

# SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE GALIO CON DIIMINAS.

Trabajo experimental de Licenciatura en Química,  
dirigido por la Prof. Dra. Gianella Facchin.

Q.F. María Micaela Gonzalez Auscarriaga  
CI: 5.150.601-1

## ÍNDICE:

1. Resumen .....	2
2. Introducción .....	2
3. Antecedentes del grupo de investigación donde se realiza el trabajo final de licenciatura ...	7
4. Objetivos .....	8
5. Estrategia y metodología de investigación .....	8
5.1. Síntesis de los compuestos de interés .....	9
5.2. Elucidación estructural de los sólidos obtenidos .....	10
6. Resultados y discusión .....	11
6.1. Caracterización en estado sólido .....	11
6.1.1 Análisis de elementos livianos .....	11
6.1.2 Espectroscopía FTIR .....	12
6.2. Caracterización en solución .....	13
6.2.1 Espectroscopía UV .....	13
6.2.1.1 Seguimiento de reacción en solución acuosa .....	15
6.2.2 Resonancia magnética nuclear .....	22
7. Conclusiones .....	23
8. Anexo 1: espectros FTIR .....	24
9. Anexo 2: espectros H <sup>1</sup> RMN .....	27
10. Bibliografía .....	31

## 1. RESUMEN:

El cáncer es una de las enfermedades no transmisibles de mayor prevalencia y una de las principales causas de muerte tanto en nuestro país como a nivel mundial. El galio (Ga) es el segundo metal más usado en tratamientos contra el cáncer, luego del Platino. En este trabajo se planteó el desarrollo de nuevos complejos de Ga con potencial actividad citotóxica. Para ellos se desarrolló de metodología para la síntesis de complejos de Ga con fenantrolina y sus derivados así como en su caracterización. La reacción entre  $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$  con los ligandos diimínicos utilizados, 1,10-phenanthrolina (phen), 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina (neo), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (tetra) y 4-metil-1,10-fenantrolina (4-metil), en etanol, metanol, o acetona, condujo a la síntesis de nuevos compuestos de coordinación de galio con un rendimiento aceptable. La elucidación estructural en estado sólido se realiza mediante espectroscopía infrarroja y análisis de elementos livianos, en solución por espectroscopía ultravioleta y resonancia magnética nuclear. Mediante análisis elemental se propone las siguientes formulas químicas:  $[\text{Ga}_2(\text{OH})_2(\text{neo})_4](\text{NO}_3)_4 \cdot 6 \text{MetOH} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  (MG 8) ;  $[\text{Ga}(\text{neo})_3](\text{NO}_3)_{1.5}(\text{OH})_{1.5}$  (MG 10) ;  $[\text{Ga}(4\text{-metil})_3](\text{NO}_3)_{0.75}(\text{OH})_{2.25} \cdot 1.5\text{MetOH}$  (MG 11) ;  $[\text{Ga}(\text{phen})_3](\text{NO}_3)_2(\text{OH}) \cdot \text{H}_2\text{O}$  (MG 12);  $[\text{Ga}(\text{tetra})_3](\text{NO}_3)_2(\text{OH}) \cdot 2,5 \text{H}_2\text{O}$  (MG 18);  $[\text{Ga}(\text{neo})_3](\text{NO}_3)(\text{OH})_2 \cdot \text{CO}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (MG 19);  $[\text{Ga}(\text{phen})_3](\text{OH})_3 \cdot \text{CO}(\text{CH}_3)_2$  (MG 21). Se sustenta lo anterior por FTIR dada la aparición de nuevas bandas y corrimientos en la región de  $1400\text{-}1600 \text{ cm}^{-1}$ , indicativos de la coordinación. Además, mediante  $^1\text{H}$ RMN se demostró la presencia de dichas entidades, que en solución éstas conservarían al ligando fenantrolínico coordinado en su primera esfera de coordinación.

## 2. INTRODUCCIÓN:

En la actualidad, el cáncer es una de las enfermedades no transmisibles de mayor prevalencia y una de las principales causas de muerte tanto en nuestro país como a nivel mundial.<sup>1</sup> El término “cáncer” se utiliza para describir un grupo de afecciones que pueden afectar a cualquier órgano del individuo, caracterizadas por una alta tasa de multiplicación de células anormales con una extensión superior a la de sus límites habituales, las cuales a su vez pueden invadir tejidos adyacentes o propagarse a otros sitios del organismo mediante un proceso denominado metástasis. Si bien esta patología tiene un riesgo de vida asociado, la detección temprana, atención y tratamiento adecuados y efectivos, elevan significativamente la probabilidad de curación del paciente en muchos tipos de cáncer.<sup>2</sup>

El tratamiento de esta enfermedad suele constar de intervenciones quirúrgicas, radioterapia y terapias sistémicas como la quimioterapia, tratamientos hormonales, o tratamientos biológicos dirigidos.<sup>2</sup> Debido a las características de la enfermedad, se hace evidente la necesidad de ofrecer a quien la cursa un mayor número de alternativas terapéuticas para su tratamiento. Mediante el aumento de la carta de fármacos disponibles es posible idear tratamientos personalizados y efectivos, los cuales se ajusten a las necesidades del individuo. Además, la disponibilidad de nuevas entidades farmacológicamente activas puede significar un avance, o bien introducir mejoras, en el tratamiento de aquellos tipos de cáncer para los cuales aún no existe un tratamiento eficaz, seguro y/o selectivo.

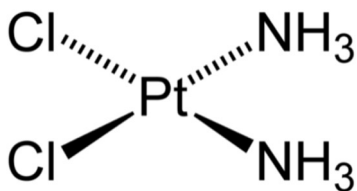


Figura 1. Estructura del cis-dicloroaminoplatino (II)

Una de las áreas del conocimiento que puede aportar moléculas útiles para el tratamiento del cáncer es la Química Inorgánica Medicinal. A partir del descubrimiento fortuito de la elevada actividad antiproliferativa del compuesto cis-diclorodiaminoplatino(II), de fórmula  $\text{cis-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$  (figura 1), ésta área rápidamente se posicionó como una rama de la química prometedora en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, dando inicio a una intensa búsqueda de compuestos de coordinación con actividad citotóxica.<sup>3</sup> Los compuestos de platino son muy utilizados como quimioterápicos en el ámbito clínico, en Uruguay aproximadamente el 30% de los pacientes que reciben

tratamiento antineoplásico por vía parenteral recibe alguno de estos compuestos como parte de su terapia.<sup>4</sup> Esta cifra demuestra la relevancia que han alcanzado los metalofármacos citostáticos desde su descubrimiento. Tomando el éxito de estos medicamentos como punto de partida, se extiende la búsqueda de nuevos compuestos de coordinación con actividad antineoplásica, no únicamente utilizando platino como átomo central, si no también otros metales.

El galio (Ga) es el segundo metal más usado en tratamientos contra el cáncer, luego del Platino. Sus propiedades anticancerígenas fueron descritas por primera vez en 1979<sup>5</sup>.

La investigación sobre la potencial actividad antineoplásica del galio fue incentivada por el descubrimiento de que el <sup>67</sup>Ga (isótopo radiactivo de Galio), cuando era inyectado a roedores portadores de células malignas, se internalizaba en dichas masas tumorales en grandes concentraciones<sup>6,7</sup>. Esto condujo al desarrollo de un estudio imagenológico conocido como escáner de Galio el cual se recomienda para la detección de tumores, lo que a su vez desencadenó la investigación de posibles propiedades farmacológicas de las sales estables de este elemento.<sup>8</sup> Puede considerarse entonces a las sales simples de galio como la primera generación de compuestos de galio utilizada con estos fines, siendo su exponente más relevante el nitrato de galio, Ga(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Este compuesto es, por lo tanto, el estándar contra el cual suelen compararse los compuestos de galio desarrollados posteriormente.

