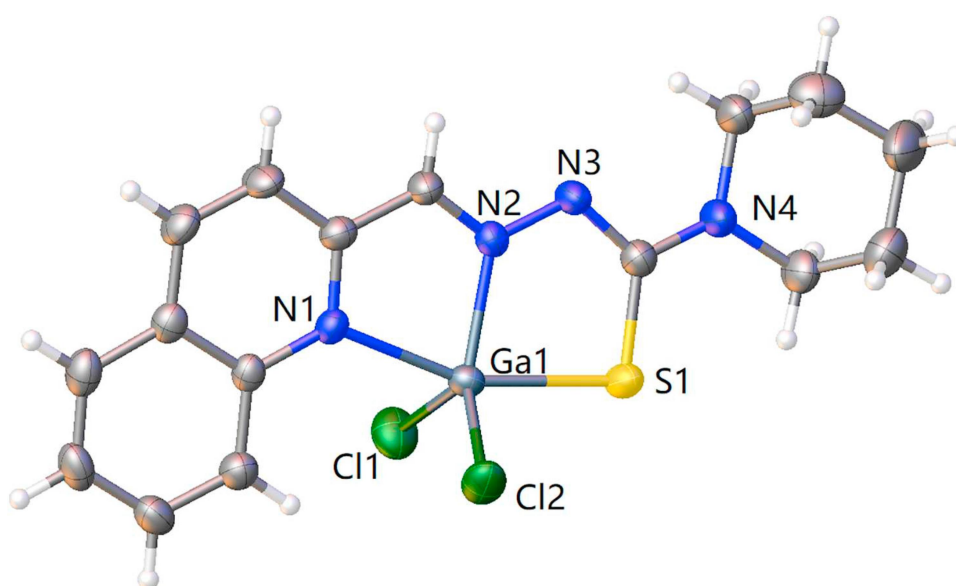


Figura 10 - Estrutura molecular do complexo de gálio(III) derivado de 2-quinolinacarboxaldeído tiossemicarbazona
Fonte: (CAO et al., 2019)

Outro estudo publicado por Kumar e colaboradores (KUMAR et al., 2014), avaliou a atividade antitumoral de complexo de gálio(III) com 7-cloroquinolina tiossemicarbazona (Figura 11) contra linhagem celular de câncer de cólon (HCT-116) e o potencial antimalárico contra *Plasmodium falciparum* nas cepas 3D7. O complexo foi eficaz contra a malária e apresentou elevado efeito antiproliferativo contra linhas celulares cancerígenas (KUMAR et al., 2014).

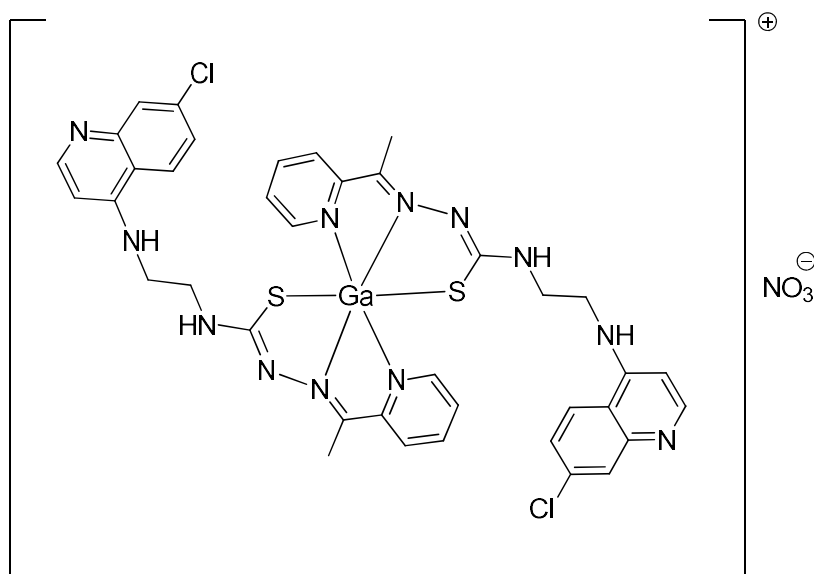


Figura 11 - Complexo de gálio(III) com 7-cloroquinolina tiossemicarbazona
Fonte: (KUMAR et al., 2014)

1.5 Quinolonas

O termo quinolona é comumente utilizado para os ácidos quinolonocarboxílicos ou 4-quinolonas, que são um grupo de agentes antibacterianos sintéticos contendo um esqueleto de 4-oxo-1,4-di-hidroquinolina (Figura 12) (TUREL, 2002). No início da década de 60, foi introduzido o ácido nalidíxico, ácido 1-etil-1,4-di-hidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridina-3-carboxílico (UIVAROSI, 2013), primeiro medicamento da classe das quinolonas. Desde então, numerosas quinolonas foram preparadas em busca de agentes antibacterianos mais potentes (ZHOU et al., 2017). O interesse clínico e científico em torno das quinolonas contribuiu para que fossem propostas modificações estruturais no núcleo básico, a adição de um átomo de flúor na posição C6 deu origem às fluoroquinolonas e a introdução de um anel de piperazina na posição C7 aumentou significativamente o espectro de atividade (FEIO et al., 2014).

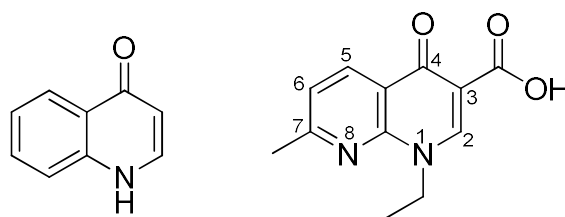
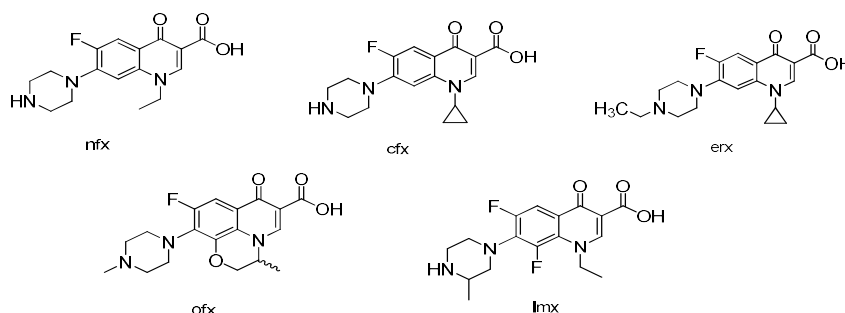


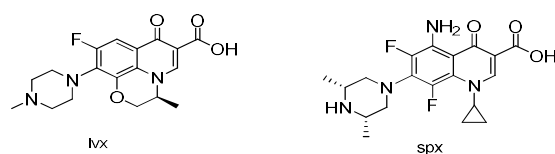
Figura 12 - Estrutura da 4-oxo-1,4-di-hidroquinolina(à esquerda) e do ácido nalidíxico (à direita).
Fonte: (TUREL, 2002)

Considerando o perfil farmacocinético e atividade antimicrobiana, uma das maneiras de classificar as quinolonas, é em termos de gerações (Figura 13). As quinolonas de primeira geração foram aprovadas para o tratamento de infecções do trato urinário e doenças sexualmente transmissíveis, são usadas menos frequentemente devido à eficácia limitada e potencial carcinogênico (MENDOZA-DIAZ; IRETA-MORENO, 1994). Quinolonas de segunda geração apresentam elevada atividade contra bacilos Gram-negativos aeróbicos e considerável cobertura patogênica, mas atividade Gram-positiva limitada. A ciprofloxacina permanece a quinolona de segunda geração mais ativa contra *Pseudomonas aeruginosa*. Quinolonas de terceira geração mantêm elevada atividade contra Gram-negativos e singular atividade intracelular, no entanto, apresentam melhor desempenho contra Gram-positivos. Por fim, representantes de quarta geração tiveram maior abrangência Gram-negativa, mantiveram a cobertura contra Gram-positivo e apresentaram cobertura anaeróbica (OLIPHANT; PHARM; HERSHEY, 2002).

Fluoroquinolona de Segunda Geração



Fluoroquinolona de Terceira Geração



Fluoroquinolona de Quarta Geração

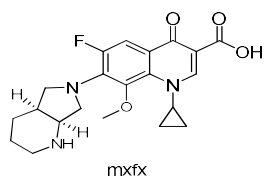


Figura 13 - Estrutura de algumas Fluoroquinolonas (FQs). FQs de segunda geração: norfloxacino (nfx), ciprofloxacino (cfx), enrofloxacino (erx), ofloxacina (ofx) e lomefloxacina (lmx). FQs de terceira geração: levofloxacina (lvx) e esparfloxacina (spx). FQ de quarta geração: moxifloxacina (mxfx)

Fonte (FEIO et al., 2014)

As quinolonas são agentes bactericidas que possuem como alvo as enzimas DNA girase (topoisomerase II) e topoisomerase (IV), que ligam-se no complexo enzimático causando lesão conformacional, inibem a replicação e transcrição do DNA bacteriano, causando morte celular (RUSU et al., 2017). O aumento do uso de quinolonas tem favorecido o surgimento de resistência bacteriana. Nesse sentido, tem-se realizado vários estudos em que são avaliadas as propriedades farmacocinéticas da interação entre quinolona e metal (TENOVER, 2006). A presença de íons metálicos proporciona uma maior captação de quinolonas por células bacterianas quando comparada ao fármaco livre e um novo modo de ação devido ao efeito sinérgico do metal (SHAIKH; GIRIDHAR; YADAV, 2007).

A presença de um grupo carboxílico e de um grupo amino, atribui à quinolonas propriedades anfotéricas. Em solução aquosa, pode existir em quatro microespécies (conforme o pH do meio): catiônica, zwitteriônica, aniônica e neutra. A Figura 14 mostra essas microespécies para a ciprofloxacina. (SUN et al., 2002).

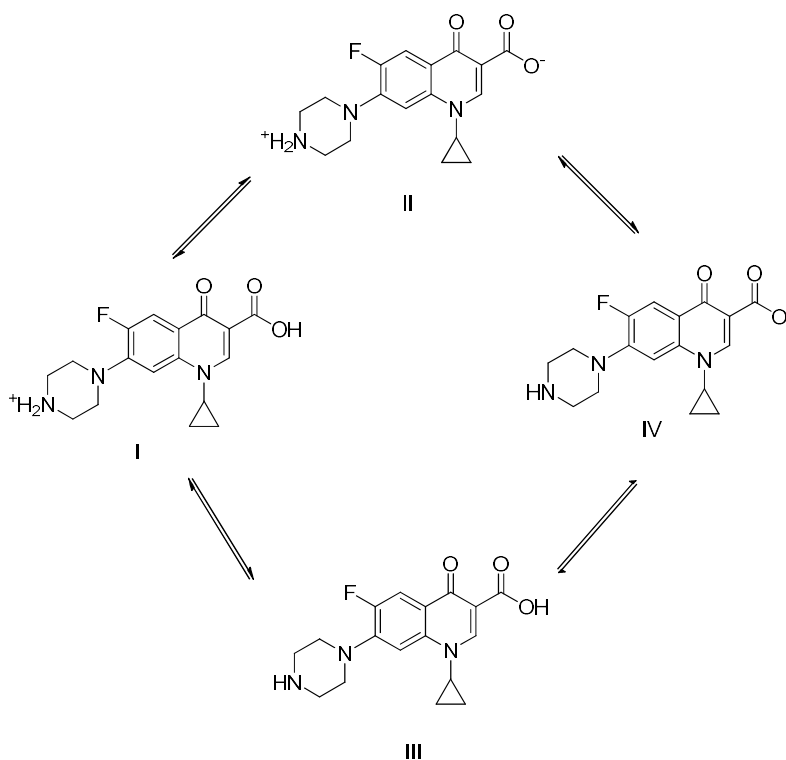


Figura 14 - Representação esquemáticas das microespécies positiva (I), zwitteriônica(II), neutra(III) e negativa(IV) da ciprofloxacina.
Fonte: Adaptado - (SUN et al., 2002)

O modo de coordenação das quinolonas ao metal pode se dar de maneira bidentada, entre os átomos de oxigênio da carbonila e do oxigênio carboxílico (Figura 15 a). De forma menos frequente, tem-se a coordenação bidentada através de dois átomos de oxigênio carboxil (Figura 15 b) ou através de ambos os átomos de nitrogênio piperazínico (Figura 15 c). As quinolonas também podem se coordenar ao íon metálico através do nitrogênio piperazínico terminal (Figura 15 d). (UIVAROSI, 2013).

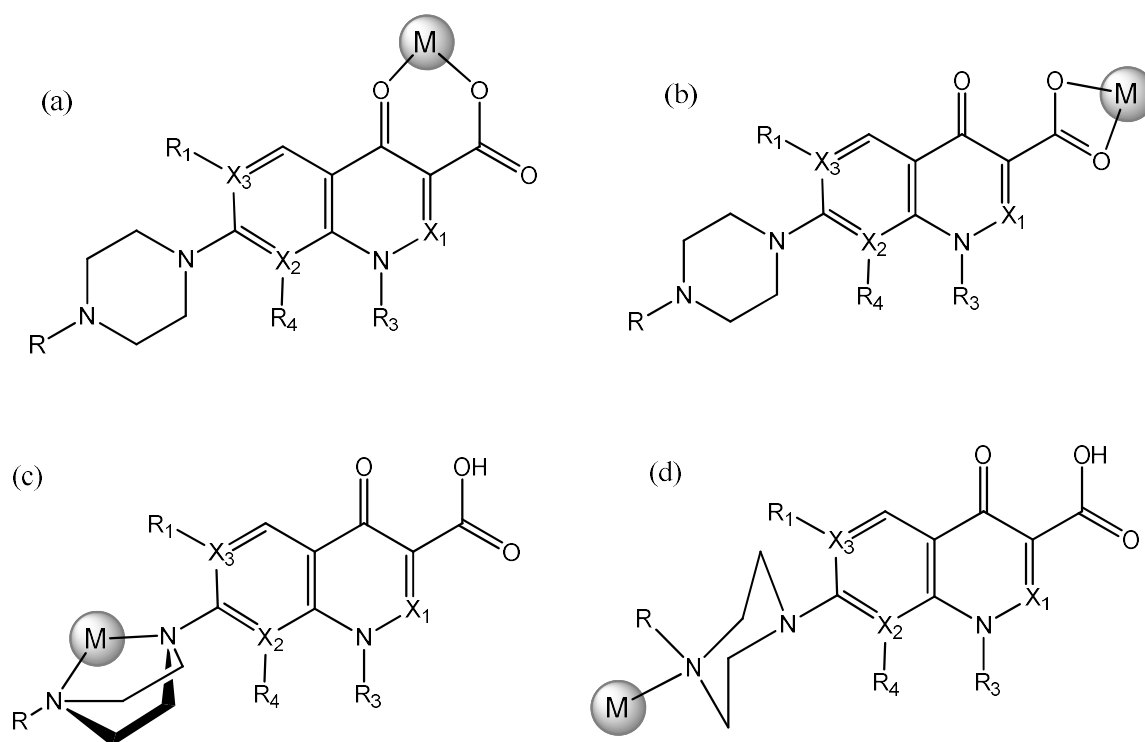


Figura 15 - Principais modos de coordenação das quinolonas a metais.
 Fonte: (UIVAROSI, 2013)

Complexos metálicos com quinolonas têm apresentado propriedades antitumorais, antimicrobianas e antifúngicas. Em um estudo publicado por Debnath e colaboradores (DEBNATH; HUSSAIN; MASRAM, 2014) foi avaliada a atividade fungicida de um complexo octaédrico de cádmio com os ligantes ácido nalidixíco e 1,10-fenantronila (Figura 14). Foi relatado que o complexo apresentou atividade antifúngica pronunciada em comparação aos ligantes livres contra os fungos *Pythium aphanidermatum*, *Sclerotinia rolfsii*, *Rhizoctonia solani* e *Rhizoctonia bataticola*.

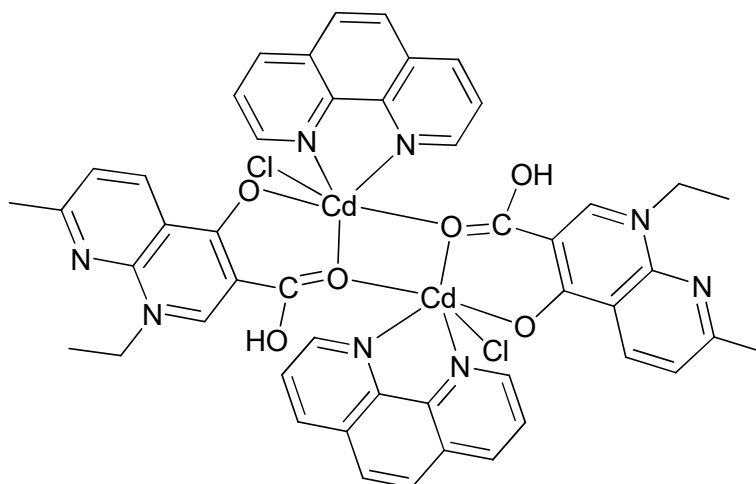


Figura 16 - Complexo de cobre com os ligantes ácido nalidixico e 1,10-fenantrona.
Fonte: (DEBNATH; HUSSAIN; MASRAM, 2014)

Complexo de bismuto com norfloxacin, Figura 17, foi relatado por possuir atividades contra *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiellapneumoniae*(NTCC 10320), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Bacillus pumilis* (NTCC 8241) e *Staphylococcusepidermidis* (ATCC 12228). Resultados de testes mostraram que a atividade antibacteriana do complexo em relação ao ligante livre foi melhor, indicando aumento de biodisponibilidade do complexo metálico (SHAIKH; GIRIDHAR; YADAV, 2007).