Resultados preliminares de ensayos clínicos han concluido que el Ga(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> posee actividad antineoplásica frente a células malignas de linfoma no Hodgkin y cáncer de vejiga avanzados. A raíz de estos descubrimientos, se probó su uso en combinación con otros quimioterápicos como la vinblastina, el 5-fluorouracilo o el etopósido, obteniendo una respuesta sinérgica entre la sal y los mismos.<sup>9,10,11</sup> Añadiendo a lo anterior, se ha encontrado que el Ga(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> es una buena alternativa para el tratamiento de pacientes que sufren recaídas o que no responden satisfactoriamente a la quimioterapia convencional.<sup>3</sup>

En el curso de su desarrollo como medicamento anticancerígeno, el Ga(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> demostró inhibir la resorción ósea, posiblemente reduciendo el recambio óseo (el cual se encuentra aumentado en estos pacientes). Como resultado, fue aprobado por la FDA en 1991 como solución inyectable de concentración 25 mg/mL, para el tratamiento de la hipercalcemia desarrollada en forma secundaria al cáncer que no responde a una adecuada hidratación.<sup>12</sup>

Se debe destacar que este fármaco no es mielosupresivo, a diferencia de la mayoría de las terapias tradicionales, y que puede administrarse tanto en pacientes con bajos recuentos de glóbulos blancos como en pacientes medicados con otros quimioterápicos, sin incrementar la mielosupresión. Cabe mencionar que la principal desventaja del uso del Ga(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> radica en que una C<sub>max</sub> plasmática de galio elevada se asocia a eventos de nefrotoxicidad, además su biodisponibilidad oral es baja, por lo que se limita su administración a vía intravenosa continua.<sup>13</sup>

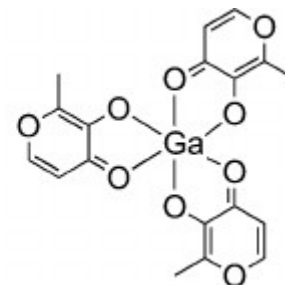
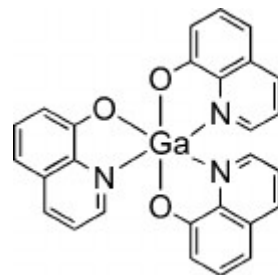
Los resultados de estos estudios preliminares y la posterior aprobación del Ga(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> por la FDA han estimulado la investigación y desarrollo de compuestos a base de galio. De esta forma surgen nuevas generaciones de compuestos, muchos de los cuales se encuentran en fases de desarrollo preclínico y clínico, los cuales no sólo prometen una mayor biodisponibilidad oral, sino que también actividad frente a diversos tipos de malignidades.

Algunos de ellos son:

Figura 2.

Izquierda: compuesto KP46  
Derecha: maltolato de galio

- **Maltolato de galio, tris(3-hidroxy-2-metil4H-piran-4-onato) de galio (III)** (figura 2 derecha): Es un compuesto de galio desarrollado para su uso por vía oral. Consiste de tres ligandos maltolato, bidentados, unidos a un átomo central de galio con un arreglo similar al de una hélice. El maltol, 3-hidroxy-2-metil-4-pirona, ha mostrado incrementar la absorción intestinal de hierro, metal con el cual el galio presenta gran similitud en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas.<sup>13</sup> Esto puede vincularse con que la biodisponibilidad oral del maltolato de galio es



significativamente mayor a la del nitrato de galio tras su administración en sujetos sanos en régimen de dosis única.<sup>14</sup> Otra ventaja que confiere el maltolato de galio sobre el nitrato de galio radica en que el primero tiene un valor de  $IC_{50}$  significativamente menor. Esto fue determinado en estudios preclínicos in vitro, donde se utilizaron varias líneas celulares de carcinoma hepatocelular y linfoma.<sup>15,16</sup> El grupo de Bernstein *et al.* demostró recientemente que, efectivamente, el maltolato de galio posee actividad antineoplásica en humanos. Estos investigadores reportaron el caso de un paciente con carcinoma hepatocelular avanzado que falló en responder a la terapia con sorafenib, el tratamiento del paciente con maltolato de galio vía oral en una dosis de 1500 mg/día mejoró significativamente el estado clínico del paciente, reduciendo el tamaño de la masa tumoral.<sup>17</sup>

- **Tris(8-quinolonato) de galio (III)** (figura 2 izquierda): El tris(8-quinolonato) de galio (III) (KP46), es un compuesto de coordinación de galio con un ligando 8-quinolinol el cual se encuentra en fase de ensayos clínicos como un posible agente antitumoral de administración oral. Este complejo posee un log P (logaritmo de la constante de partición n-octanol:agua) de 0.88, lo que favorecería a una adecuada permeabilidad de las membranas biológicas al ser administrado por vía oral.<sup>18</sup> Los valores reportados de  $IC_{50}$  del KP46 in vitro sobre una variedad de líneas celulares de melanoma, cáncer de ovario, colon, mama y pulmón son significativamente menores que aquellos reportados para el  $Ga(NO_3)_3$ .<sup>19</sup> Además, la combinación in vitro de KP46 y fármacos de platino ha demostrado una acción sinérgica a la hora de inhibir la proliferación de células tumorales de cáncer de colon y ovario.<sup>20</sup>

Estudios in vivo en animales de experimentación confirmaron que el KP46 provoca una reducción en la masa tumoral y una disminución de los niveles séricos de calcio, lo que es análogo a lo visto para el nitrato de galio, pudiendo ser beneficioso para el tratamiento de la hipercalcemia.<sup>13</sup> Actualmente este compuesto se encuentra en fase de ensayos clínicos, donde se ha observado un perfil de efectos adversos más moderado respecto a aquel del  $Ga(NO_3)_3$ , no observándose toxicidades significativas limitantes de la dosis administrada. Se han reportado avances clínicos como resultado del tratamiento con KP46 vía oral en pacientes con cáncer renal, esto es notable ya que esta patología no responde a quimioterapia convencional ni al  $Ga(NO_3)_3$ .<sup>21,22</sup>

- Complejos de galio con ligandos tiosemicarbazonas (figura 3): Varios estudios tempranos demostraron que las tiosemicarbazonas derivadas de carboxaldehidos  $\alpha$ -N-heterocíclicos poseen una actividad antitumoral significativa, siendo a su vez capaces de generar aductos (quelatos) de elementos metálicos debido a sus varios grupos funcionales dadores de electrones. Kratz *et al.* ha reportado la síntesis de complejos de Ga(III) con diferentes tiosemicarbazonas de la 2-acetilpiridina;<sup>23</sup> más tarde, Arion *et al.* demostró la acción antitumoral de este tipo de compuestos en líneas celulares de adenocarcinoma de colon, mama, y cáncer de ovario in vitro.<sup>24</sup> Posteriormente, otros investigadores hallaron que la coordinación del galio a tiosemicarbazonas derivadas de la 2-piridiniformamida incrementan su habilidad para inducir la apoptosis en líneas celulares de glioblastoma in vitro.<sup>25</sup> Es conocido que las mutaciones en la proteína p53 pueden afectar a las rutas bioquímicas que determinan la sensibilidad de las células tumorales a los fármacos quimioterapéuticos. Por tanto, se debe destacar que estos compuestos de coordinación de galio con ligandos tiosemicarbazona logran ser citotóxicos en células de glioblastoma mutantes y no mutantes para el gen codificante de p53. Esto no es así en el caso de las sales simples de galio, lo que indica que la inducción de la apoptosis es causada por el complejo de galio con la tiosemicarbazona per se, y no por el nitrato de galio y/o el ligando por separado.<sup>13</sup>

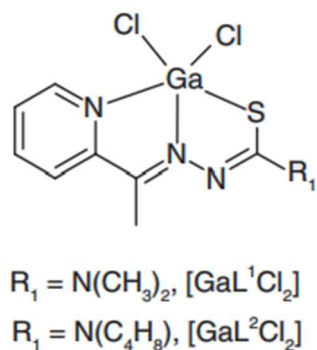


Figura 3.

- Compuestos de galio con ligandos piridina y fenolatos (Figura 4): Shakyia *et al.* ha reportado la síntesis de compuestos de coordinación de galio (III) de formula  $[Ga^{III}(L^X)_2]ClO_4$ , donde  $L^X$  es un ligando negativamente cargado que posee grupos 2-metilpiridina y 2-metilfenolato unidos a una amina secundaria. Estos complejos muestran gran capacidad para inducir la apoptosis en células BE(2)-C de neuroblastoma. Este hallazgo en etapas preclínicas sugiere que este grupo de compuestos podría tener un próximo desarrollo como agentes antineoplásicos de forma favorable.<sup>13</sup>

Existen muchos otros compuestos de coordinación de galio que han sido reportados y poseen actividad antineoplásica in vitro. Sin embargo, no se ahondará en los mismos ya que se encuentran en fases muy tempranas de su desarrollo y se encuentran lejos de las fases de estudios clínicos.

El mecanismo de acción antitumoral, mediante el cual los compuestos de coordinación de galio ejercen su acción, se cree está relacionado con las similitudes químicas que dicho metal posee con el hierro (por ejemplo, su radio iónico, potencial iónico y afinidad electrónica). Esto permite que el galio se una a proteínas y ligandos biológicos que típicamente se unen al hierro. Ciertos tipos de células tumorales tienen un mayor requerimiento metabólico de hierro que las células sanas, por tanto sobreexpresan proteínas relacionadas con este elemento, siendo blancos terapéuticos clave a la hora de desarrollar terapias antitumorales a base de galio.<sup>26</sup>

Numerosos estudios han determinado que el galio es incorporado por la célula maligna vía endocitosis del complejo Ga-transferrina mediado por el receptor 1 de transferrina, es por ello que se cree es la vía de ingreso a la célula más importante para el galio. Esto es posible in vivo debido a que sólo un tercio de la transferrina en circulación es ocupado por el hierro. La existencia del complejo Ga-transferrina contribuye a la privación celular de hierro, al incorporarse a la célula lleva a la disrupción de la homeostasis del hierro en varios niveles, afectando la proliferación celular e incluso induciendo la apoptosis celular.<sup>27,29</sup>

A continuación, se citan algunos ejemplos de los posibles efectos provocados por el galio en el contexto de las terapias antineoplásicas:

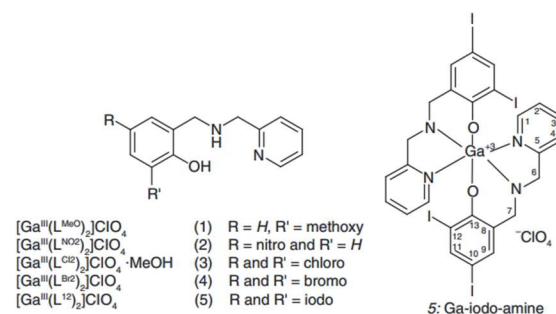


Figura 4

1. Efecto del Galio en la enzima ribonucleótido reductasa (RR):  
La RR tiene un rol muy importante en la síntesis de ADN, dado que reduce ribonucleósidos a desoxirribonucleótidos, los cuales son sustrato de la ADN polimerasa. Dicha proteína posee dos subunidades heterodiméricas, una de las cuales posee un centro dinuclear de hierro. Debido a la privación de hierro celular causada por galio y subsecuente agotamiento del hierro intracelular, se inhibe la progresión del ciclo, crecimiento y división celular, lo que podría relacionarse con una RR no funcional.<sup>28,29</sup>
2. Efecto del galio en funciones mitocondriales hierro-dependientes:  
Estudios recientes sugieren que la disrupción de la función mitocondrial es crucial en la muerte celular de células de linfoma inducida por galio. La incubación de células de linfoma con compuestos de galio deriva en la pérdida del potencial de membrana mitocondrial, la liberación del citocromo C al citoplasma, seguido de la activación del efector caspasa-3 y subsecuentemente la apoptosis celular. Este mecanismo de acción del galio puede estar explicado debido a que varias enzimas del Ciclo del Ácido Cítrico (Ciclo de Krebs) y de la Cadena de Transporte de Electrones (Cadena Respiratoria) contienen clusters hierro-azufre, esenciales para la función metabólica de dichas proteínas relacionada con la capacidad redox de dichos centros. Dada la habilidad del galio de interactuar con los sitios de unión al hierro y de interferir con la incorporación del mismo, es razonable especular que el galio pueda corromper la función mitocondrial como resultado de la presencia de proteínas defectuosas, carentes de hierro.<sup>30</sup>
3. Acción del galio más allá del metabolismo del hierro:  
Mientras que la disrupción de la homeostasis del hierro es el principal objetivo de los compuestos del galio, su posible acción sobre otros procesos celulares podría también contribuir a su citotoxicidad. Los objetivos del galio no relacionados con el hierro son diversos. Estudios tempranos mostraron que el galio podía inhibir ADN polimerasas y tirosina fosfatasa, pero este efecto puede no estar correlacionado con la inhibición del desarrollo celular por lo tanto su significado en la citotoxicidad no es claro.<sup>31</sup> Por otro lado, el galio ha mostrado inhibición de ATPasa magnesio dependientes<sup>32</sup> e inhibe la polimerización de la tubulina inducida por glicerol, ambas acciones pueden contribuir a efectos inhibitorios del desarrollo celular. Algunos nuevos complejos de galio mostraron inhibición de proteasomas, importante en el tratamiento de mieloma múltiple, linfoma y otros males.<sup>33</sup>
4. Efecto del Galio sobre la estructura tridimensional del ADN:  
Investigadores han observado que el Galio interacciona con el ADN causando deformaciones en la estructura tridimensional del mismo. A bajas concentraciones de Galio (relación Ga/ADN= 1/80) los iones metálicos interaccionan con los grupos fosfato de la doble hélice, sin causar deformaciones; sin embargo a concentraciones mayores se observan interacciones más intensas (relación Ga/ADN=1/40), aparecen enlaces de coordinación entre el Galio y las bases nitrogenadas generando un complejo Ga-ADN que desestabiliza la estructura del ADN. También fue visto que el Galio induce la condensación de la cromatina (paso previo a la apoptosis celular).<sup>33</sup>  
Además, se ha evidenciado que el Galio puede competir con el Magnesio a la hora de unirse al ADN, debido a que la afinidad de este por el ADN es 100 veces mayor que la del Magnesio.<sup>34</sup>

Además de las interesantes aptitudes del galio como principio activo quimioterapéutico, cabe mencionar la versatilidad de los compuestos de coordinación que podrían formularse en el ámbito de la investigación. La importancia de estos compuestos radica en que al introducir un ligando este modifica o modula las propiedades fisicoquímicas inherentes al metal. Los ligandos pueden conferir una mayor selectividad por determinadas células diana, modificar la lipofilia del compuesto tal que logre atravesar membranas biológicas con mayor facilidad, aumentar la solubilidad del fármaco, favorecer interacciones Ga-ADN y/o Ga-enzima (siendo enzimas de diversa índole e importancia), e incluso pueden cambiar el perfil farmacológico del mismo. Estas propiedades son de gran importancia ya que pueden determinarse en experimentos sencillos a nivel de ensayos de screening de nuevos principios activos.