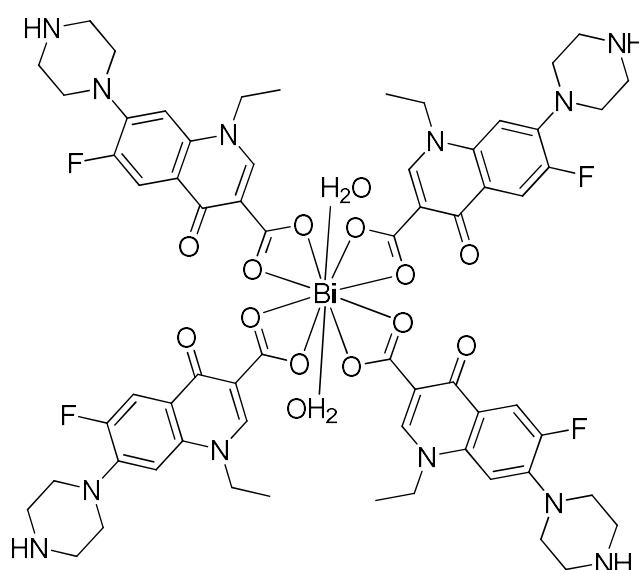


Figura 17 - Estrutura do complexo bismuto-norfloxacin.
Fonte: (SHAIKH; GIRIDHAR; YADAV, 2007)

Neste trabalho, o ácido nalidíxico e a ciprofloxacina foram os dois exemplares de quinolonas utilizados. O ácido nalidíxico é um ácido monoprótico ($pK_a = 5,94$) que apresenta maior solubilidade na sua forma aniônica (EHRENS; GUILLERMO, 1986; TUREL, 2002). Na literatura, tem-se relatos de complexos de ácido nalidíxico com vários íons metálicos (DE CARVALHO et al., 2018; DEBNATH; MOGHA; MASRAM, 2015; KUMAR et al., 2019) Zaky e colaboradores (ZAKY; EL-SAYED; EL-MEGHARBEL, 2013) ao investigarem o modo de coordenação, a atividade antifúngica e antimicrobiana dos complexos homólogos do ácido nalidíxico com os íons metálicos Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} e Fe^{3+} , Figura 18, propuseram modo de coordenação do ligante ao metal de maneira bidentada através do oxigênio carboxílico e do oxigênio da piridona. Em relação à atividade antimicrobiana e antifúngica o composto que apresentou melhor desempenho foi o complexo de zinco(II).

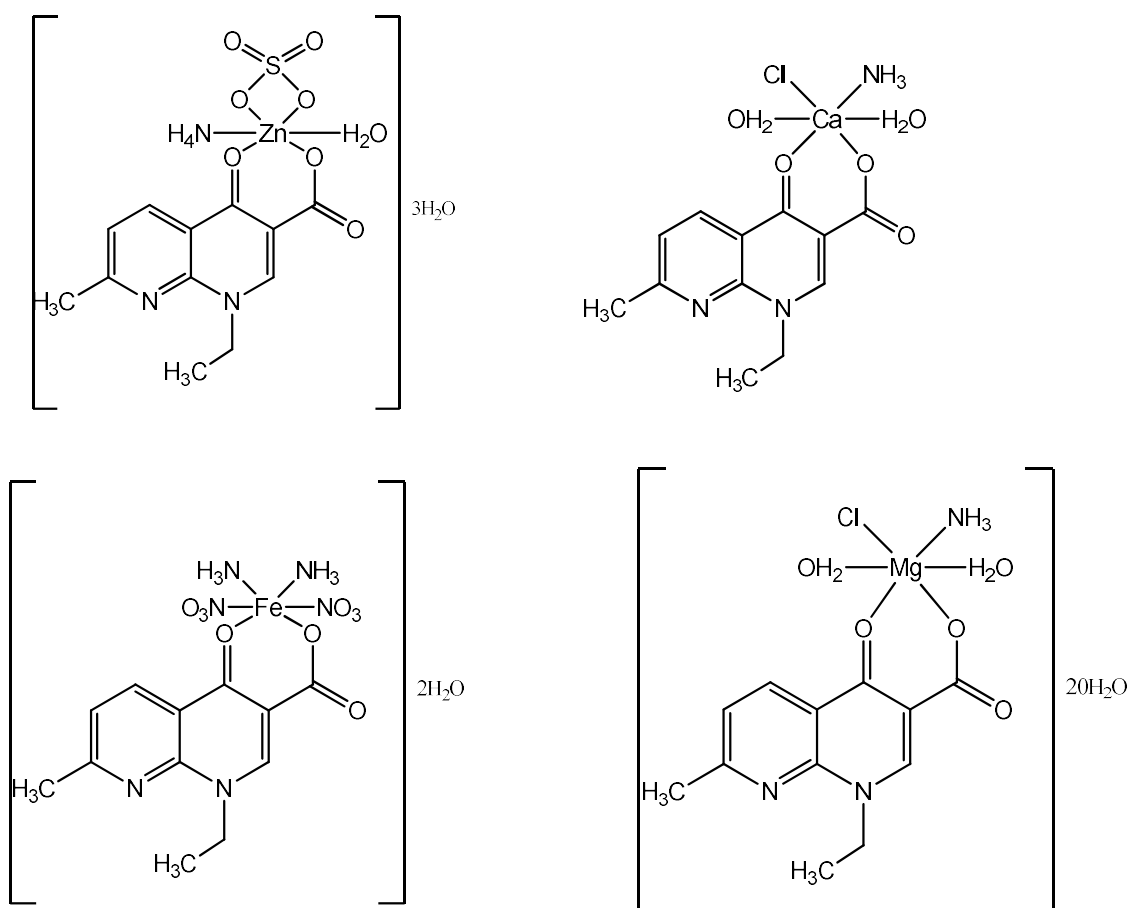


Figura 18 - Complexos de ácido nalidíxico com os íons metálicos Zn(II), Ca(II), Mg(II) e Fe(III).
Fonte: (ZAKY; EL-SAYED; EL-MEGHARBEL, 2013)

A ciprofloxacina possui dois grupos funcionais ionizáveis: grupo carboxílico (pK_{a1} 6,09) e grupo piperazinil (pK_2 8,74) (CUPRYS et al., 2018). Formas catiônicas e aniônicas são predominantes em meio ácido e básico respectivamente. Em meio neutro, a ciprofloxacina é majoritariamente zwitteriônica, Figura 19, (YU et al., 2016). A formação de complexos metálicos com ciprofloxacina é dependente ao valor do pH da solução, sendo que a formação de complexos se dá preferencialmente em pH acima de 7 (ZUPANCIC; KOROŠEC; BUKOVEC, 2002)

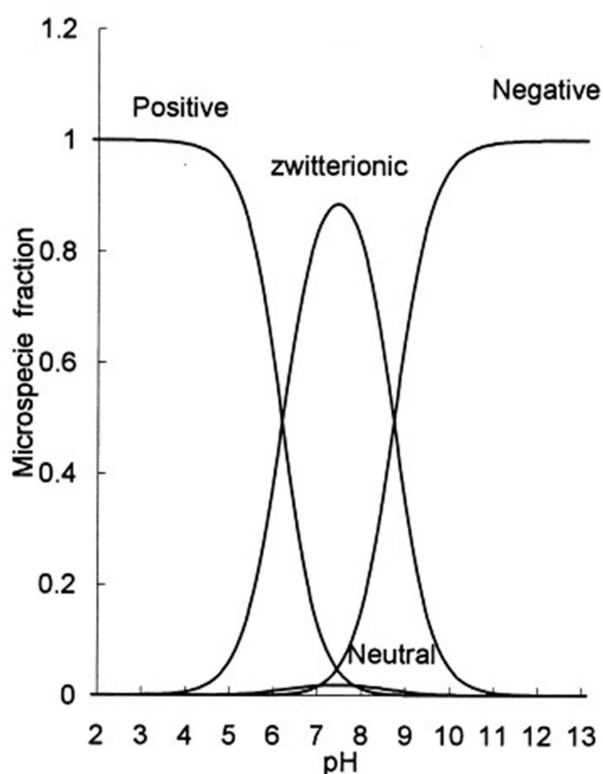


Figura 19 - Distribuição das quatro microespécies da ciprofloxacina.
Fonte: (SUN et al., 2002)

Síntese, caracterização e atividade antimicrobiana e antitumoral de complexos metálicos tendo como ligante a ciprofloxacina foram divulgados na literatura (CUPRYS et al., 2018; MUTHUMARIAPPAN, 2013; SALMAN et al., 2014). Oliveira e colaboradores (DE OLIVEIRA et al., 2018) sintetizaram um novo complexo de Pt(II) com o ligante ciprofloxacina, Figura 20, no qual o modo de coordenação se deu através do nitrogênio da piperazina. Ao avaliarem a atividade *in vitro* contra a cepa *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC

27294) foi observado que o complexo apresentou atividade similar aos fármacos de primeira e segunda linha já utilizados na clínica médica.

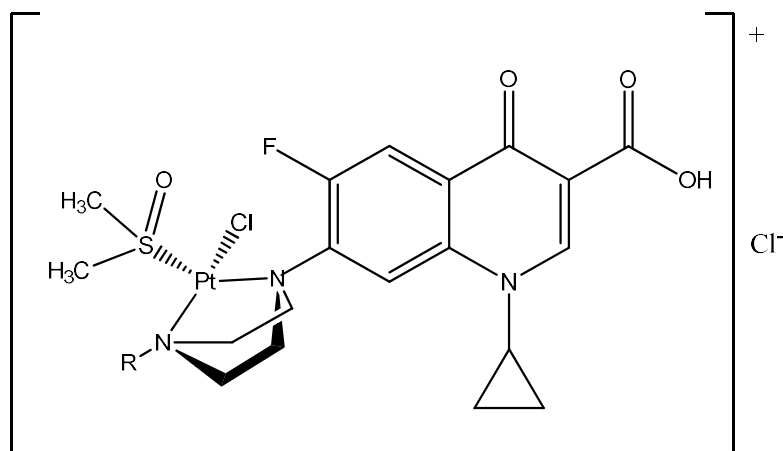


Figura 20 - Estrutura proposta para o complexo de platina com o ligante ciprofloxacina.
 Fonte: (DE OLIVEIRA et al., 2018)

1.6 Quinolina

Quinolina ou 1-aza-naftaleno ou benzeno(b) piridina é uma classe de composto orgânico heterocíclico aromático que possui fórmula molecular C_9H_7N , caracterizado por uma estrutura de duplo anel que contém um anel benzeno fundido com piridina com dois átomos de carbono adjacentes (Figura 21 a). Quinolina e seus derivados são conhecidos por possuírem ampla gama de propriedades farmacológicas, incluindo atividades antibacterianas, anticâncer, antimalárica e antifúngica (JAIN et al., 2016). A 8-hidroxiquinolina (Figura 21 b), também conhecida como 8-quinolil é uma subclasse de quinolina com grande variedade de funções biológicas, sendo um dos mais antigos agentes antibacterianos e anti-infecciosos (DALECKI; CRAWFORD; WOLSCHEENDORF, 2017).

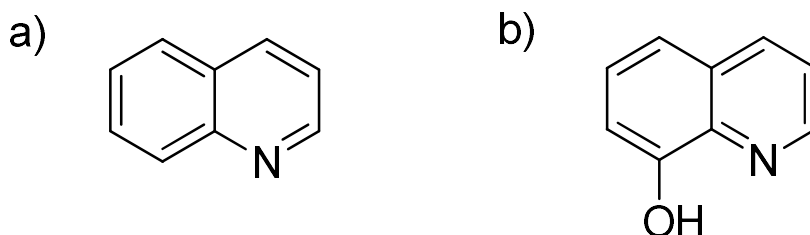


Figura 21 - Estrutura da quinolina (a) e 8-hidroxiquinolina (b)
 Fonte: (DALECKI et al., 2017)

A 8-hidroxiquinolina e seus derivados são quelantes bidentados que podem ligar-se aos íons metálicos através dos átomos de oxigênio e nitrogênio. Tem sido relatado que a interação com íons metálicos potencializa os efeitos bactericidas, antiproliferativas e antitumoral (OLIVERI; VECCHIO, 2016). O borato de 8-hidroxiquinolina, Figura 22, é um exemplo de composto comercialmente disponível que possui atividade fungicida e higienizadora, sendo princípio ativo de um fármaco que atua como um emoliente na remoção da secreção do canal auditivo externo (DOS SANTOS CHAGAS; FONSECA; BAGATIN, 2019).

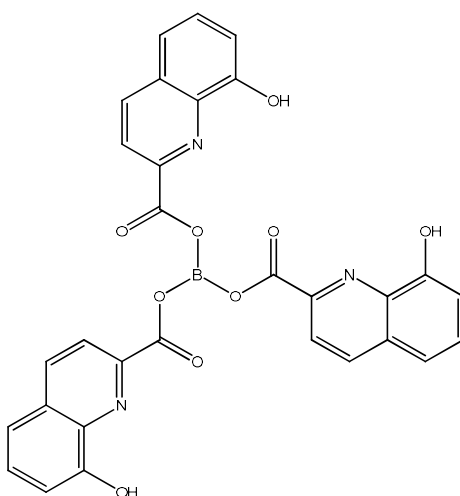


Figura 22 - Estrutura química do borato de 8-hidroxiquinolina (8 [Hidroxiquinolina-2-carboxilato de bis [(8-hidroxiquinolina-2-carbonil) oxi] boranil).

Fonte: Disponível em Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/129859059#section=3D-Status>> Acesso em 19 de fevereiro de 2020.

Complexos metálicos com 8-hidroxiquinolinas e derivados ligados a rutênio(III), cobre(II) e manganês(III), estruturas representadas na Figura 23, foram relatados por possuírem atividades antimicrobianas, fungicidas e antitumorais (BENÍTEZ et al., 2013; HAMDALLA et al., 2019; MALIPEDDI et al., 2015; THAMILARASAN et al., 2015). O complexo tris(8-hidroxiquinolinato)gálio(III), KP46, Figura 9, foi desenvolvido para fornecer alta biodisponibilidade oral de gálio(III) para o uso no tratamento de câncer e hipercalcemia. Estudos na fase I revelaram evidência preliminar de eficácia em pacientes com câncer de células renais humanas (TIMERBAEV, 2009).