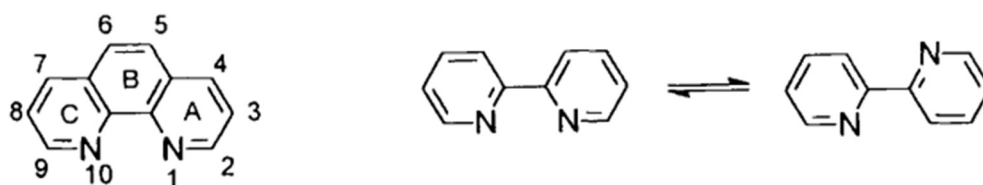


Figura 5: a la izquierda estructura de la 1,10-fenantrolina, a la derecha equilibrio conformacional por libre rotación del sistema 2,2'-dipiridil.

En el marco del presente trabajo de investigación, se selecciona como ligando a la familia de la 1,10-fenantrolina, moléculas pertenecientes al grupo de las diiminas de gran versatilidad. La 1,10-fenantrolina (figura 5, izquierda) es el compuesto progenitor de una importante clase de agentes quelantes. Se debe destacar que la rigidez impuesta por el anillo central provoca que los dos átomos de nitrógeno siempre se mantengan en yuxtaposición, en comparación con el típico sistema 2,2'-dipiridil donde la libre rotación del enlace que une a ambos anillos permite que los nitrógenos se separen (figura 5, derecha), dificultando la formación de anillos quelato, sobre todo en condiciones básicas o fuertemente ácidas. Esto redundaría en una ventaja entrópica, permitiendo que los compuestos de coordinación con estos ligandos se formen más rápidamente. Otra consecuencia importante de su geometría plana radica en que estos ligandos pueden, por sí mismos, participar tanto intercalándose o uniéndose por los surcos del ADN y ARN.<sup>35</sup>

Estos ligandos han permitido la obtención de compuestos con elevada actividad antitumoral, tanto reportados por el equipo de investigación con el que se desarrolla este trabajo, del tipo [Cu(coligando)(fenantrolina)], como en numerosos complejos de Cu(II) y otros metales desarrollados por otros investigadores.

### 3. ANTECEDENTES DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DONDE SE REALIZA EL TRABAJO FINAL DE LICENCIATURA:

El grupo de investigación que dirige la Dra. Gianella Facchin, "Química Bioinorgánica Aplicada" investiga nuevos compuestos de coordinación con actividad antitumoral.<sup>44-61</sup> Se busca avanzar hacia un desarrollo racional de complejos de con mejor perfil de actividad biológica. La línea de trabajo en que más se ha avanzado es el desarrollo de complejos de Cu(II) con actividad citotóxica, en la que se enmarca esta propuesta.

Los primeros compuestos estudiados por el grupo fueron los complejos ternarios [Cu(L-dipéptido)(fenantrolina)].<sup>56</sup> Este trabajo se inició debido a los antecedentes de complejos que contienen la unidad Cu-fenantrolina que presentan destacada actividad citotóxica; y que los complejos Cu-dipéptidos, con los que el grupo tenía experiencia, no solo poseen elevada estabilidad en solución acuosa sino que también presentan dos posiciones de fácil sustitución para la formación de complejos ternarios. Además, estos últimos no presentan toxicidad celular. Este sistema fue caracterizado desde un punto de vista químico inicialmente.

Se evaluó la actividad antiproliferativa de los complejos [Cu(dipéptido)(o-fenantrolina)] sobre cultivos de líneas celulares tumorales. Se encontraron buenas actividades citotóxicas, algunas marcadamente mayores a la del Cisplatino. Se evidenció que los complejos de Cu(II) la coordinación con ligandos mixtos en un esquema de coordinación 3+2, en una esfera de coordinación con geometría pirámide de base cuadrada, puede conducir a compuestos con buena actividad antiproliferativa, siendo los primeros estudios de actividad biológica para este tipo de coordinación a la fecha de realización. Se condujo un análisis exploratorio en un modelo animal de cáncer de mama para [Cu(ala-phe)(phen)] encontrando que mantienen su actividad antitumoral in vivo, reduciendo el volumen del tumor con 1 dosis (colaboración Dra. M.G. Kramer, UdelaR) que si bien fue un



estudio acotado a pocos animales, muestra la viabilidad de la eventual utilización de estos compuestos para el tratamiento del cáncer. También se comenzó una subárea de trabajo en la que, en conjunto con el Prof. A. Costa-Filho, se estudió la interacción de los complejos con modelos de membranas biológicas.

Posteriormente se estudiaron familias de complejos de Cu(II) con otras diiminas, fundamentalmente fenantrolinas sustituidas. Se encontró que varias familias de complejos presentan una elevada actividad citotóxica de acuerdo a la clasificación de Santini et al<sup>62</sup> la mayor citotoxicidad la presentan los complejos con neocuproina o tetrametilfenantrolina.<sup>46,49</sup>

Paralelamente, buscando analizar relaciones estructuras actividad, se buscó entender la influencia del ligando aniónico. Se estudiaron familias de complejos conteniendo las mismas diiminas y otros ligandos aniónicos, mostrando una influencia también de este ligando.<sup>45,50</sup>

Más recientemente, el grupo ha comenzado a estudiar compuestos de Ga con diiminas, en la búsqueda de una mejor transición hacia la clínica en relación a los compuestos de Cu.

#### 4. OBJETIVOS:

- Sintetizar compuestos de coordinación homolépticos de galio utilizando ligandos diimínicos.
- Caracterizar los complejos obtenidos tanto por métodos en estado sólido como en solución.

#### 5. ESTRATEGIA Y METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN:

En este proyecto se sintetizan y caracterizaran compuestos de coordinación homolépticos de galio con fenantrolinas sustituidas, en específico la 1,10-fenantrolina, 4-metil-fenantrolina, 3,4,7,8-tetrametil-fenantrolina y 2,9-dimetil-fenantrolina (figura 6).

Posteriormente, en este mismo trabajo, se estudian sus características fisicoquímicas vinculables a una posible actividad antitumoral.