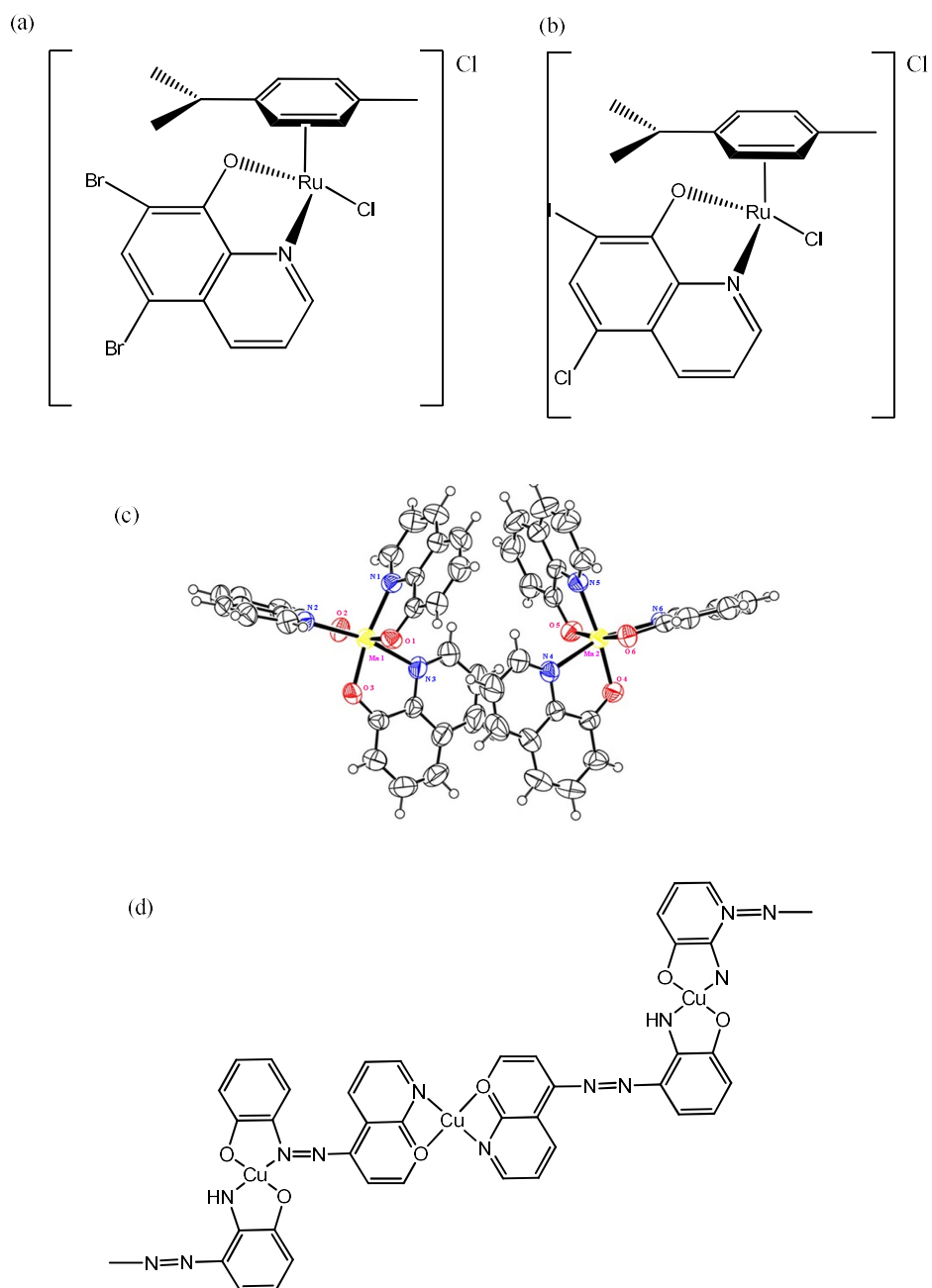


Figura 23 - Estrutura dos compostos (a) e (b) compostos de rutênio(III); (c) composto de cobre(II); (d) composto de manganês (III).

Fonte: BENÍTEZ et al., 2013; HAMDALLA et al., 2019; MALIPEDDI et al., 2015; THAMILARASAN et al., 2015)

2. Objetivos

O objetivo deste trabalho foi desenvolver novos metalofármacos a partir da combinação dos íons metálicos Bi^{3+} e Ga^{3+} , que já apresentam algum potencial farmacológico, com ligantes que possuem reconhecida atividade antibacteriana e antitumoral.

2.1 Objetivos Específicos

- I. Sintetizar e caracterizar físico-quimicamente novos compostos de bismuto(III) com os ligantes ácido nalidíxico, ciprofloxacina e 8-hidroxiquinolina.
- II. Sintetizar e caracterizar físico-quimicamente novos compostos de gálio(III) com ligantes ácido nalidíxico e 8-hidroxiquinolina.

3. Materiais

3.1 Reagentes e Solventes

Os reagentes utilizados no presente trabalho não passaram por processo de purificação prévia. A Tabela 3.1 apresenta informações sobre reagentes e solventes utilizados nesse trabalho

Tabela 2 Algumas propriedades e dados de reagentes e solventes utilizados

Reagente ou/ solvente	Fórmula química	MM (g mol ⁻¹)	Marca
Ácido nalidíxico	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	232,24	Sigma Aldrich
8-hidroxiquinolina	C ₉ H ₇ NO	145,16	Merck
Metanol	CH ₃ OH	32,04	Neon
Nitrato de gálio(III)	Ga(NO ₃) ₃	255,74	Sigma Aldrich
Hidróxido de Sódio	NaOH	40,00	Qhemis
Tricloreto de bismuto	BiCl ₃	315,34	Sigma Aldrich
Etanol	C ₂ H ₆ O	46,06	Merck
Ciprofloxacina	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃	331,34	Sigma Aldrich

4. Instrumentos e Métodos

4.1 Análise Elementar- CHN

As análises elementares de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas no Departamento de Química da UFMG. A dosagem desses elementos e compostos preparados foi realizada no equipamento Perkin Elmer - modelo 2400.

4.2 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos na região de 4000 a 400 cm^{-1} em um Espectrômetro IR Prestige 21 Shimadzu com ATR no CEFET Campus VI.

Os espectros de absorção na região do infravermelho obtidos na região de 4000 a 200 cm^{-1} por refletância total atenuada (ATR) foram realizadas na Universidade Federal de Uberlândia.

4.3 Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-visível

Os espectros eletrônicos foram registrados em um espectrofotômetro Varian Cary 50 no CEFET nas instalações do *Campus I*. As análises foram realizadas em cubetas de quartzo com 10 milímetros de caminho óptico.

4.4 Espectroscopia de Absorção Atômica

Os teores de bismuto e gálio foram determinados com o auxílio do espectrofotômetro de absorção atômica Hitachi - modelo Z8200 no Departamento de Química da UFMG.

4.5 Análise Térmica

As medidas de variação massa da amostra em função da temperatura foram realizadas utilizando uma termobalança Shimadzu DTG-60H presente no CEFET *Campus VI*. As análises foram realizadas utilizando-se um fluxo de 50

mL/min de ar sintético, numa razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ na faixa de temperatura de 27 a 400°C e na faixa de 29 a 900°C .

4.6 Análise Condutimétrica

A condutividade molar dos compostos foi obtida com o auxílio de um condutivímetro da marca Digimed DM-32 usando uma constante de célula de $0,91\text{ cm}^{-1}$. Foram feitas soluções de $1,0 \times 10^{-3}\text{ mol/L}$ dos compostos em DMF ($\Lambda_{\text{M}} = 3,10\text{ }\mu\text{S/cm}$). As análises foram realizadas após a calibração do equipamento com solução de padrão condutimétrico a temperatura ambiente.

Para avaliação dos dados obtidos, foram utilizadas as referências propostas por Geary (GEARY, 1971) em seus estudos, o autor buscou estabelecer intervalos de referência aceitáveis para os tipos de eletrólitos encontrados nos solventes comuns para a caracterização de compostos coordenação, Tabela 3. As características do solvente como constante elétrica, viscosidade e capacidade doadora em relação a íons metálicos foram avaliadas.

Tabela 3- Parâmetros de condutividade em ($\mu\text{S/cm}$) para os diferentes tipos de eletrólitos em solventes orgânicos

Solvente	Tipos de eletrólitos			
	1:1	2:1	3:1	4:1
Nitrometano	75-95	150-180	220 - 260	290-330
Nitrobenzeno	20-30	50-60	70 - 82	90 – 100
Acetona	100-40	160-200	270*	360*
Acetronitrila	120-60	220-300	340 - 420	500*
Dimetilformamida	65-90	30-170	200 - 240	300*
Metanol	80-115	160-220	290-350*	450*
Etanol	35-45	70-90	120*	160*

Fonte: Adaptado de (GEARY, 1971)

* Dados não precisos para o tipo de eletrólito.

5. Procedimentos Experimentais

5.1 Síntese dos Compostos de Bismuto(III)

5.1.1 Síntese do composto 1

Foi realizada a síntese hidrotermal. Em um reator, colocou-se 0,9 mmol (9,46 mg) de ciprofloxacina juntamente com (225 μ L) de solução de hidróxido de sódio 4 mol/L (0,9 mmol). Em seguida, adicionou-se 0,3 mmol (9,46 mg) de cloreto de bismuto(III) e 30 mL de água. O reator contendo os reagentes foi vedado e colocado em estufa na temperatura de 150 °C por 24 horas. Posteriormente, foi realizada a diminuição gradativa de temperatura durante 36 horas. Ao fim da reação, a temperatura foi de 30 °C. Não foi observada a formação de cristais. O precipitado formado foi separado por filtração e seco à temperatura ambiente. O sobrenadante foi armazenado em um recipiente fechado e mantido sob temperatura ambiente.

A massa obtida do composto **1** foi de 10 mg o que correspondeu a um rendimento de 25%.

5.1.2 Síntese do composto 2

A síntese foi executada em duas etapas, sendo a primeira, o preparo das soluções.

- Dissolveu-se 0,25 mmol (0,079 g) de cloreto de bismuto(III) em 10 mL de água e adicionou-se 3 mL de HCl 37%.
- Dissolveu-se 0,25 mmol (0,083 g) de ciprofloxacina em 10 mL de água e adicionou-se 72 μ L de solução de hidróxido de sódio 4 mol/L (0,29 mmol de NaOH).
- Dissolveu-se 0,5 mmol (0,073 g) de 8-hidroxiquinolina em 10 mL de etanol.

A segunda etapa consistiu na mistura das soluções previamente preparadas.

- Sob agitação, adicionou-se gota a gota a solução de ciprofloxacina na solução de cloreto de bismuto(III). Notou-se formação espontânea de precipitado branco. Posteriormente, adicionou-se à mistura a solução de 8-hidroxiquinolina. Notou-se alteração de cor da solução para amarelo.

O sistema permaneceu sob agitação a 140 °C por 4 horas. Após repouso, filtrou-se a amostra e o precipitado foi seco a temperatura ambiente.

A massa obtida do composto **2** foi de 50,4 mg e o rendimento foi de 23%.

5.2 Síntese do compostos de gálio(III)

5.2.1 Síntese do composto 3

O composto **3** é conhecido na literatura. O mesmo apresenta potencial para ser usado como agente antitumoral. Nesse trabalho, reproduzimos esse composto a fim de usá-lo para comparação nos futuros estudos biológicos. A síntese desse composto similar a metodologia adotada por Collery e colaboradores (COLLERY; DOMINGO; KEPPLER, 1996).

A massa obtida do composto **3** foi de 154 mg o que corresponde a um rendimento de 61%.

5.2.2 Síntese do composto 4

Dissolveu 0,25 mmol (0,064 g) de nitrato de gálio em 3 mL de água. Em outro recipiente, dissolveu-se 0,6 mmol (0,139 g) de ácido nalidíxico em 10 mL de água e adicionou-se 150µL de solução de hidróxido de sódio 4 mol/L (0,6 mmol de NaOH). Posteriormente, adicionou-se gota a gota a solução de ácido nalidíxico na solução de nitrato de gálio. O sistema foi colocado em refluxo por 4 horas. A mistura resultante foi deixada em repouso por 24 horas e depois filtrada. Obteve-se precipitado branco e sobrenadante incolor. Secou-se o precipitado em temperatura ambiente e o sobrenadante foi armazenado em um recipiente vedado sob temperatura ambiente.

A massa obtida do composto **4** foi de 50,1 mg, rendimento equivalente a 30%.

6. – RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Composto 1 – $[\text{BiCl}_3(\text{CFX})_3]$

6.1.1 Caracterização estrutural

O sólido obtido referente ao composto **1** apresentou coloração amarela, enquanto os ligantes e o sal metálico de partida eram de coloração branca. A estrutura proposta para o complexo **1** possui NC=9 para o íon bismuto(III). O bismuto(III) possui os elétrons *d* do nível de valência completamente preenchidos, portanto não possui estabilização extra do campo cristalino para nenhuma geometria e por ser um metal grande admite número de coordenação maiores que 6. De fato, há relato de complexos de bismuto com NC que variam entre 5 e 10 (KOWALIK; BARSZCZ*, 2019; SHAIKH; GIRIDHAR; YADAV, 2007; YANG et al., 2015)

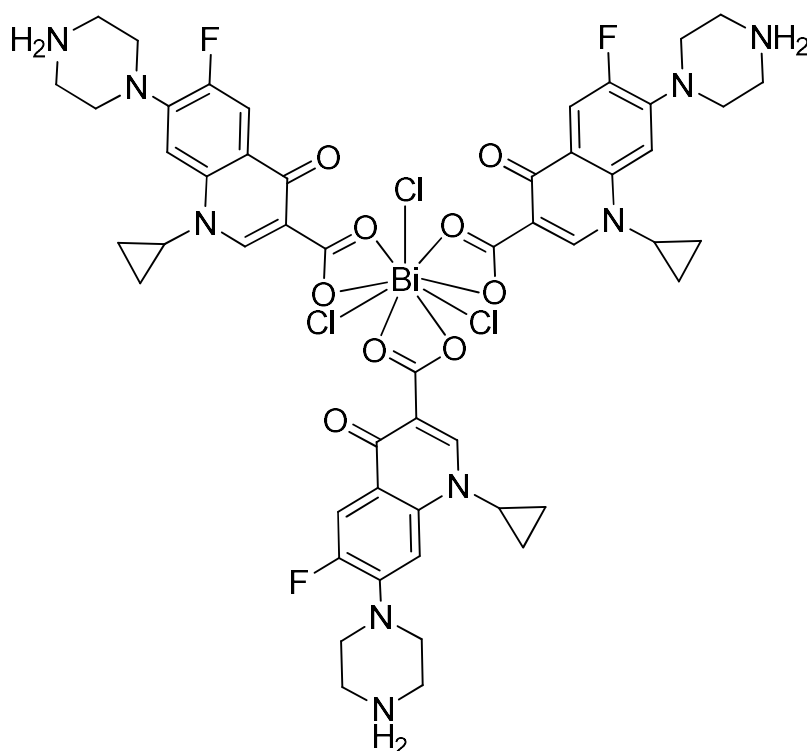


Figura 24 - Estrutura proposta para o composto 1.

6.1.2 Análise elementar

A análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio (Tabela 4) foram condizentes com a fórmula molecular proposta no qual o íon bismuto(III) está coordenado a três ânions carboxilato de ciprofloxacina neutra e a três íons cloreto.

Tabela 4 - Porcentagens elementares do composto 1

Fórmula química (MM)	%C Exp. (Calc.)	%H Exp. (Calc.)	%N Exp. (Calc.)
$[\text{BiCl}_3(\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3)_3] - \mathbf{1}$ (1309,36 g mol ⁻¹)	46,37 (46,78)	4,78 (4,16)	9,32 (9,63)

6.1.3 Análise condutimétrica

A análise condutimétrica do composto **1** foi realizada em uma solução de concentração 1×10^{-3} M em DMF, a constante de célula com valor de 0,91 cm⁻¹. Na Tabela 5 são apresentados os valores de condutividade molar aferidos.

Tabela 5 - Valores de condutividade molar do solvente DMF e composto 1.

DMF	3,09 μS/cm
Composto 1	11,20 μS/cm

O composto **1** comporta-se como não eletrólito, uma vez que a condutividade molar medida está abaixo do valor de eletrólito 1:1 (65-90 μS/cm) (GEARY, 1971). A natureza não eletrolítica é evidenciada pelo envolvimento dos íons cloreto na coordenação metálica (DHANARAJ et al., 2016).

6.1.4 Espectroscopia Vibracional

O espectro de absorção na região do infravermelho da ciprofloxacina livre é semelhante ao relatado por Turel e colaboradores (TUREL; BUKOVEC; QUIRÓS, 1997). A banda em 3043 cm⁻¹ pode ser atribuída ao grupo amino do sistema piperazina (CUPRYS et al., 2018). A banda de alta intensidade em 1613 cm⁻¹ é atribuída ao estiramento $\nu(\text{CO})$ do grupo piridona. A ausência da

vibração da carbonila do grupo carboxílico em torno de 1710 cm^{-1} no espectro vibracional da ciprofloxacina livre sugere a natureza zwitteriônica do ligante (LEE et al., 1994; ROMANUK et al., 2010), o que foi confirmado por estudo de difração de raios X (TUREL; BUKOVEC; QUIRÓS, 1997). As bandas referentes aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo carboxílico para a CFX livre, foram identificadas em 1589 cm^{-1} e 1373 cm^{-1} , respectivamente. O estiramento em 1283 cm^{-1} é devido à banda de combinação do estiramento de C-O e a deformação angular de OH (LI et al., 2011). Na Figura 25 a, tem-se o espectro vibracional da ciprofloxacina livre e do composto **1** na faixa de $4000\text{-}200\text{ cm}^{-1}$.

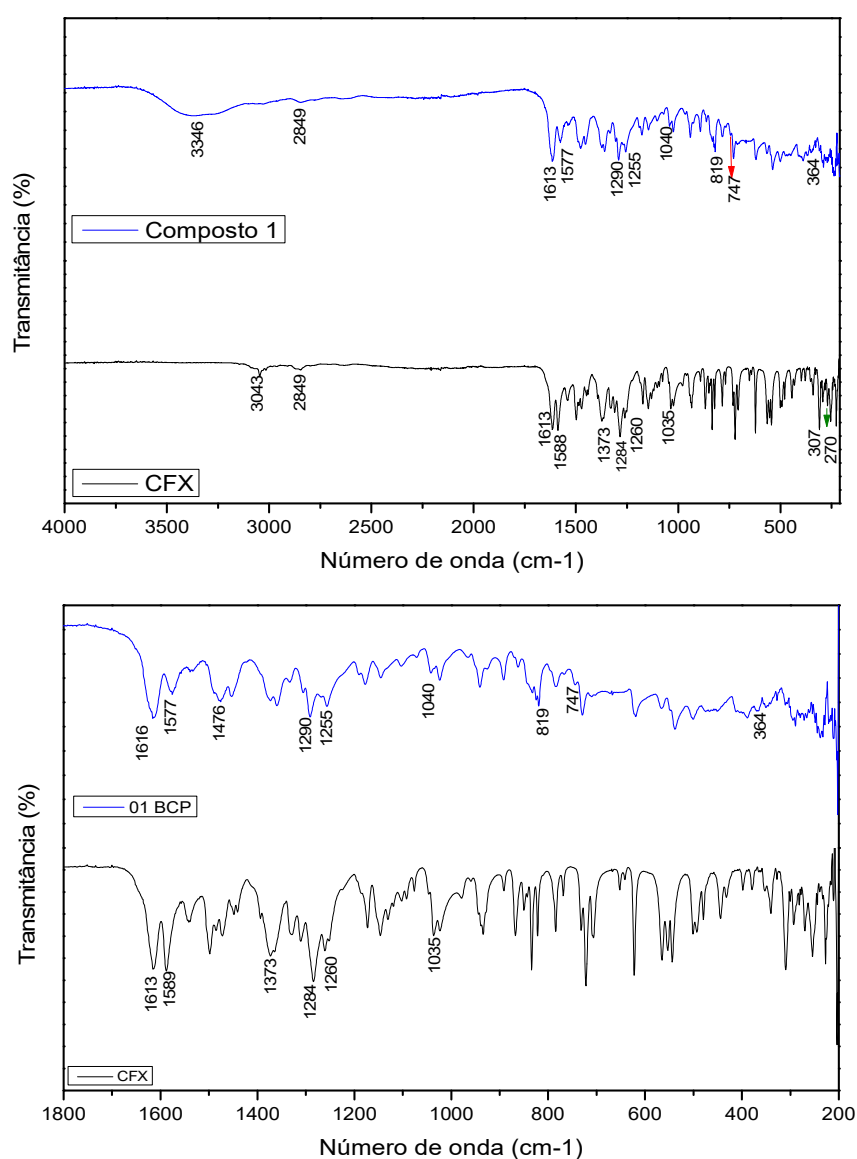


Figura 25 - Espectro vibracional do ligante livre, CFX e do Composto 1 na faixa de número de onda de $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$. b) Espectro vibracional do ligante livre, CFX e do Composto 1 na faixa de número de onda de $1800\text{-}400\text{ cm}^{-1}$.

Foram observadas algumas diferenças significativas entre os espectros vibracionais do ligante livre e do composto **1**, que podem ser atribuídas à coordenação do metal ao ligante. Na Figura 25 b, tem-se o espectro vibracional do ligante livre e do composto **1** na faixa de 1800-200 cm^{-1} . A banda referente ao estiramento da carbonila do grupo piridona permaneceu inalterada em 1613 cm^{-1} , o que sugere que esse grupo não participou da coordenação ao íon metálico. Por outro lado, as bandas referentes aos estiramentos simétrico e assimétrico do grupo COO^- sofreram deslocamento significativos, o que é um indicativo do envolvimento do grupo na coordenação metálica. O grupo COO^- pode atuar como um ligante monodentado, bidentado ou como ponte entre dois íons metálicos. A distinção entre esses estados de ligação pode ser feita a partir da separação de frequências entre o alongamento assimétrico e simétrico desse grupo: $\Delta\nu = [\nu(\text{COO}^-)_{\text{assimétrico}} - \nu(\text{COO}^-)_{\text{simétrico}}]$ (UPADHYAY; KUMAR; ARORA, 2006). Deacon e Phillips (DEACON; PHILLIPS, 1980) relataram critérios que podem ser usados para distinguir os três estados de ligação do grupo carboxilato de fluorquinolonas à íons metálicos. Os autores observaram que carboxilatos iônicos não exibiam banda de carbonila em torno de 1700 cm^{-1} , porém apresentavam duas novas bandas em torno de 1650-1510 cm^{-1} e 1500-1280 cm^{-1} as quais podem ser atribuídas a vibrações O–C–O de alongamento assimétricas e simétricas, respectivamente. A diferença de absorção entre vibrações assimétricas e simétricas permite inferir sobre o modo de coordenação do carboxilato ao metal. Quando se complexa ao íon metálico de forma monodentada o grupo COO^- exibe valores de $\Delta\nu$ maiores que 200 cm^{-1} , quando age como quelante, coordenando-se ao metal de forma bidentada, exibe valores significativamente menores ($\Delta\nu \sim 100 \text{ cm}^{-1}$) e, por fim, quando atuam como ponte entre íons metálicos exibem valores comparáveis ao dos sais iônicos ($\Delta\nu \sim 150 \text{ cm}^{-1}$). No complexo em questão a banda referente ao estiramento $\nu(\text{COO}^-)_{\text{ass}}$ foi encontrada em 1577 cm^{-1} e referente ao $\nu(\text{COO}^-)_{\text{sim}}$ em 1476 cm^{-1} , exibindo $\Delta\nu = 101 \text{ cm}^{-1}$, o que indica o modo de coordenação bidentado ao bismuto(III). Modo de coordenação semelhante foi relatado na literatura para o complexo de bismuto com norfloxacin, Figura 17, (SHAIKH; GIRIDHAR; YADAV, 2007). A norfloxacin é análoga à ciprofloxacina, sendo que a única diferença consiste no substituinte etil ao invés do ciclopropil no átomo de nitrogênio do anel piridônico.

No complexo foi observada banda que pode ser atribuída à vibração de estiramento CO em 1255 cm^{-1} , enquanto no ligante livre essa banda foi vista em 1260 cm^{-1} , o que sugere coordenação ao metal (SADEEK et al., 2011). A presença da banda em 3346 cm^{-1} , ausente no ligante livre, pode ser atribuída à vibração de estiramento NH (HOROZIĆ et al., 2019).

Em frequências mais baixas foram observadas três novas bandas de média intensidade em 819, 747 e 364 cm^{-1} . Pode-se inferir que as bandas em 804 e 747 cm^{-1} correspondam a estiramentos Bi–O, uma vez que bandas localizadas entre 200 e 800 cm^{-1} podem ser características da ligação Bi–O (LIU et al., 2016). Em adição, a nova banda em 364 cm^{-1} pode ser atribuída a ligação Bi–Cl, que no sal metálico BiCl_3 livre aparece em 280 cm^{-1} .

Na Tabela 6 estão descritas as principais bandas características do ligante livre e do composto formado.

Tabela 6 - Propostas de atribuição das principais bandas de CFX e do composto 1

Atribuições	Principais bandas (cm^{-1})	
	CFX	Composto 1
$\nu(\text{NH})$	3043	3346, 3046
$\nu(\text{NH}_2^+)$	2838-2635	2840-2604
$\nu(\text{CO})$; grupo ceto	1613	1613
$\nu(\text{CO}) + \delta(\text{OH})$	1284	1290
$\nu(\text{CF})$	1035	1040
$\nu(\text{CO})$	1260	1255
$\nu(\text{COO}^-)_{\text{ass}}$	1589	1577
$\nu(\text{COO}^-)_{\text{sim}}$	1373	1476
$\nu(\text{Bi-O})$	–	819, 747
$\nu(\text{Bi-Cl})$	–	364

ν -estiramento; ν_{sim} - estiramento simétrico; ν_{ass} - estiramento assimétrico

6.1.5 Espectroscopia Eletrônica

O espectro de absorção eletrônica do composto **1** é similar ao do ligante. Foi possível identificar três valores máximos de absorção: 269, 323 e 334 nm, que podem ser atribuídos às transições $\pi-\pi^*$ e $n-\pi^*$. Essas transições ocorrem no caso de hidrocarbonetos insaturados que contém átomo de carbono ligado ao átomo de oxigênio, como nos grupo carboxílico e cetona (REFAT, 2007). As quinolonas norfloxacin e ciprofloxacina, possuem estrutura molecular

semelhante (NEUGEBAUER et al., 2005). O espectro de absorção eletrônica do composto 1, é semelhante ao do complexo de bismuto-norfloxacino (SHAIKH; GIRIDHAR; YADAV, 2007), onde não foi verificada alterações significativas nas bandas de absorção do ligante e do complexo em pH inferior a 7.

Na Figura 26 estão os espectros eletrônicos do ligante e do composto 1 em solução de DMSO a 0,5%.

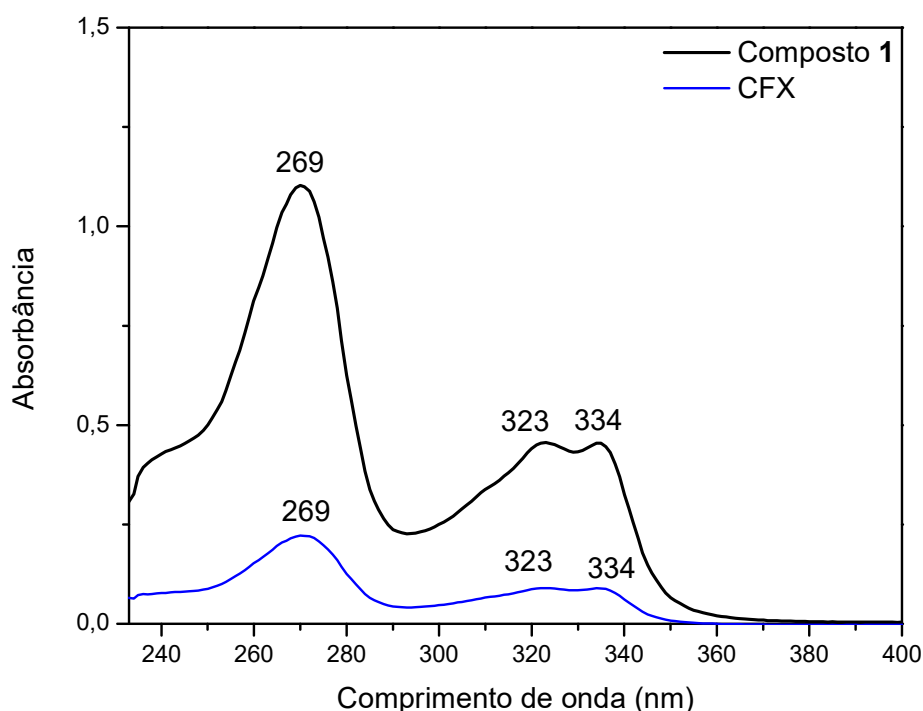


Figura 26 - Espectros eletrônicos em solução aquosa com 0,5% DMSO na concentração de 1×10^{-5} mol/L do ligante CFX do Composto 1.

6.2 Composto 2 $[\text{BiCl}(\text{8-HQL})_2(\text{HCFX})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

6.2.1 Caracterização estrutural

O sólido obtido referente ao composto 2 apresentou coloração bege e aparente brilho, enquanto os ligantes e o sal metálico de partida eram de coloração branca. A mudança de cor é um indicativo da coordenação metálica. O sólido apresentou-se pouco solúvel em DMF e DMSO e praticamente insolúvel em água pura. A partir das análises realizadas, que são discutidas

posteriormente, propõe-se que o complexo preparado possua forma estrutural conforme ilustrado na Figura 27.

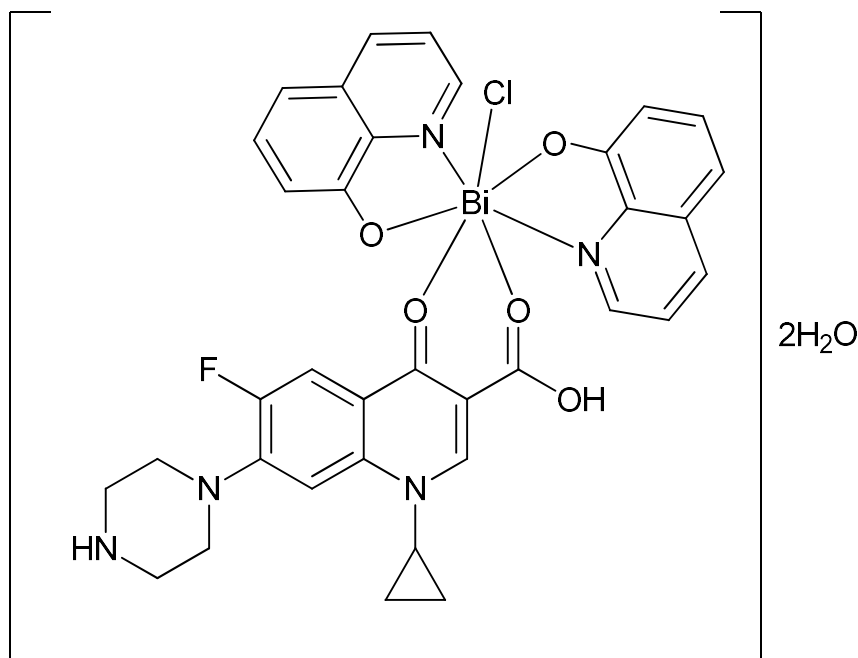


Figura 27 - Estrutura proposta para o composto 2

6.2.2 Análise elementar

A análise elementar de carbono, hidrogênio, nitrogênio e bismuto (Tabela 7) foram condizentes com a fórmula molecular proposta no qual o íon bismuto(III) está coordenado a duas moléculas aniônicas de 8-hidroxiquinolina e uma molécula neutra de ciprofloxacina. Um íon cloreto está presente coordenado ao metal. Há ainda a proposta da presença de duas moléculas de água de hidratação que puderam ser confirmadas pelas análises vibracional e térmica.

Tabela 7 - Porcentagens elementares do composto 2 $[\text{Bi}(\text{8-hq})_2(\text{Hcip})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Fórmula química (MM)	%C	%H	%N	%Bi
	Exp. (Calc.)	Exp. (Calc.)	Exp. (Calc.)	Exp. (Calc.)
$[\text{BiCl}(\text{C}_9\text{H}_7\text{NO})_2(\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3)]\cdot 2\text{H}_2\text{O} - \mathbf{2}$ (901,11 g mol ⁻¹)	48,67 (46,65)	3,85 (3,91)	8,11 (7,77)	23,75 (23,19)

6.2.3 Análise condutimétrica

O valor da condutividade molar do composto **2** medido a partir de uma solução em DMF na concentração $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ a 25°C , a constante da célula foi $0,91 \text{ cm}^{-1}$. Na tabela 8 tem-se os valores de condutividade molar obtidos

Tabela 8 - Valores de condutividade molar do solvente DMF e composto 2

DMF	3,09 $\mu\text{S/cm}$
Composto 2	41,51 $\mu\text{S/cm}$

O composto **2** comporta-se como não eletrólito, uma vez que a condutividade medida está abaixo do valor de eletrólito do tipo 1:1 (65-90 $\mu\text{S/cm}$) (GEARY, 1971). Os dados obtidos através da análise condutimétrica permitem inferir que um íon cloreto está coordenado ao metal.

6.2.4 Espectroscopia Vibracional

As posições das bandas mais relevantes do espectro vibracional da 8-hidroxiquinolina (Figura 28) são devidas ao nitrogênio piridil e ao oxigênio fenolato. A presença desses átomos doadores na molécula possibilita formação de anel quelato de cinco membros na complexação metálica (EL-GHAMAZ et al., 2011). O espectro de absorção da 8-hidroxiquinolina livre na região do infravermelho exibe uma banda larga de média intensidade referente às vibrações de estiramento do grupo fenólico OH em 3132 cm^{-1} , o que sugere ligação intermolecular de hidrogênio no estado sólido. Os modos de deformação no plano e fora do plano do grupo hidroxil (OH) foi observado em 1470 e 897 cm^{-1} , respectivamente. As vibrações de estiramento C–N foram observadas em 1286 e 1273 cm^{-1} . Em 1576 cm^{-1} , tem-se estiramento atribuído ao C=N. O estiramento C–O foi observado em 1206 cm^{-1} e as deformações no plano e fora do plano foram verificadas em 575 cm^{-1} e 465 cm^{-1} (ARICI; YURDAKUL; YURDAKUL, 2005; KRISHNAKUMAR; RAMASAMY, 2005).

No espectro vibracional do composto **2**, Figura 28, a banda de vibração referente ao estiramento C=N da piridina foi deslocada de 1576 cm^{-1} (na 8-hidroxiquinolina livre) para 1542 cm^{-1} após coordenação ao bismuto. A coordenação do ligante com o íon metálico através do átomo de nitrogênio

reduz a quantidade de elétrons na porção azometina, diminuindo o movimento de vibração de alongamento de (C=N) e deslocando a banda para menor frequência (ABOU-DOBARA et al., 2019). A banda referente ao estiramento OH, por volta de 3100 cm^{-1} , não está presente no espectro vibracional do complexo o que indica a desprotonação da fração fenólica e sua provável participação na coordenação ao bismuto.