Como parte de este problema de investigación, primeramente, es necesario lograr obtener los complejos con los ligandos deseados, utilizando estrategias de síntesis ya reportadas<sup>36-38</sup>. Cabe destacar que en la Base Cristalográfica de Cambridge se encuentran unas 10 estructuras cristalinas reportadas que incluyen a la 1,10-fenantrolina coordinada al Ga(III) en complejos homolépticos u heterolépticos. En la bibliografía citada se cuenta con antecedentes para la síntesis de compuestos del tipo  $[Ga_2(OH)_2(phen)_4]Cl_4$ .<sup>36</sup>

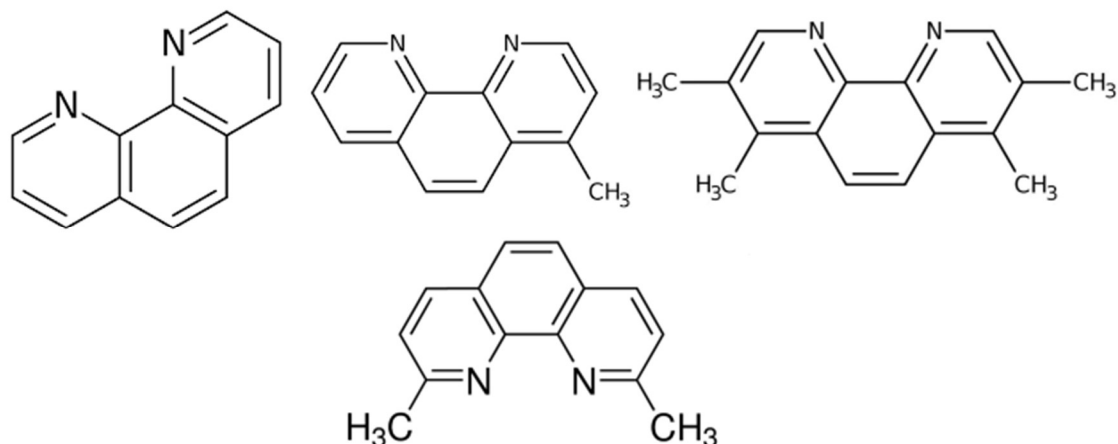


Figura 6. De izquierda a derecha y con sus abreviaturas entre paréntesis: 1,10-fenantrolina (phen), 4-metil-fenantrolina (4metil), 3,4,7,8-tetrametil-fenantrolina (tetra), y en la fila inferior 2,9-dimetil-fenantrolina (neocuproína o neo).

- 5.1. Síntesis de los complejos de interés:
  - $[Ga_2(NO_3)_2(OH)_2(phen)_2](OH)_2 \cdot 0,75(CH_3)_2CO \cdot 2H_2O$  (MG 1)

Se prepara una solución utilizando 26 mg de ligando, 1,10-fenatrolina, y 10 ml de acetona. Dicha solución se coloca en un sistema de reflujo. A continuación, se añade, a través de un septo de goma, una solución de 20 mg de nitrato de galio en la mínima cantidad de agua (aproximadamente 0.5 ml). La resultante solución amarillenta de aspecto turbio fue sometida a reflujo durante 2 horas, con agitación mecánica continua, y luego enfriada a temperatura ambiente.

Subsecuentemente, se trasvasa la solución a un vaso de bohemia al cual se le añade 5 mL de dietiléter y se coloca en la heladera para garantizar una lenta evaporación del solvente. Una semana más tarde se obtuvo un sólido no cristalino, de color amarillento, el cual fue aislado mediante filtrado por gravedad.

La relación metal:ligando utilizada es de 1:2.

- $[Ga_2(OH)_2(neo)_4](NO_3)_4 \cdot 6 MetOH \cdot 4 H_2O$  (MG 8)
- $[Ga(neo)_3](NO_3)_{1.5}(OH)_{1.5}$  (MG 10) ;  $[Ga(4-metil)_3](NO_3)_{0.75}(OH)_{2.25} \cdot 1.5MetOH$  (MG 11) ;
- $[Ga(phen)_3](NO_3)_2(OH) \cdot H_2O$  (MG 12) ;
- $[Ga(tetra)_3](NO_3)_2(OH) \cdot 2,5 H_2O$  (MG 18) ;  $[Ga(neo)_3](NO_3)(OH)_2 \cdot CO(CH_3)_2 \cdot H_2O$  (MG 19) ;
- $[Ga(phen)_3](OH)_3 \cdot CO(CH_3)_2$  (MG 21)

Se preparan cantidades suficientes de cada compuesto a estudiar, tal que permita una caracterización estructural preliminar.

Se elaboran dos soluciones: una de nitrato de galio en el mínimo volumen de agua posible, en general 20 mg de la sal en unos 0.5 - 1 ml de agua, y otra de ligando en un solvente orgánico adecuado: metanol en el caso de MG 8, MG 10 y MG 11, etanol para la síntesis de MG 12 o acetona para los compuestos MG18, MG 19 y MG 21. La solución de galio se agrega a la de ligando por goteo, mediante el uso de una pipeta Pasteur, con agitación mecánica sobre una plancha calefactora a 60 grados aproximadamente. En el caso del complejo MG 12, se trabaja con una relación molar metal-ligando 1:2, mientras que para los complejos MG 8, MG 10, MG 11, MG 18, MG 19 y MG 21 es de 1:3. La solución resultante es incolora y límpida en todos los casos.

Esta solución es colocada en un reactor Monowave 50 de Anton Paar, donde se somete a 3 ciclos de media hora a 100 °C, presiones de hasta 5 bar aproximadamente y con agitación con barra magnética a 600 rpm.

Finalmente, se concentra a temperatura ambiente hasta aparición de sólido en el fondo. El sólido obtenido, incoloro, algunas veces de coloración amarillenta o rosa tenue, se aísla por filtración, o en algunos casos por centrifugado de la solución en tubos Eppendorf y posterior succión con pipetas Pasteur. El mismo se almacena en condiciones apropiadas para posteriormente ser examinado con el objetivo de determinar sus características tanto estructurales como fisicoquímicas.

- 5.2 Elucidación estructural de los sólidos obtenidos:

Caracterización en estado sólido:

- Espectroscopía infrarroja (FTIR): empleando un espectrómetro infrarrojo que opera por transformada de Fourier se obtienen los espectros de ligandos y complejos en la región del espectro infrarrojo entre 4000 y 400  $\text{cm}^{-1}$  en pastillas de KBr al 1% aproximadamente. La velocidad de obtención de los espectros fue de 20 barridos/minuto y con una resolución de 4.0  $\text{cm}^{-1}$ . Mediante el estudio de dichos espectros se puede observar si se obtuvo o no un compuesto de coordinación por comparación del espectro del sólido de síntesis con el del ligando empleado, además se pueden observar impurezas como solventes residuales, restos de ligando o sal de galio sin reaccionar.
- Análisis elemental (AE): Si se concluye, a partir de los espectros IR de los sólidos, que efectivamente ocurre la coordinación y se obtiene el compuesto con relativa pureza, se procede al análisis elemental de elementos livianos. El equipo utilizado es un analizador. Se obtiene el porcentaje de C, H, O, N y S presente en la muestra sólida, pudiendo inferir una fórmula molecular para el complejo en cuestión.
- Difracción de rayos X: Otro ensayo posible, de obtenerse monocristales luego de la evaporación lenta de las soluciones, es la difracción de rayos X. Sin embargo, en ninguno de los casos se logró obtener cristales que difracten y por ende no fue posible la caracterización en estado sólido a este nivel.