A banda referente ao estiramento do grupo carboxílico $\nu(\text{COOH})$, ausente no espectro vibracional da ciprofloxacina livre, foi observada com alta intensidade em 1714 cm^{-1} no espectro do complexo, o que sugere que esse grupo esteja protonado no complexo. A banda referente ao estiramento da carbonila da piridona apresentou deslocamento de 1613 cm^{-1} na CFX livre para 1628 cm^{-1} no composto **2**, o que pode ser um indicativo que o oxigênio da piridona esteja envolvido na coordenação ao metal. Ademais, a banda referente ao estiramento $-\text{NH}_2$ do anel piperazina permaneceu inalterada em 3042 cm^{-1} indicando que esse grupo não teve envolvimento na coordenação metálica. No composto **2**, foram observadas presença de banda na região de $2840\text{-}2482\text{ cm}^{-1}$, as quais podem ser atribuídas ao nitrogênio quartenizado do grupo piperazina, o que sugere a que a natureza zwitteriônica da ciprofloxacina esteja envolvida na formação do composto (SADEEK et al., 2011).

Em frequências mais baixas foram observadas três novas bandas de média intensidade em 804 , 744 e 361 cm^{-1} , semelhante ao que foi observado no espectro vibracional do composto **1**. Pode-se inferir que as bandas em 804 e 744 cm^{-1} correspondam a estiramentos Bi–O (LIU et al., 2016) e que a banda em 361 cm^{-1} possa ser atribuída a ligação Bi–Cl.

Na Figura 28 a tem-se o espectro vibracional do ligante livre e do composto **1** na região de 4000 a 200 cm^{-1} e na Figura 28b, tem-se o espectro do ligante livre e do composto **1** na região de 1800 a 200 cm^{-1} .

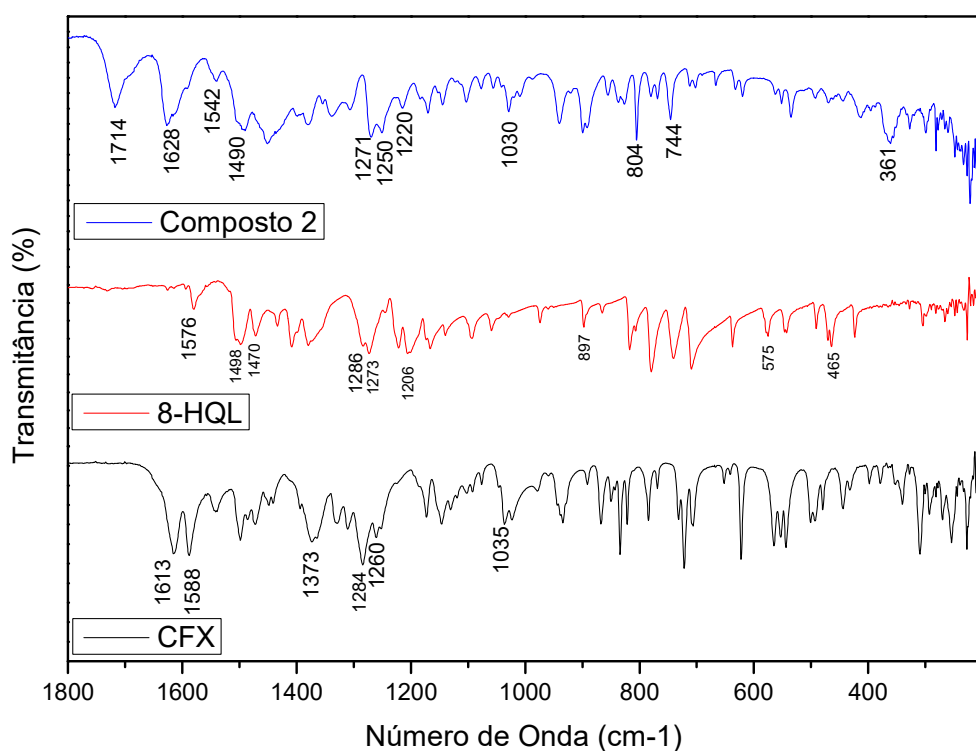
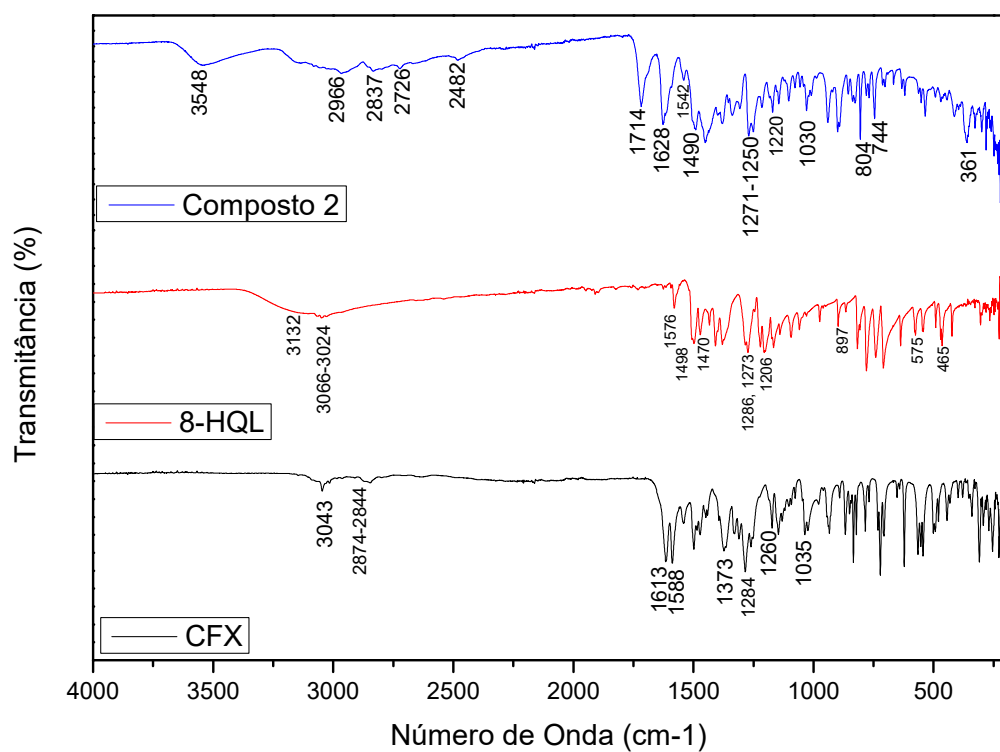


Figura 28 – a) Espectro vibracional dos ligantes livres (CFX e 8-HQL) e do Composto 2 na faixa de número de onda de 4000-400 cm^{-1} ; b) Espectro vibracional dos ligantes livres (CFX e 8-HQL) CFX e do Composto 2 na faixa de número de onda de 1800-400 cm^{-1} .

Na Tabela 9 estão descritas as principais bandas características do ligante livre e do composto formado.

Tabela 9 - Propostas de atribuição das principais bandas de CFX e do composto 2

Atribuições	Principais bandas (cm ⁻¹)		
	CFX	8-HQL	Composto 2
v(OH)		3132	
v(COO), COOH	—	—	1719
v(COO); grupo ceto	1613	—	1613
v(CF)	1030	—	1030
v(CO)	1260	—	1220
v(CO)+ δ (OH)	1283	—	1252
δ (OH), τ (OH)	—	1470, 897	1437, 874
v(CN)	—	1286, 1273	1271, 1250
v(C=N)	—	1576	1542
v(Bi-O)	—	—	804, 744
v(Bi-Cl)	—	—	361

v -estiramento; v_{sim} - estiramento simétrico; v_{ass} - estiramento assimétrico; δ -deformação angular no plano; τ -deformação angular fora do plano

6.2.5 Espectroscopia Eletrônica

Os espectros eletrônicos do composto **2** e dos ligantes livres estão ilustrados na Figura 29.

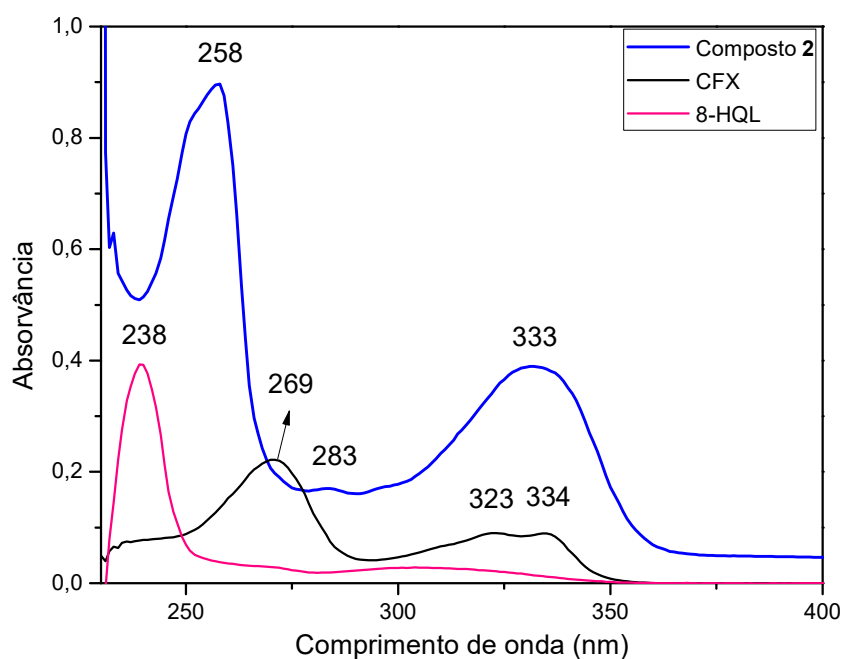


Figura 29 - Espectros eletrônicos em solução aquosa com 0,5% DMSO na concentração de 1x10⁻⁵ mol/L do ligante CFX do Composto 2

O espectro eletrônico do ligante 8-hidroxiquinolina apresenta uma banda de absorção em 239 nm, enquanto o espectro de ciprofloxacina apresenta três bandas principais em 269, 323 e 334 nm. O espectro do composto **2** apresentou duas bandas intensas centradas em 258 e 333 nm e uma banda de média intensidade em 283 nm, o que indica a provável coordenação do íon metálico aos dois ligantes de maneira semelhante ao que foi observado por (DE CARVALHO et al., 2018) para o complexo de cobre com ácido nalidíxico e 8-hidroxiquinolina. As bandas de absorção observadas no espectro eletrônico da ciprofloxacina livre são referentes a transições eletrônicas entre os dois anéis aromáticos da estrutura (RAJALAKSHMI; GUNASEKARAN; KUMARESAN, 2014). Portanto, uma alteração nos comprimentos de onda dessas bandas pode sugerir uma coordenação metálica via os grupos carbonil dessa molécula, pois estão presentes nas porções aromáticas da molécula. Essa observação corrobora com a análise da espectroscopia vibracional.

6.2.6 Análise Térmica

A curva termogravimétrica do composto **2**, Figura 30, indicou uma perda de massa entre 28 e 106 °C, correspondente à 4,19% que pode ser atribuída à desidratação do composto. A saída de duas moléculas de água que corresponde a um valor de 4,16% está condizente com o valor experimental encontrado (4,19%). O composto mostrou-se termicamente estável até 265 °C quando teve início o processo de decomposição. Após o processo de desidratação, foram observadas três perdas sucessivas de massa que equivalem a 66,48% que possivelmente correspondem a decomposição dos ligantes. Após os processos de decomposição térmica, tem-se a presença de um resíduo que corresponde a 29,33% da massa inicial, possivelmente seja devido à formação de óxido de bismuto, Bi₂O₃, que teoricamente corresponde a 29,01% da massa inicial do composto. A partir de 550°C observa-se um aumento de massa que provavelmente seja devido a absorção de oxigênio do ar para formação de óxido de bismuto com maiores estados de oxidação

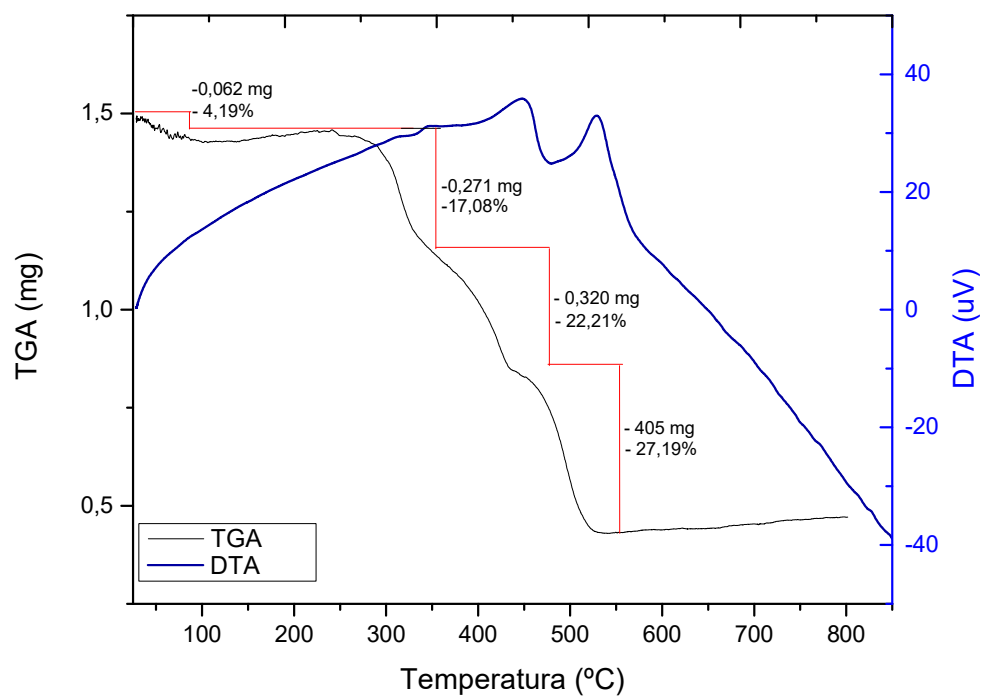


Figura 30 - Análise térmica [curva TG (linha preta) e DTA (linha azul)] do composto 2 realizada em atmosfera de ar sintético com taxa de aquecimento de 10 °C min.

7. Resultados e Discussão – Compostos de Gálio

7.1 Composto 3 – [Ga(8-HQL)₃]

7.1.1 Caracterização estrutural

O composto **3** tris(8-hidroxiquinolato)gálio(III), não é inédito e foi preparado com o objetivo de ser usado como referência para os testes biológicos que serão realizados com os demais compostos. A estrutura proposta pode está representa na Figura 31.

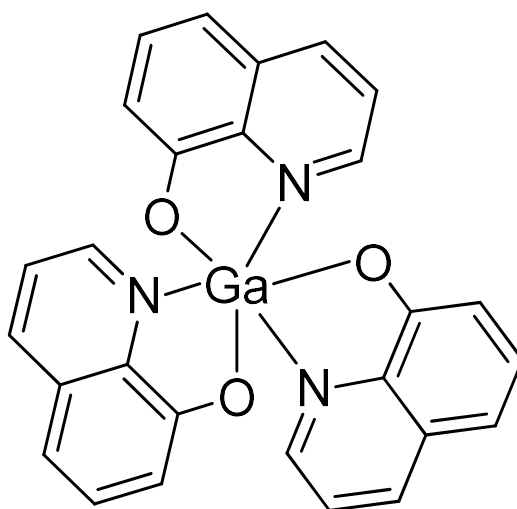


Figura 31 - Estrutura proposta para o composto 3.

7.1.2 Análise elementar

Na Tabela 10 são apresentados os resultados obtidos nas análises elementares de carbono, hidrogênio, nitrogênio e gálio.

Tabela 10 - Porcentagens elementares do composto 3

Fórmula química (MM)	%C Exp. (Calc.)	%H Exp. (Calc.)	%N Exp. (Calc.)	%Ga Exp. (Calc.)
[Ga(C ₉ H ₇ NO) ₃] - 3 (502,17 g mol ⁻¹)	64,57 (64,58)	3,33 (3,61)	8,37 (8,05)	13,88 (12,54)

Os resultados obtidos estão de acordo com a fórmula molecular proposta no qual o íon gálio(III) está coordenado a três moléculas aniônicas de 8-hidroxiquinolina.

7.1.3 Análise condutimétrica

A condutividade molar do composto **3** foi medido a partir de uma solução em DMF na concentração $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ a 25 °C. a constante da célula foi $0,91 \text{ cm}^{-1}$. Os valores da condutividade molar dos compostos estão representados na Tabela 11.

Tabela 11 - Valores de condutividade molar do solvente DMF e composto 3.

DMF	3,09 $\mu\text{S/cm}$
Composto 3	0,84 $\mu\text{S/cm}$

O valor de condutividade molar do composto **3** indica que o mesmo é não eletrolítico (GEARY, 1971).