Caracterización en solución:

- Conductividad: se estudia la conductividad de los complejos en agua o dimetilsulfóxido, según su solubilidad, empleando un conductímetro. Para ello se prepara una solución 1 mM de complejo, se mide la conductividad de la misma y mediante el uso de tablas se determina la cantidad de iones presentes en solución la cual a su vez debe ser coherente con la cantidad de iones planteada por la fórmula obtenida por AE.
- Espectroscopía UV: A modo preliminar de conocer el entorno de coordinación de los complejos de galio en solución acuosa se obtienen los espectros UV de los mismos, en la región de longitudes de onda de 400 a 190 nm, utilizando un espectrofotómetro. Previamente se estudia la solubilidad de los sólidos en agua, tal que pueda obtenerse una solución 1 mM a partir de la cual se realizan diluciones sucesivas para llegar a concentraciones del orden de 10  $\mu\text{M}$ . La solución resultante se coloca en celdas de cuarzo de 10 mm de paso óptico, y se procede a realizar la medida. Cabe mencionar, no se estudia la región visible del espectro ya que las transiciones electrónicas de relevancia en estos compuestos no ocurren entre orbitales d del metal, ya que dicha capa se encuentra completa, si no que se observan transiciones propias del ligando cuyos máximos de absorbancia se encuentran desplazados unos pocos nanómetros debido a la coordinación.
- Resonancia magnética nuclear (RMN): se estudian los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de aquellos complejos que cuenten con un espectro IR que confirme la coordinación y cuya fórmula molecular propuesta

mediante análisis elemental es coherente. Se disuelve de 5 a 10 mg de sólido en 500 a 1000  $\mu\text{L}$  de dimetilsulfóxido deuterado y se transfiere a un tubo de vidrio apto para el ensayo, el cual se coloca en un equipo de RMN.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

### 6.1 Caracterización en estado sólido:

#### 6.1.1 Análisis de elementos livianos

A continuación, se listan los complejos sintetizados exitosamente durante el trabajo final de grado aquí presentado. Se puede afirmar dichos compuestos fueron obtenidos debido a que existe una concordancia entre los resultados obtenidos por análisis elemental, donde se llega a una fórmula química y por ende a determinar la estequiometría del complejo, los espectros IR y RMN de los mismos (para 4 de los compuestos).

Tabla 1. Estequiometría y rendimiento de los complejos sintetizados

Complejo	Fórmula AE	Ligando	Rendimiento (%)
<b>MG 1</b>	$[\text{Ga}_2(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_2(\text{phen})_2](\text{OH})_2 \cdot 0,75 (\text{CH}_3)_2\text{CO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,10-fenantrolina	51.4
<b>MG 12</b>	$[\text{Ga}(\text{phen})_3](\text{NO}_3)_2(\text{OH}) \cdot \text{H}_2\text{O}$	1,10-fenantrolina	76.6
<b>MG 21</b>	$[\text{Ga}(\text{phen})_3](\text{OH})_3 \cdot \text{CO}(\text{CH}_3)_2$	1,10-fenantrolina	67.0
<b>MG 8</b>	$[\text{Ga}_2(\text{OH})_2(\text{neo})_4](\text{NO}_3)_4 \cdot 6\text{MetOH} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	2,9-dimetil-1,10-fenantrolina	37.2
<b>MG 10</b>	$[\text{Ga}(\text{neo})_3](\text{NO}_3)_{1,5}(\text{OH})_{1,5}$	2,9-dimetil-1,10-fenantrolina	64.7
<b>MG 19</b>	$[\text{Ga}(\text{neo})_3](\text{NO}_3)(\text{OH})_2 \cdot \text{CO}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	2,9-dimetil-1,10-fenantrolina	54.4
<b>MG 18</b>	$[\text{Ga}(\text{tetra})_3](\text{NO}_3)_2(\text{OH}) \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$	3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina	64.4
<b>MG 11</b>	$[\text{Ga}(\text{4metil})_3](\text{NO}_3)_{0,75}(\text{OH})_{2,25} \cdot 1,5\text{MetOH}$	4-metil-1,10-fenantrolina	43.1

Los resultados experimentales del análisis de elementos livianos (C, N, H, O y S) y los calculados teóricamente se adjuntan en la tabla 2, donde por similitud de los valores experimentales y teóricos, con desviaciones menores al 0.5 % en el porcentaje de carbono y de nitrógeno, se respalda a las fórmulas químicas propuestas para cada uno de los complejos.

Complejo	PF	% C		% N		% H	
		Teo.	Exp.	Teo.	Exp.	Teo.	Exp.
$[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_2](\text{OH})_2 \cdot 0,75 (\text{CH}_3)_2\text{CO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	771.48	40,87	41,06	10,89	10,87	3,72	4,02
$[\text{Ga}(\text{phen})_3](\text{NO}_3)_2(\text{OH}) \cdot \text{H}_2\text{O}$	769.37	56,20	56,06	14,56	14,38	3,54	3,37
$[\text{Ga}(\text{phen})_3](\text{OH})_3 \cdot \text{CO}(\text{CH}_3)_2$	719.44	64,88	64,39	10,81	10,90	5,06	5,16
$[\text{Ga}_2(\text{OH})_2(\text{neo})_4](\text{NO}_3)_4 \cdot 6\text{MetOH} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	1518.81	49,03	48,77	11,07	10,94	5,44	4,67
$[\text{Ga}(\text{neo})_3](\text{NO}_3)_{1,5}(\text{OH})_{1,5}$	813.01	62,05	62,15	12,92	13,42	4,65	5,28
$[\text{Ga}(\text{neo})_3](\text{NO}_3)(\text{OH})_2 \cdot \text{CO}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	866.61	62,37	62,38	11,31	11,42	5,35	5,65
$[\text{Ga}(\text{tetra})_3](\text{NO}_3)_2(\text{OH}) \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$	964.70	59,76	59,59	11,62	11,90	5,64	5,37
$[\text{Ga}(\text{4metil})_3](\text{NO}_3)_{0,75}(\text{OH})_{2,25} \cdot 1,5\text{MetOH}$	785.25	62,56	62,38	11,73	11,42	5,16	5,65

Tabla 2. Resultados AE y estequiometría de los compuestos.

### 6.1.2 Espectroscopía FTIR:

A grandes rasgos, los espectros infrarrojos de todos los compuestos obtenidos son similares, presentan bandas típicas del esqueleto carbonado de las diiminas entre 800-1200  $\text{cm}^{-1}$ , otras características de los grupos funcionales o sustituciones de las diiminas entre 1300-1700  $\text{cm}^{-1}$ , una fuerte señal proveniente del anión nitrato, cuando éste se encuentra como contraión, cercana a 1400  $\text{cm}^{-1}$  asignable a  $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_3^-)$ . En el caso de aquellos con presencia de agua o solventes con grupos alcohol una banda ancha correspondiente a  $\nu(\text{O-H})$  en torno a los 3000  $\text{cm}^{-1}$ . Cabe destacar que no en todos los casos logran distinguirse picos asignables a los enlaces de coordinación metal-ligando, sin embargo, cuando son visibles se evidencian entre 400-550  $\text{cm}^{-1}$ .

Para la asignación de las bandas se compara el espectro del compuesto obtenido con el del ligando libre, a su vez dicha asignación se basa en la asignación de espectros de compuestos de cobre (II) con este tipo de ligandos<sup>42</sup> y en material del curso de “Química Orgánica 104” dictado por el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química.

Compuesto	$\tau$ (C-H)	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_3^-)$	$\nu$ (C-C) y $\nu$ (C-N)	$\nu$ (O-H)
$[\text{Ga}_2(\text{phen})_2(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_2](\text{OH})_2 \cdot 0,75(\text{CH}_3)_2\text{CO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1109	1383	1496 y 1525	3390
$[\text{Ga}(\text{phen})_3](\text{NO}_3)_2(\text{OH}) \cdot \text{H}_2\text{O}$	1109	1383	1504 y 1523	3402
$[\text{Ga}(\text{phen})_3](\text{OH})_3 \cdot \text{CO}(\text{CH}_3)_2$	1109	1383	1421 y 1510	No visible
$[\text{Ga}_2(\text{OH})_2(\text{neo})_4](\text{NO}_3)_4 \cdot 6\text{MetOH} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	1148	1385	1466 1605 y 1620 (splitting)	3340
$[\text{Ga}(\text{neo})_3](\text{NO}_3)_{1,5}(\text{OH})_{1,5}$	1148	1385	1466 1608 y 1620 (splitting)	No visible
$[\text{Ga}(\text{neo})_3](\text{NO}_3)(\text{OH})_2 \cdot \text{CO}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	1148	1385	1466 1605 y 1620 (splitting)	3340
$[\text{Ga}(\text{tetra})_3](\text{NO}_3)_2(\text{OH}) \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$	1182 y 1201	1385	1400 y 1483 (bandas nuevas)	3390
$[\text{Ga}(\text{4metil})_3](\text{NO}_3)_{0,75}(\text{OH})_{2,25} \cdot 1,5\text{MetOH}$	No visible	1385	1483 y 1535 (bandas nuevas) 1611 y 1624 (splitting)	3400

Tabla 3. Bandas relevantes en los espectros FTIR de los compuestos sintetizados.

Tal como se mencionó en el párrafo anterior, es evidente al ver los valores tabulados que los espectros de los compuestos estudiados poseen un patrón similar de bandas y corrimientos por lo que se puede presumir una coordinación que se da en forma análoga en todos los casos.

En la región entre 1400 y 1600  $\text{cm}^{-1}$ , zona característica de vibraciones correspondientes a enlaces de grupos funcionales y heterociclos como  $\nu$  (C-N) y  $\nu$  (C-C) en diiminas, se puede ver que, en todos los casos, hay un corrimiento de los picos hacia mayores números de onda y modificaciones en las intensidades relativas de los mismos. Específicamente, la 1,10-fenantrolina presenta bandas en 1492 y 1504  $\text{cm}^{-1}$  las cuales se encuentran desplazadas a 1496 y 1526 en MG 1. Por otro lado, los compuestos MG 12 y MG 21 presentan un corrimiento únicamente en la banda a 1504  $\text{cm}^{-1}$  a 1524 y 1510  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente. Estos tres compuestos difieren en su síntesis, tal como puede apreciarse en la sección 2.2.1, esto es así ya que se buscó un aumento del rendimiento y una menor presencia de impurezas. Se cree que una de las impurezas mayoritarias es la propia sal de galio residual, es decir, sin reaccionar, lo cual podría ligarse a la presencia de la banda intensa del nitrato a aprox. 1385  $\text{cm}^{-1}$ , lo que es evidente en el espectro de MG 21 tomando en cuenta que la fórmula química propuesta no contempla dicho anión. Sin embargo, el nitrato también se presume como contraión de MG 1 y MG 12 según el resultado del análisis elemental de dichos complejos, además que existe evidencia cristalográfica que indica el nitrato se encuentra de esta forma<sup>36</sup>.

En cuanto a aquellos complejos con neocuproína como ligando, en esta región del espectro y a diferencia del caso anterior, se observan corrimientos a menores números de onda respecto al ligando libre. El complejo MG 8 presenta una banda que no se visualiza en el espectro de la neocuproína a 1466  $\text{cm}^{-1}$  y un splitting de la banda del ligando a 1612  $\text{cm}^{-1}$  a las bandas a 1605 y 1620  $\text{cm}^{-1}$  en el complejo. Análogamente, MG 10 y MG 19 presentan este mismo comportamiento, como puede apreciarse en la tabla 3.

Los complejos MG 8 y MG 10 se sintetizan bajo las mismas condiciones. Si bien, las fórmulas químicas propuestas difieren entre sí, al observar los espectros infrarrojos de ambos podría presumirse que sí se trata de una misma entidad química. En el caso de MG 8, su fórmula responde a lo reportado para sistemas con ligandos análogos, mientras que para MG 10 se obtuvo una fórmula menos compleja donde destaca la ausencia de solventes. Estas diferencias podrían deberse a diferencias durante la cristalización, ya que para MG 10 inicialmente la evaporación se ayuda con el calor de una plancha calefactora y luego culmina a temperatura ambiente, mientras que para MG 8 simplemente se evapora a temperatura ambiente. Por otro lado, al comparar los espectros de los mencionados compuesto con el de MG 19, el cual difiere en el solvente empleado durante la síntesis, se observa una vez más la gran similitud entre los tres espectros, por lo que se reafirma la existencia de una misma entidad química. Se debe mencionar que los espectros de los complejos MG 19 como el MG 21 parecen no tener la característica banda  $\nu$  (O-H) pese a haberse propuesto fórmulas químicas donde el anión hidroxilo participa como contraión, lo que es incongruente.

El complejo MG 11, que tiene a la 4-metil-1,10-fenantrolina como ligando, posee dos nuevas señales a 1483 y 1535  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente, y a su vez, no se evidencian bandas a 1497, 1508 y 1560  $\text{cm}^{-1}$  su espectro, mientras que éstas sí se ven en el del ligando libre. Además, ocurre un splitting de la banda a 1618  $\text{cm}^{-1}$  del ligando a dos de menor intensidad a 1611 y 1624  $\text{cm}^{-1}$  en el complejo. Similarmente, MG 18 también presenta dos nuevas bandas en su espectro, como se detalla en la tabla anterior.

Se debe destacar que, en todos los espectros a excepción del espectro de MG 11, se visualiza una nueva banda atribuible a  $\tau$  (C-H) la cual no se encuentra en los espectros de los ligandos libres.

## 6.2 Caracterización en solución

### 6.2.1 Espectroscopía UV

En la química en solución acuosa del catión  $\text{Ga}^{3+}$  predominan las especies hidroxiladas debido a que su potencial iónico es tal que polariza el enlace O-H de las moléculas de agua coordinadas a él, lo que resulta en reacciones ácido-base entre dichas moléculas y otras moléculas de agua presentes en el medio o en las subsecuentes esferas de coordinación. Por tanto, la hidrólisis del Ga(III) comienza en condiciones ácidas, a un pH cercano a 1. A medida que el pH aumenta, análogamente a sus compañeros del grupo 13, pueden encontrarse especies hidroxiladas dinucleares unidas por puentes hidroxilo. Finalmente, anión galato ( $\text{Ga}(\text{OH})_4^-$ ) domina la química del galio en solución a pH superior a 5.<sup>43</sup>

A modo de acercamiento a la química en solución de los presuntos compuestos sintetizados se conducen experimentos espectroscópicos empleando la metodología mencionada previamente en la sección 2.2.2 utilizando los compuestos MG 1 y MG 18 dado que se obtienen en cantidad suficiente y exhiben una solubilidad en agua tal que permite llevar a cabo el ensayo.

Figura 7. Complejo MG 1 vs 1,10-fenantrolina libre.