7.1.4 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho

No espectro vibracional do composto **3** (Figura 32), observa-se que a banda em 3100 cm^{-1} , referente ao estiramento vibracional OH do agrupamento fenólico da 8-HQL (Figura 15) não está presente, o que sugere a desprotonação desse agrupamento e seu provável envolvimento como sítio de coordenação. A banda em 3344 cm^{-1} pode ser atribuída ao estiramento OH devido à possível presença de moléculas de água de cristalização. O surgimento da banda intensa em 1112 cm^{-1} no complexo sugere a coordenação do oxigênio hidroxil ao metal. A presença da banda em 523 cm^{-1} pode ser atribuída aos modos de estiramento da ligação Ga–O (FANG et al., 2011; MAGEE; GORDON, 1963a). No espectro da 8-hidroxiquinolina livre (Figura 32), a presença da banda em 1576 cm^{-1} , referente ao estiramento CN da piridina, sofreu deslocamento para 1573 cm^{-1} , o que pode ser atribuído à coordenação do íon Ga^{3+} ao ligante (DE CARVALHO et al., 2018).

No espectro de infravermelho do composto **3** foi possível observar a presença de uma banda em 870 cm^{-1} , sugere-se que esse pico seja devido à vibração de C–O. Em um estudo publicado por Magee e colaboradores

(MAGEE; GORDON, 1963b) a presença dessa banda em torno de 850-870 cm^{-1} foi atribuída a uma vibração diatômica, possivelmente à ligação C-O ou a uma frequência de alongamento de oxigênio e metal.

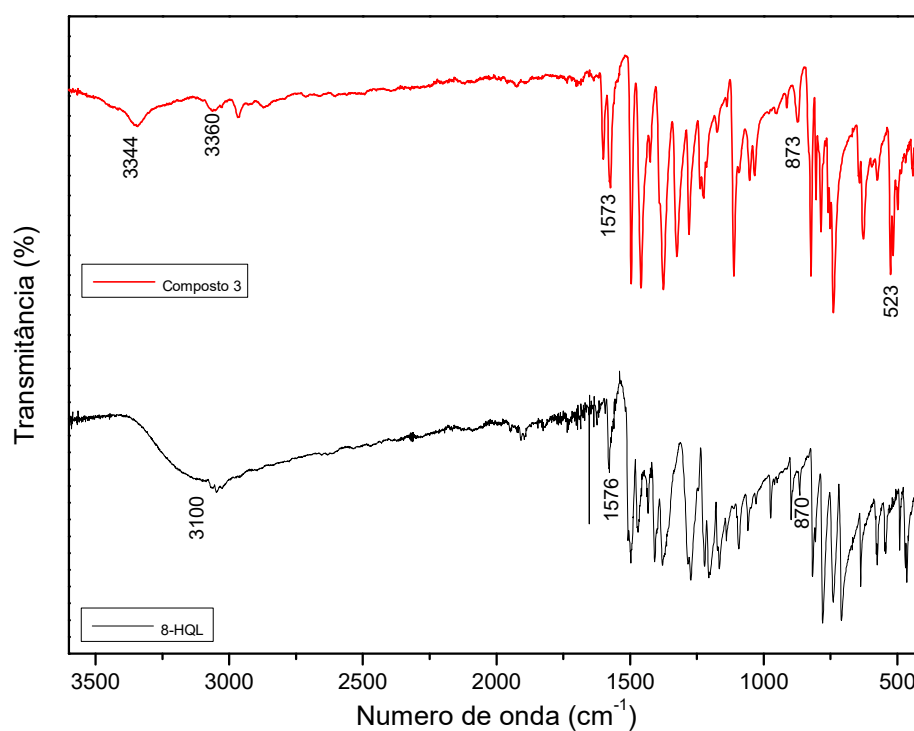


Figura 32 - Espectro vibracional do ligante livre (8HQL) e do composto 3

A Tabela 12 descreve algumas bandas principais do ligante livre e do composto **3**.

Tabela 12 - Atribuição das principais bandas do ligante livre (8-HQL) e do composto 4

Atribuições	Principais bandas (cm^{-1})	
	8-HQL	Composto 3
$\nu(\text{O-H})$	3100	3344, 3061
$\nu(\text{C=N})$	1576	1573
$\nu(\text{C-O})$	-	1112, 870
$\nu(\text{Ga-O})$	-	523

ν -estiramento

7.1.5 Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta-visível

Na Figura 33 estão os espectros eletrônicos do ligante e do composto **3** em solução aquosa com 0,5% de DMSO.

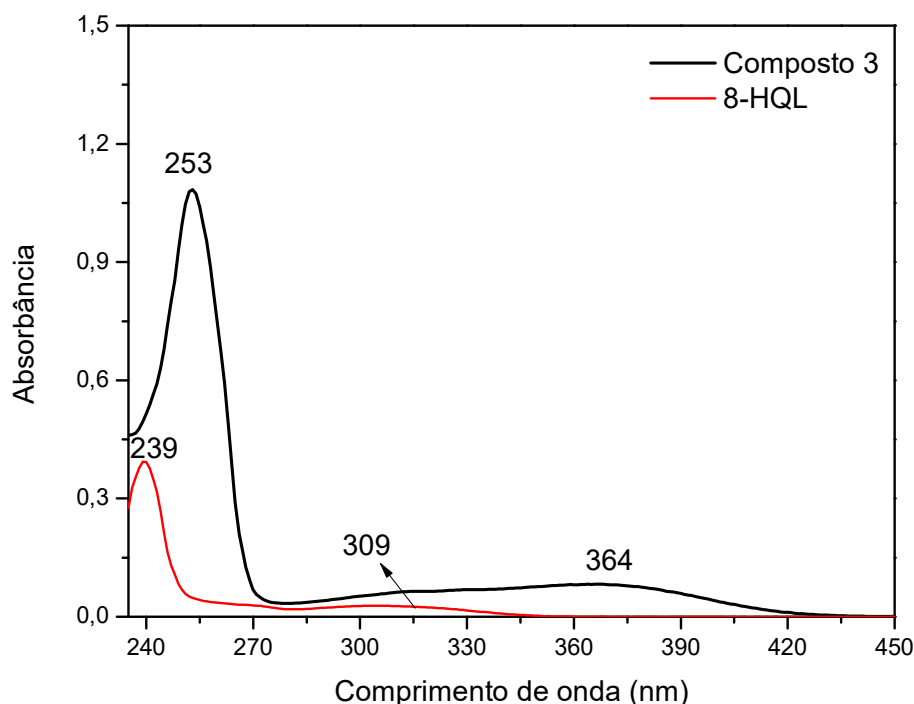


Figura 33 – Espectros eletrônicos em solução de DMSO a 0,5% na concentração de $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ do ligante 8-HQL do Composto **3**

O espectro de absorção eletrônica do composto **3** apresenta diferenças em relação ao ligante livre. O espectro eletrônico da 8-hidroxiquinolina possui dois valores máximos de absorção: 239 e 309 nm, que podem ser atribuídos às transições $\pi - \pi^*$ e $n - \pi^*$. No composto **3**, essas bandas apresentaram efeito hiperacrômico e deslocamento batocrômico, com valores máximos de absorção em 253 e 364 nm. Essas mudanças podem ser atribuídas às transições de transferência de carga ligante-metal. Em complexos metálicos contendo 8-hidroxiquinolina, a complexação é acompanhada de desprotonação do grupo fenólico (SGARLATA et al., 2018).

7.2 Composto 4 – [Ga(NDX)₃].4H₂O

7.2.1 Caracterização estrutural

O sólido obtido referente ao composto **1** apresentou coloração branca, a mesma do ligante e o sal metálico de partida.

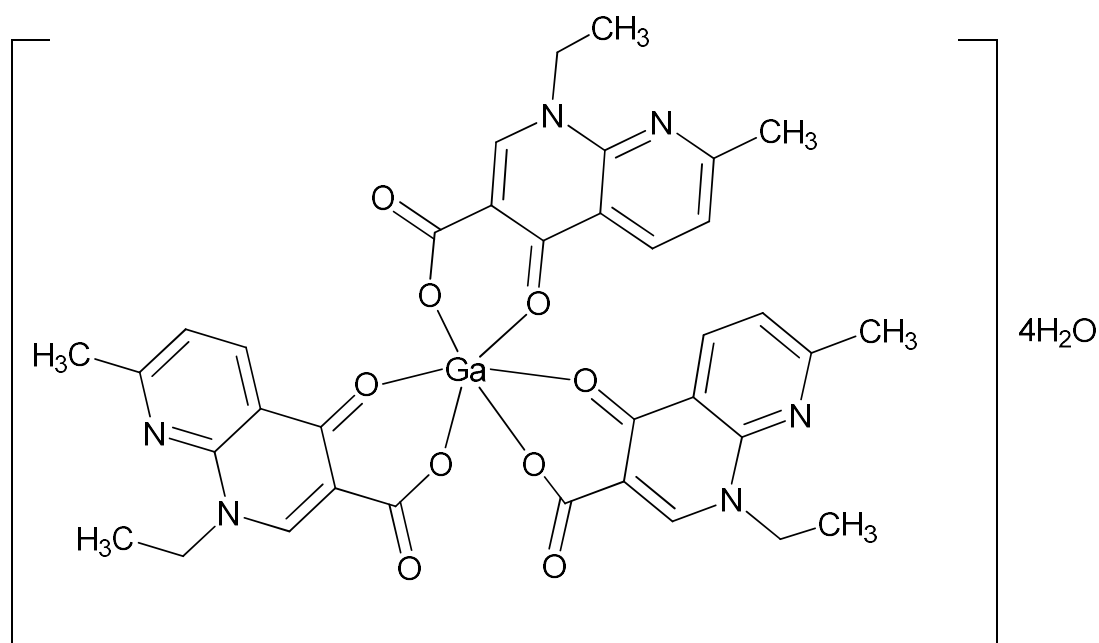


Figura 34 - Estrutura proposta para o composto 4

7.2.2 Análise elementar

A Tabela 12 apresenta os resultados obtidos na análise elementar.

Tabela 13 - Porcentagens elementares do composto 4

Fórmula química (MM)	%C	%H	%N	%Ga
	Exp. (Calc.)	Exp. (Calc.)	Exp. (Calc.)	Exp. (Calc.)
[Ga(C ₁₂ H ₁₁ N ₂ O ₃) ₃].4H ₂ O - 4 (835,47 g mol ⁻¹)	50,84 (51,75)	4,06 (4,95)	10,50 (10,06)	9,83 (8,35)

A análise elementar de carbono, hidrogênio, nitrogênio e gálio é condizente com a estrutura proposta para o composto **4**, no qual um íon gálio(III) está coordenado a três moléculas aniônicas de ácido nalidíxico. A

presença de água não coordenada está de acordo com o resultado apresentado pela curva termogravimétrica.

7.2.3 Análise condutimétrica

A condutividade molar do composto **4** foi medido a partir de uma solução em DMF na concentração $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ a 25 °C. a constante da célula foi $0,91 \text{ cm}^{-1}$. Os valores da condutividade molar dos compostos estão representados na Tabela 13.

Tabela 14 - Valores de condutividade molar do solvente DMF e composto 4.

DMF	3,09 $\mu\text{S/cm}$
Composto 4	2,66 $\mu\text{S/cm}$

O valor de condutividade molar do composto **4** indica que o mesmo é não eletrolítico e não existe a presença de eletrólitos (GEARY, 1971).

7.2.4 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho

A espectroscopia vibracional foi utilizada para confirmar o modo de ligação do ligante ao íon bismuto(III). Bandas de IR relativas ao ligante livre foram relatadas na literatura (AL-KHODIR; REFAT, 2015; EHRENS; GUILLERMO, 1986; GUNASEKARAN et al., 2005). O espectro do ácido nalidíxico livre está ilustrado na Figura 11, este exibe bandas de absorção em 1709 cm^{-1} e 1615 cm^{-1} que devem ser atribuídos, respectivamente, aos estiramentos $\nu(\text{C=O})$ carboxílico e $\nu(\text{C=O})$ piridona. Bandas referentes ao estiramento $\nu(\text{C=N})$ foram observadas em 1539 cm^{-1} e 1385 cm^{-1} . Em 2490 cm^{-1} foi observada uma banda fraca e larga correspondente ao estiramento $\nu(\text{OH})$ a qual é um indicativo de que a ligação de hidrogênio com carbonila pode estar presente (FLOREY et al., 1979). Bandas fracas e médias na região de $3043 - 2945 \text{ cm}^{-1}$ correspondem às vibrações de alongamento simétricas e assimétricas de CH_2 e CH_3 ligados ao segmento 4-oxo- [1,8] naftiridina. (AL-KHODIR; REFAT, 2015).

Foram observadas diferenças significativas entre os espectros vibracionais do ligante livre e do composto **4**, Figura 35. No espectro vibracional do composto **4**, foi possível observar a presença de uma banda

larga em 3420 cm^{-1} , a qual pode ser atribuída ao estiramento OH devido à presença de moléculas água de hidratação o que foi confirmado por meio das análises termogravimétrica e elementar.

A banda referente ao estiramento da carbonila do grupo piridona foi deslocada em 6 cm^{-1} , no ligante livre apareceu em 1614 cm^{-1} e, no composto foi vista em 1608 cm^{-1} (TUREL, 2002). A ausência da banda em 1716 cm^{-1} , presente no ligante livre, e atribuída ao estiramento C=O carboxílico, indica a desprotonação do ácido carboxílico no composto **4** (SHAIKH et al., 2009). A banda referente ao estiramento $\nu(\text{COO}^-)_{\text{ass}}$ foi encontrada em 1556 cm^{-1} e referente ao $\nu(\text{COO}^-)_{\text{sim}}$ em 1490 cm^{-1} , exibindo $\Delta\nu = 66\text{ cm}^{-1}$, o que indica o modo de coordenação bidentado ao gálio(III) (DEACON; PHILLIPS, 1980). Quinolonas possuem afinidade aos íons metálicos, formando quelatos mais estáveis com ácidos de Lewis duros como o Ga^{3+} (UIVAROSI, 2013). Sugere-se coordenação bidentada do ácido nalidíxico ao íon Ga^{3+} através de um dos átomos de oxigênio do grupo carboxílico desprotonado e o átomo de oxigênio da piridona do anel, o que é condizente com dados relatados na literatura para a coordenação de íons metálicos com o ligante ácido nalidíxico (DE CARVALHO et al., 2018; EHRENS; GUILLERMO, 1986; TUREL, 2002).

A banda referente a junção entre as vibrações de alongamento C-N e C-O, presente em 1296 cm^{-1} no ligante livre, foi observada no composto **4** em 1290 cm^{-1} (AL-KHODIR; REFAT, 2015).

Nos espectros vibracionais do ligante livre e do composto **4**, foram observadas a presença de bandas fracas e médias, as quais podem ser atribuídas as vibrações de alongamento simétricas e assimétricas dos grupos CH_3 e CH_2 pertencentes à porção 4-oxo- [1,8] naftiridina. Bandas de deformação referentes aos grupos CH_3 e CH_2 foram observadas em 1443 e 1328 cm^{-1} (AL-KHODIR; REFAT, 2015).

No composto **4**, pode-se observar uma banda em 517 cm^{-1} , a qual pode ser atribuída ao modo de estiramento da ligação Ga-O (FANG et al., 2011; MAGEE; GORDON, 1963a).

Na Figura 35 a, tem-se o espectro vibracional do ligante e do composto **4** na faixa de $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$ e na Figura 35 b, tem-se o espectro vibracional do ligante livre e do composto **4** na faixa de $1800 - 400\text{ cm}^{-1}$.

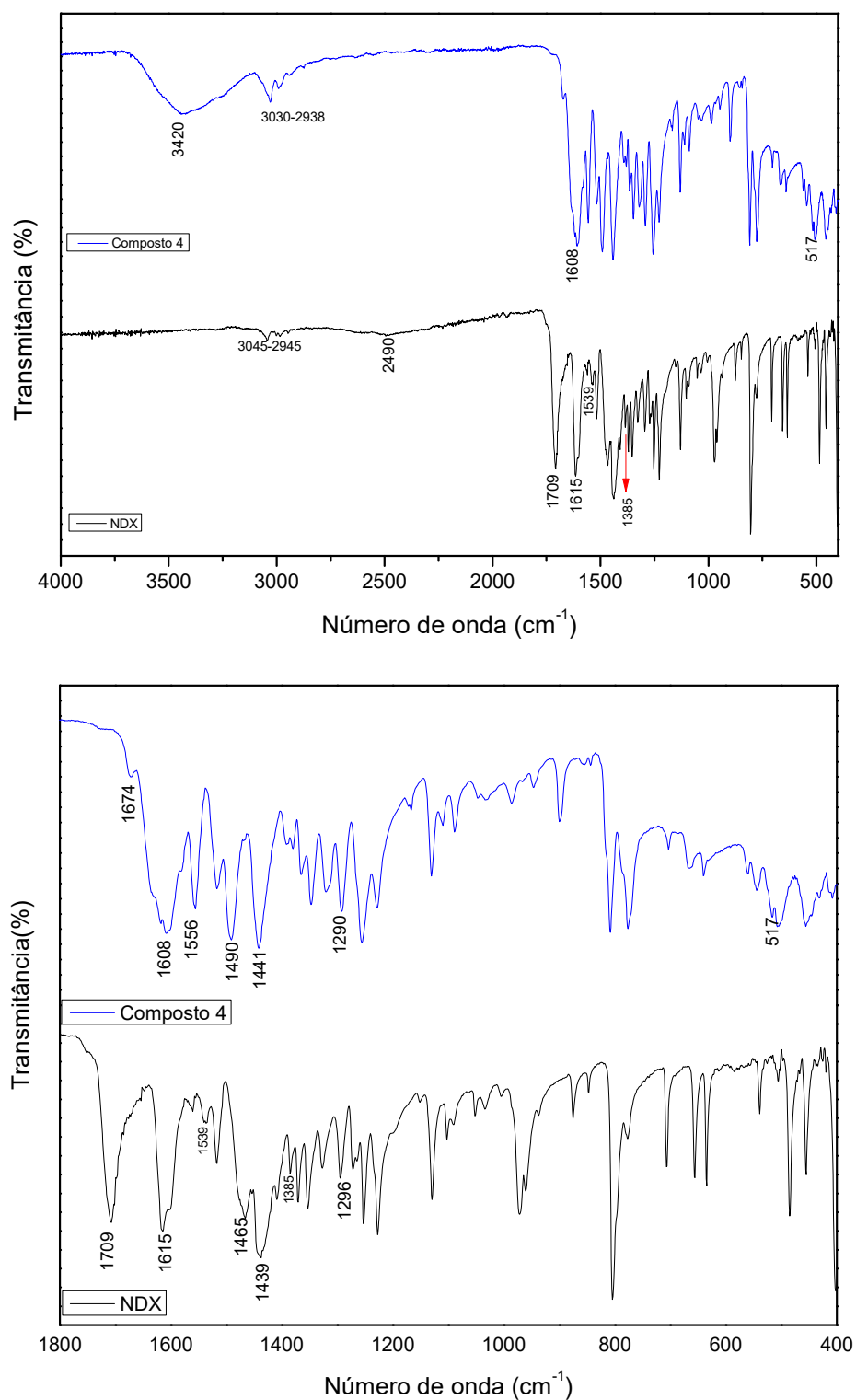


Figura 35 - Espectro vibracional do ligante livre (NDX) e do Composto 4 na faixa de número de onda de 4000-400 cm^{-1} . b) Espectro vibracional do ligante livre (NDX) e do Composto 4 na faixa de número de onda de 1800-400 cm^{-1} .

A Tabela 13 descreve algumas bandas principais do ligante livre e do composto **4**.

Tabela 15 - Atribuição das principais bandas do ligante livre (NDX) e do composto **4**

Atribuições	Principais bandas (cm ⁻¹)	
	NDX	Composto 4
$\nu(\text{OH})$	2490	3435
$\nu(\text{CH})_{\text{ass}} + \nu(\text{CH})_{\text{sim}}$	3043-2945	3031-2938
$\nu(\text{CO})$; COOH	1709	-
$\nu(\text{CO})$; grupo piridona	1614	1608
$\nu(\text{COO})_{\text{ass}}$	-	1556
$\nu(\text{COO})_{\text{sim}}$	-	1490
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1539,1385	1556, 1380
$\nu(\text{C}-\text{N}) + \nu(\text{C}-\text{O})$	1296	1290

ν -estiramento; ν_{sim} - estiramento simétrico; ν_{ass} - estiramento assimétrico

7.2.5 Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta-visível

Na Figura 36 estão os espectros eletrônicos do ligante e do composto **4** em solução aquosa com 0,5% de DMSO

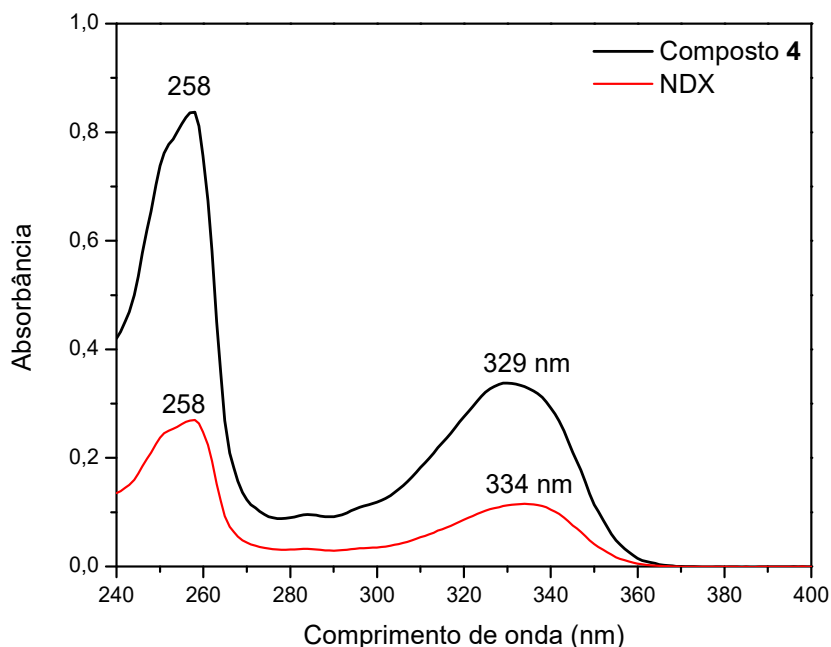


Figura 36 - Espectros eletrônicos em solução aquosa com 0,5% DMSO na concentração de 1×10^{-5} mol L⁻¹ do ligante NDX do Composto **5**

Os espectros eletrônicos do composto **4** e do ligante livre (NDX) foram registrados no comprimento de onda de 200 a 450 nm em solução. Foram observados valores máximos de absorção em comprimentos de onda ligeiramente distintos, o ligante livre apresentou banda em 334nm, enquanto o composto **4**, apresentou valor máximo de absorção em 329 nm. Em comprimentos de onda menores, foi observado que tanto o ligante quanto o composto apresentaram os mesmos valores máximo de absorção no comprimento de onda de 258 nm. Esses valores de comprimentos de onda podem ser atribuídos às transições $\pi - \pi^*$ e $n - \pi^*$, respectivamente (ALKHODIR; REFAT, 2015). Estas duas bandas são devidas à presença de anel aromático com oxigênio piridona e oxigênio carboxilato. Os dois espectros diferem apenas em intensidade de absorbância.

7.2.6 Análise Térmica

A curva termogravimétrica do composto **4**, Figura 37, indicou uma perda de massa entre 27 e 98 °C correspondente à 8,38% que pode ser atribuída à quatro moléculas de água de hidratação (calculado = 8,62%). A presença das moléculas de água pode ser confirmada pela análise de espectroscopia vibracional que indicou a presença de uma banda alargada de média intensidade em 3435 cm^{-1} referente ao estiramento OH. A decomposição térmica do complexo iniciou-se em 327 °C. Foram observadas três perdas sucessivas e sobrepostas de massa que equivalem a 77,86% que correspondem a decomposição do ácido nalidíxico. A partir de 568 °C, observa-se a presença do resíduo que foi correspondente à 13,80%. A formação de Ga_2O_3 , a partir do complexo **4** nas devidas proporções estequiométricas, corresponde a um valor teórico de 11,22%.

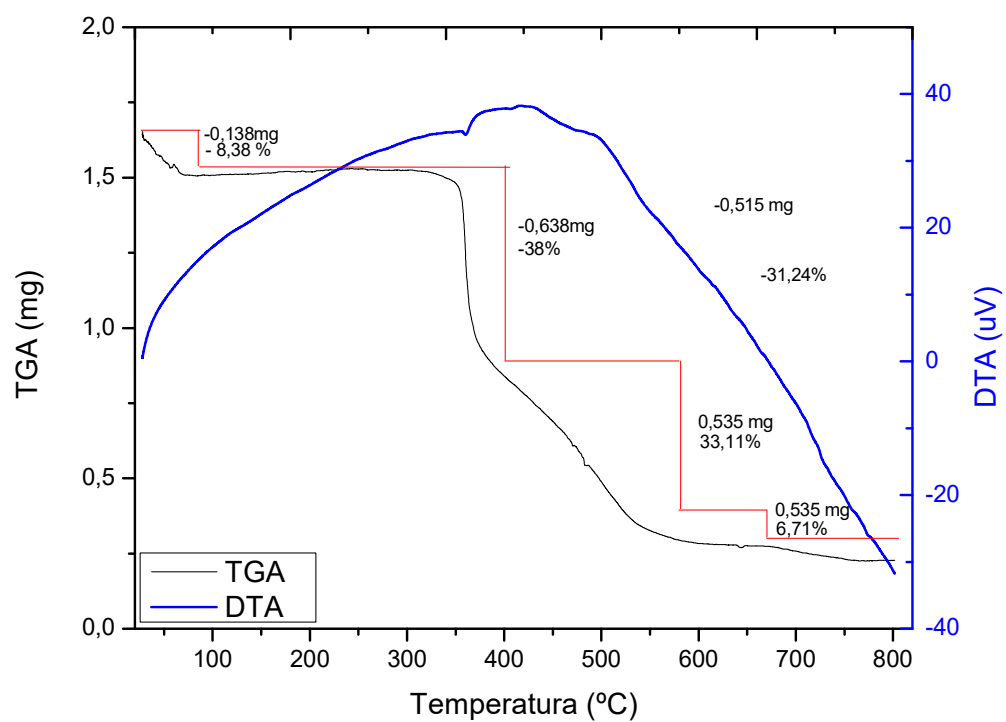


Figura 37 - Análise térmica [curva TG (linha preta) e DTA (linha azul)] do composto 5 realizada em atmosfera de ar sintético com taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

8. Conclusão

No presente trabalho foram preparados e caracterizados dois compostos de bismuto(III) e dois compostos de gálio(III), coordenados com ligantes da família das quinolinas (ácido nalidíxico e ciprofloxacina) e da família das quinolonas (8-hidroxiquinolina). A caracterização dos compostos foi feita por meio de espectroscopia de absorção na região do infravermelho, análise elementar (C, H, N), espectroscopia eletrônica, espectroscopia de absorção atômica (Bi e Ga), análise termogravimétrica e condutimetria. Os resultados confirmaram as estruturas propostas e auxiliou na proposição do modo de coordenação de cada ligante.

Para o composto **1**, $[\text{BiCl}_3(\text{CFX})_3]$, a análise elementar confirmou que o íon Bi^{3+} se coordenou a três moléculas de ciprofloxacina na razão metal:ligante de 1:3. A análise condutimétrica indicou que o compostos é não eletrólito, portanto, sugere que os três íons cloretos estão coordenados ao metal. A análise vibracional indicou que o ligante coordenou-se ao metal de maneira bidentada através dos oxigênios carboxílicos.

O composto **2**, $[\text{BiCl}(\text{8-hq})_2(\text{HCFX})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, consistiu em um complexo ternário contendo os ligantes ciprofloxacina e 8-hidroxiquinolina o que foi confirmado por meio da análise elementar. A análise vibracional indicou que a coordenação do metal à 8-hidroxiquinolina ocorreu de forma bidentada pelo oxigênio fenólico e o nitrogênio pirimidínico, o mesmo modo de coordenação foi observado para a ciprofloxacina através do oxigênio da piridona e do oxigênio carboxílico. A presença de água de hidratação foi confirmada pelas análises vibracional e termogravimétrica que permitiu inferir que a mesma não encontra-se coordenada ao metal.

Nos compostos de gálio (**3** e **4**), a coordenação do íon Ga^{3+} se deu de maneira bidentada tanto com a 8-hidroxiquinolina (composto **3** - $[\text{Ga}(\text{8-HQL})_3]$) e quanto com o ácido nalidíxico (composto **4** - $[\text{Ga}(\text{NDX})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$). A razão metal:ligante foi de 1:3 para ambos os compostos, o que foi confirmado por meio da análise elementar. O composto **3** é relatado na literatura e foi preparado com o objetivo de ser usado como referência para os testes biológicos que serão realizados com os demais compostos. O composto **4** é tetra hidratado, o que foi confirmado por meio da análise termogravimétrica.

Pretende-se continuar o trabalho desenvolvendo as seguintes atividades:

- i. Completar a caracterização dos compostos por meio da espectrometria de massas por eletronspray – ESI e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .
- ii. Testar a atividade antitumoral de todos os compostos preparados em linhagem celular tumoral (k562).
- iii. Estudar efeito antibacteriano dos compostos de bismuto(III).
- iv. Estudar a interação dos compostos com molécula de DNA.

9 Referências Bibliográficas

- ABOU-DOBARA, M. I. et al. Polymer complexes. LXXV. Characterization of quinoline polymer complexes as potential bio-active and anti-corrosion agents. **Materials Science and Engineering C**, v. 103, n. May, p. 109727, 2019.
- ADEYEMI, J. O.; ONWUDIWE, D. C. Chemistry and some biological potential of bismuth and antimony dithiocarbamate complexes. **Molecules**, v. 25, n. 2, p. 1–22, 2020.
- AL-KHODIR, F. A. I.; REFAT, M. S. Synthesis , structural characterization and biological studies of some nalidixic acid – metal complexes : Metalloantibiotic complexes of some divalent and trivalent metal ions. **JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE**, v. 1094, p. 22–35, 2015.
- ANDLEEB, S.; IMTIAZ-UD-DIN. Recent progress in designing the synthetic strategies for bismuth based complexes Andleeb, S., & Imtiaz-ud-Din. (2019). Recent progress in designing the synthetic strategies for bismuth based complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 898, 120871. [htt. Journal of Organometallic Chemistry](https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2019.120871), v. 898, p. 120871, 2019.
- ARICI, K.; YURDAKUL, M.; YURDAKUL, Ş. HF and DFT studies of the structure and vibrational spectra of 8-hydroxyquinoline and its mercury(II) halide complexes. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 61, n. 1–2, p. 37–43, 2005.
- BENÍTEZ, J. et al. New oxidovanadium(IV) N-acylhydrazone complexes: Promising antileishmanial and antitrypanosomal agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, p. 20–27, 2013.
- BRIAND, G. G.; BURFORD, N. Bismuth Compounds and Preparations with Biological or Medicinal Relevance. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2601–2658, 1999.
- BURFORD, N.; EELMAN, M. D.; GROOM, K. Identification of complexes containing glutathione with As(III), Sb(III), Cd(II), Hg(II), Tl(I), Pb(II) or Bi(III) by electrospray ionization mass spectrometry. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 99, n. 10, p. 1992–1997, 2005.
- CAO, W. et al. Structure–activity relationships of 2-quinolinecarboxaldehyde thiosemicarbazone gallium(III) complexes with potent and selective anticancer activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 191, n. November 2018, p. 174–182, 2019.
- CHITAMBAR, C. R. Medical applications and toxicities of gallium compounds. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 7, n. 5, p. 2337–2361, 2010.
- CHITAMBAR, C. R. Gallium and its competing roles with iron in biological systems. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research**, v. 1863, n. 8, p. 2044–2053, 2016.
- CHITAMBAR, C. R. The therapeutic potential of iron-targeting gallium compounds in human disease: From basic research to clinical application. **Pharmacological Research**, v. 115, p. 56–64, 2017.
- COLLERY, P.; DOMINGO, J. L.; KEPPLER, B. K. Preclinical toxicology and tissue gallium distribution of a novel antitumour gallium compound: Tris (8-quinolinolato) gallium (III). **Anticancer Research**, v. 16, n. 2, p. 687–692, 1996.
- CORCÉ, V. et al. Recent advances in cancer treatment by iron chelators. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 2, p. 251–256, 2016.

- CUPRYS, A. et al. Ciprofloxacin-metal complexes –stability and toxicity tests in the presence of humic substances. **Chemosphere**, v. 202, p. 549–559, 2018.
- DADWAL, M. et al. Synthesis and evaluation of a bifunctional chelate for development of Bi(III)-labeled radioimmunoconjugates. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 24, p. 7513–7515, 2011.
- DALECKI, A. G.; CRAWFORD, C. L.; WOLSCHEENDORF, F. Copper and Antibiotics: Discovery, Modes of Action, and Opportunities for Medicinal Applications. **Advances in Microbial Physiology**, v. 70, p. 193–260, 1 jan. 2017.
- DE CARVALHO, A. B. et al. Novel copper(II) coordination polymer containing the drugs nalidixic acid and 8-hydroxyquinoline: Evaluation of the structural, magnetic, electronic, and antitumor properties. **Polyhedron**, v. 156, p. 312–319, 2018.
- DE OLIVEIRA, L. P. et al. Three new platinum complexes containing fluoroquinolones and DMSO: Cytotoxicity and evaluation against drug-resistant tuberculosis. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 183, n. March, p. 77–83, 2018.
- DEACON, G. B.; PHILLIPS, R. J. Deacon G Phillips R. **Coord. Chem. Rev.**, v. 33, p. 227–250, 1980.
- DEBNATH, A.; HUSSAIN, F.; MASRAM, D. T. Synthesis, characterization and antifungal studies of metalloquinolone [Cd 2 (nal) 2 (phen) 2 (Cl) 2] . **Complex Metals**, v. 1, n. 1, p. 96–102, 2014.
- DEBNATH, A.; MOGHA, N. K.; MASRAM, D. T. Metal Complex of the First-Generation Quinolone Antimicrobial Drug Nalidixic Acid: Structure and Its Biological Evaluation. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 175, n. 5, p. 2659–2667, 2015.
- DHANARAJ, C. J. et al. Synthesis, spectral characterization, DNA interaction, anticancer and molecular docking studies on some transition metal complexes with bidentate ligand. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 162, p. 115–124, 2016.
- DOS SANTOS CHAGAS, C.; FONSECA, F. L. A.; BAGATIN, I. A. Quinoline-derivative coordination compounds as potential applications to antibacterial and antineoplastic drugs. **Materials Science and Engineering C**, v. 98, n. January 2018, p. 1043–1052, 2019.
- DUFFIN, R. N. et al. Alkyl gallium(III) quinolinolates: A new class of highly selective anti-leishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 186, 2020.
- EHRENS, B. N.; GUILLERMO, D. M. Metal Complexes of the Antibiotic Nalidixic Acid. **Inorganica Chimica Acta**, v. 125, p. 21–26, 1986.
- EL-GHAMAZ, N. A. et al. D.C. electrical conductivity and conduction mechanism of some azo sulfonyl quinoline ligands and uranyl complexes. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 83, n. 1, p. 61–66, 2011.
- FANG, S. et al. Molecular and electronic structures of Mn-doped tris-8-hydroxyquinolate gallium: DFT calculation and experiment. **Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures**, v. 43, n. 8, p. 1470–1474, 2011.
- FEIO, M. J. et al. Fluoroquinolone-metal complexes: A route to counteract bacterial resistance? **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 138, p. 129–143, 2014.
- FLOREY, K. et al. **Analytical Profiles of Substances**. [s.l: s.n.]. v. 8
- GÂRBAN, Z. et al. Metallomics related to gallium compounds: Biochemical and xenobiochemical aspects. **Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering**, v. 33, n. 1, p. 39–52, 2014.
- GE, R. et al. A proteomic approach for the identification of bismuth-binding proteins in

- Helicobacter pylori. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 12, n. 6, p. 831–842, 2007.
- GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, 1971.
- GREEN, M. A.; WELCH, M. J. Gallium radiopharmaceutical chemistry. **International Journal of Radiation Applications and Instrumentation.**, v. 16, n. 5, 1989.
- GUERRA, W. et al. Impact of metal coordination on the antibiotic and non-antibiotic activities of tetracycline-based drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 327–328, p. 188–199, 2016.
- GUNASEKARAN, S. et al. Vibrational spectra and normal coordinate analysis of nalidixic acid. **Indian Journal of Pure and Applied Physics**, v. 43, n. 7, p. 503–508, 2005.
- HAMDALLA, T. A. et al. Design, characterization and optical properties of assembled nanoscale thin films of copper (II) complex with 5-azo-Phenol-8-Hydroxyquinoline. **Optical Materials**, v. 95, n. January, p. 109215, 2019.
- HARRIS, W. R.; PECORARO, V. L. Thermodynamic Binding Constants for Gallium Transferrin. **Biochemistry**, 1983.
- HOROZIĆ, E. et al. Synthesis, spectral characterization and antimicrobial activity of some M(II) complexes with Ciprofloxacin. **Journal of Engineering & Processing Management**, v. 10, n. 2, p. 16–22, 2019.
- HOUSMAN, G. et al. Drug resistance in cancer: An overview. **Cancers**, v. 6, n. 3, p. 1769–1792, 2014.
- IVANOFF, C. S.; IVANOFF, A. E.; HOTTEL, T. L. Gallium poisoning: A rare case report. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n. 2, p. 212–215, 2012.
- JAIN, S. et al. Comprehensive review on current developments of quinoline-based anticancer agents. **Arabian Journal of Chemistry**, 2016.
- KELSON, A. B.; CARNEVALI, M.; TRUONG-LE, V. Gallium-based anti-infectives: Targeting microbial iron-uptake mechanisms. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 13, n. 5, p. 707–716, 2013.
- KEOGAN, D. M.; GRIFFITH, D. M. Current and potential applications of bismuth-based drugs. **Molecules**, v. 19, n. 9, p. 15258–15297, 2014.
- KOWALIK, M.; BARSZCZ*, J. M. AND B. **Recent Research Trends on Bismuth Compounds in Cancer Chemoand Radiotherapy** **Current Medicinal Chemistry**, 2019. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/node/156107/article>>
- KRISHNAKUMAR, V.; RAMASAMY, R. DFT studies and vibrational spectra of isoquinoline and 8-hydroxyquinoline. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 61, n. 4, p. 673–683, 2005.
- KUMAR, K. et al. Highly potent anti-proliferative effects of a gallium(III) complex with 7-chloroquinoline thiosemicarbazone as a ligand: Synthesis, cytotoxic and antimalarial evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 86, p. 81–86, 2014.
- KUMAR, M. et al. Structure, DNA/proteins binding, docking and cytotoxicity studies of copper(II) complexes with the first quinolone drug nalidixic acid and 2,2'-dipyridylamine. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 212, p. 94–104, 2019.
- LANGE, J. L. et al. A gallium(III) Schiff base-curcumin complex that binds to amyloid- β plaques. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 162, p. 274–279, 2016.

- LEE, D. S. et al. Dissociation and complexation of fluoroquinolone analogues. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 12, n. 2, p. 157–164, 1994.
- LESSA, J. A.; PARRILHA, G. L.; BERALDO, H. Gallium complexes as new promising metallodrug candidates. **Inorganica Chimica Acta**, v. 393, p. 53–63, 2012.
- LI, H.; SUN, H. Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 16, n. 1–2, p. 74–83, 2012.
- LI, Y. K. et al. Synthesis, crystal structure and biological evaluation of a main group seven-coordinated bismuth(III) complex with 2-acetylpyridine N4-phenylthiosemicarbazone. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 8, p. 2288–2292, 2013.
- LI, Z. et al. A mechanistic study of ciprofloxacin removal by kaolinite. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 88, n. 1, p. 339–344, 2011.
- LIU, J. et al. Gallium and silicon synergistically promote osseointegration of dental implant in patients with osteoporosis. **Medical Hypotheses**, v. 103, p. 35–38, 2017.
- LIU, X. et al. Constructing Bi₂4O₃Cl₁₀/BiOCl heterojunction via a simple thermal annealing route for achieving enhanced photocatalytic activity and selectivity. **Scientific Reports**, v. 6, n. June, p. 1–13, 2016.
- LU, F. et al. Resources and extraction of gallium: A review. **Hydrometallurgy**, v. 174, n. September, p. 105–115, 2017.
- MAGEE, R. J.; GORDON, L. The infrastructure of chelate compounds—III1: A study of some tervalent metal chelate compounds of 8-hydroxyquinoline in the region 5000–250 cm⁻¹. v. 10, p. 967–970, 1963a.
- MAGEE, R. J.; GORDON, L. The infrared spectra of chelate compounds-I. A study of some metal chelate compounds of 8-hydroxyquinoline in the region 625 to 5000 cm⁻¹. **Talanta**, v. 10, n. 8, p. 851–859, 1963b.
- MALIPEDDI, M. et al. An efficient synthesis and in vitro antibacterial evaluation of ruthenium-quinolinol complexes. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 15, p. 2892–2896, 2015.
- MÉGRAUD, F. **Basis for the management of drug-resistant Helicobacter pylori infection**Drugs, 2004.
- MENDOZA-DIAZ, G.; IRETA-MORENO, J. Synthesis and Characterization of Zinc Mixed Complexes with Nalidixate Anion and (N-N) Donors. v. 246, n. 1994, p. 235–246, [s.d.].
- MIDOLO, P. D. et al. In vitro synergy between ranitidine bismuth citrate and tetracycline or clarithromycin against resistant strains of Helicobacter pylori. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 18, n. 11, p. 832–834, 1999.
- MULROONEY, S. B.; HAUSINGER, R. P. Nickel uptake and utilization by microorganisms. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 27, n. 2–3, p. 239–261, 2003.
- MURAFUJI, T. et al. Inhibition of jack bean urease by organobismuth compounds. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 6, p. 1510–1513, 2006.
- MUTHUMARIAPPAN, S. Synthesis and characterization of ciprofloxacin–zinc (II) complex and assay studies in pharmaceutical drugs. **Journal of Pharmacy Research**, v. 6, n. 4, p. 437–441, 2013.
- NARASIMHAN, J.; ANTHOLINE, W. E.; CHITAMBAR, C. R. Effect of gallium on the tyrosyl radical of the iron-dependent M2 subunit of ribonucleotide reductase. **Biochemical Pharmacology**, v. 44, n. 12, p. 2403–2408, 1992.

- NEUGEBAUER, U. et al. Vibrational spectroscopic characterization of fluoroquinolones. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 61, n. 7, p. 1505–1517, 2005.
- NIKOLOVA, V. et al. Gallium as a Therapeutic Agent: A Thermodynamic Evaluation of the Competition between Ga^{3+} and Fe^{3+} Ions in Metalloproteins. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 120, n. 9, p. 2241–2248, 2016.
- OLIPHANT, C. M.; PHARM, D.; HERSHEY, M. S. <Quinolones.Pdf>. p. 455–464, 2002.
- OLIVERI, V.; VECCHIO, G. 8-Hydroxyquinolines in medicinal chemistry: A structural perspective. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 120, p. 252–274, 2016.
- OUYANG, R. et al. Potent anticancer activity of a new bismuth (III) complex against human lung cancer cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, 2017.
- PESSOA ROCHA, D. et al. **Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana** Química Nova, 2011.
- PRATA, M. I. M. et al. Gallium(III) chelates of mixed phosphonate-carboxylate triazamacrocyclic ligands relevant to nuclear medicine: Structural, stability and in vivo studies. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 177, n. August, p. 8–16, 2017.
- RAJALAKSHMI, K.; GUNASEKARAN, S.; KUMARESAN, S. Vibrational spectra, electronic and quantum mechanical investigations on ciprofloxacin. **Indian Journal of Physics**, 2014.
- REFAT, M. S. Synthesis and characterization of norfloxacin-transition metal complexes (group 11, IB): Spectroscopic, thermal, kinetic measurements and biological activity. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 68, n. 5, p. 1393–1405, 2007.
- ROMAÑUK, C. B. et al. Crystallographic, thermal and spectroscopic characterization of a ciprofloxacin saccharinate polymorph. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 391, n. 1–2, p. 197–202, 2010.
- RUSU, A. et al. Development perspectives of silver complexes with antibacterial quinolones: Successful or not? **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 839, p. 19–30, 2017.
- SADEEK, S. A. et al. Spectroscopic, structure and antimicrobial activity of new Y(III) and Zr(IV) ciprofloxacin. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, 2011.
- SADLER, P. J.; LI, H.; SUN, H. Coordination chemistry of metals in medicine: target sites for bismuth. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 185–186, p. 689–709, 1999.
- SALMAN, M. et al. Synthesis and spectroscopic characterization of Zn(II), Cd(II), and Hg(II) ciprofloxacin complexes. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 84, n. 9, p. 1841–1846, 2014.
- SGARLATA, C. et al. Simple and mixed complexes of copper(II) with 8-hydroxyquinoline derivatives and amino acids: Characterization in solution and potential biological implications. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 180, n. December 2017, p. 89–100, 2018.
- SHAIKH, A. et al. Metalloantibiotics: Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of bismuth-fluoroquinolone complexes against *Helicobacter pylori*. **Acta Pharmaceutica**, v. 59, n. 3, p. 259–271, 2009.
- SHAIKH, A. R.; GIRIDHAR, R.; YADAV, M. R. Bismuth-norfloxacin complex: Synthesis, physicochemical and antimicrobial evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 332, n. 1–2, p. 24–30, 2007.

- SHRIVER, D. F. et al. Química Inorgânica - Shriver e Atkins. 2003.
- STILLMAN, MARTIN; SADLER, P.J., MUNCIE, C., AND SHIPMAN, M.A.; I. BERTINI, H.B. GRAY, E.I. STIEFEL, AND J. S. V. Biological Inorganic Chemistry. Structure and Reactivity. **Biological Inorganic Chemistry**, v. 119, n. 46, p. 8895–8896, 2007.
- SUN, H. **Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth**. [s.l: s.n.].
- SUN, H.; LI, H.; SADLER, P. J. Transferrin as a metal ion mediator. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2817–2842, 1999.
- SUN, H.; SZETO, K. Y. Binding of bismuth to serum proteins: Implication for targets of Bi(III) in blood plasma. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 94, n. 1–2, p. 114–120, 2003.
- SUN, J. et al. Determination of lipophilicity of two quinolone antibacterials, ciprofloxacin and grepafloxacin, in the protonation equilibrium. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 54, n. 1, p. 51–58, 2002.
- TENOVER, F. C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. **American Journal of Infection Control**, v. 34, n. 5 SUPPL., 2006.
- THAMILARASAN, V. et al. Synthesis, molecular structure, theoretical calculation, DNA/protein interaction and cytotoxic activity of manganese(III) complex with 8-hydroxyquinoline. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 142, p. 220–231, 2015.
- TIMERBAEV, A. R. Advances in developing tris(8-quinolinolato)gallium(iii) as an anticancer drug: Critical appraisal and prospects. **Metallomics**, v. 1, n. 3, p. 193–198, 2009.
- TUREL, I. The interactions of metal ions with quinolone antibacterial agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 232, n. 1–2, p. 27–47, 2002.
- TUREL, I.; BUKOVEC, P.; QUIRÓS, M. Crystal structure of ciprofloxacin hexahydrate and its characterization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 152, n. 1, p. 59–65, 1997.
- UIVAROSI, V. Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: An update. **Molecules**, v. 18, n. 9, p. 11153–11197, 2013.
- UPADHYAY, S. K.; KUMAR, P.; ARORA, V. Complexes of quinolone drugs norfloxacin and ciprofloxacin with alkaline earth metal perchlorates. **Journal of Structural Chemistry**, 2006.
- WANG, Y. J.; XU, L. pH-dependent displacement of [Bi(citrate)]⁻ with cysteine: Synthesis, spectroscopic and X-ray crystallographic characterization of Bi(cysteine)₃. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, n. 4, p. 988–991, 2008.
- WHO. **Cancer**.
- YANG, N. et al. Polymeric architectures of bismuth citrate based on dimeric building blocks. **Science China Chemistry**, v. 53, n. 10, p. 2152–2158, 2010.
- YANG, N.; SUN, H. Biocoordination chemistry of bismuth: Recent advances. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 251, n. 17–20, p. 2354–2366, 2007.
- YANG, Y. et al. Review: Bismuth complexes: Synthesis and applications in biomedicine. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 68, n. 3, p. 379–397, 2015.
- YARAR, S. et al. Synthesis, characterization and cytotoxic properties of bismuth(III) chloride complexes with heterocyclic thioamides. **Inorganica Chimica Acta**, v. 471, n. 3, p. 23–33, 2018.
- YI, N. et al. Crystal structure and anti-breast cancer activity evaluation of a nanosized bismuth(V)-containing coordination complex based on the F-decorated ligand.

- Inorganic and Nano-Metal Chemistry**, p. 1–7, 6 fev. 2020.
- YU, F. et al. Adsorption removal of ciprofloxacin by multi-walled carbon nanotubes with different oxygen contents from aqueous solutions. **Chemical Engineering Journal**, v. 285, p. 588–595, 2016.
- ZAKY, M.; EL-SAYED, M. Y.; EL-MEGHARBEL, S. M. Complexes of Nalidixic Acid with Some Vital Metal Ions: Synthesis, Chemical Structure Elucidation, and Antimicrobial Evaluation 1. v. 83, n. 12, p. 2488–2501, 2013.
- ZHANG, L. et al. Inhibition of urease by bismuth(III): Implications for the mechanism of action of bismuth drugs. **BioMetals**, v. 19, n. 5, p. 503–511, 2006.
- ZHANG, L. Z. et al. Synthesis, characterization, crystal structure and biological activities of the unusual main group 8-coordinate bismuth (III) complex derived from 2-acetylpyrazine N 4- pyridylthiosemicarbazone. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 20, p. 37–40, 2012.
- ZHOU, P. et al. Discovery of novel 4(1H)-quinolone derivatives as potential antiproliferative and apoptosis inducing agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 17, p. 4185–4189, 2017.