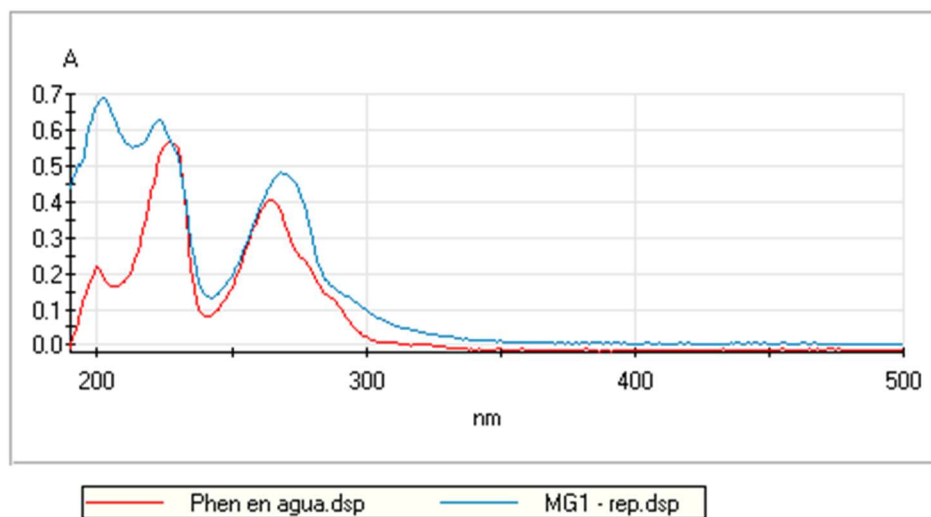


Tabla 4. Máximos de absorción y absorptividad molar MG1 vs ligando.

Longitud de onda máx ligando (nm)	Longitud de onda máx complejo (nm)	Absortividad molar complejo ( $\text{mol}^{-1}$ )
200	202	$2 \times 10^{13}$
227	225	$2 \times 10^{13}$
264	267	$2 \times 10^{13}$

Se observa un cambio en la intensidad relativa del pico cuyo máximo se encuentra a 202 nm en el espectro de MG1 respecto al máximo a 200 nm de ligando libre. Esto puede deberse a que éste pico corresponde una transición de tipo transferencia de carga entre orbitales moleculares que tienen un carácter donde priman orbitales del ligando y del metal respectivamente, por lo que podría dar indicios de que efectivamente existe la coordinación y además que el compuesto se encuentra en solución acuosa como tal y no disociado.

Figura 8. Complejo MG 18 vs 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina libre.

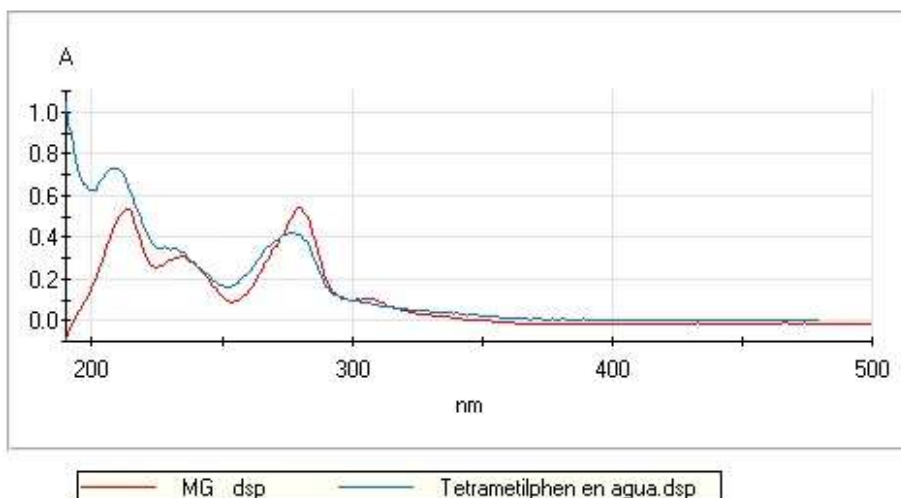


Tabla 5. Máximos de absorbancia y absortividad molar MG18 vs ligando.

Longitud de onda máx ligando (nm)	Longitud de onda máx complejo (nm)	Absortividad molar complejo ( $\text{mol}^{-1}$ )
201	203	$4 \times 10^{12}$
224	222	$4 \times 10^{12}$
267	270	$3 \times 10^{12}$

En este caso, el espectro del complejo presenta mayores diferencias con el del ligando libre, destacado el aumento en la intensidad relativa del pico a 270 nm y que además la curva es descendente luego del pico a 203 nm, lo que no ocurre en el espectro de la tetrametilfenantrolina. Dichos cambios son indicativos de el compuesto existe en solución como complejo, al igual que lo visto en el espectro UV de MG1.

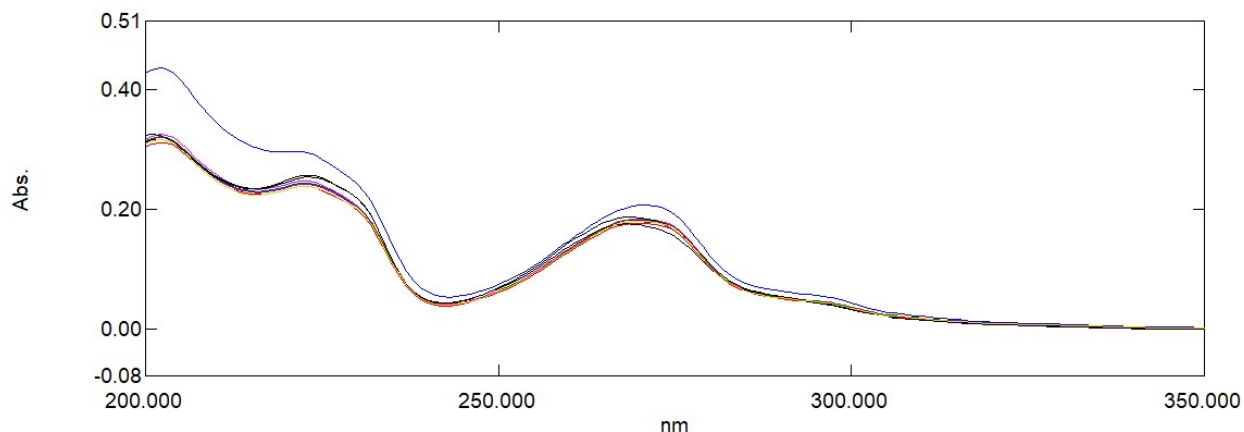
### 6.2.1.1 Seguimiento de reacción en solución acuosa

Se realiza un monitoreo de la reacción de formación del complejo con 1,10-fenantrolina como ligando usando relaciones molares metal-ligando 1:1, 1:2 y 1:3. Para ello se preparan soluciones en agua destilada de galio y del ligando. Dado que el monitoreo se hará en la región UV del espectro, contemplando que las especies poseen absortividades molares mayores respecto a la región visible, se plantea el experimento partiendo de una solución 1mM en galio. Por ende, las soluciones de fenantrolina se preparan tal que sus concentraciones teóricas sean de 1mM, 2mM y 3mM respectivamente. Análogamente a lo descrito para la síntesis de los complejos, se agrega la solución de galio sobre la de fenantrolina gota a gota, con agitación mecánica y con aporte de calor en una plancha a 60 grados durante unos minutos. Las soluciones resultantes son incoloras y límpidas.

Se monitorea el sistema a tiempo cero, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 24 horas, 48 horas y 96 horas. Para la medición se diluyen las soluciones 50 veces, tomando 100  $\mu\text{L}$  y se llevándolos a un volumen final de 5000  $\mu\text{L}$ .

Figura 9. Seguimiento de reacción Ga-fenantrolina (1:1)





En la figura 7 se puede observar que los espectros obtenidos a lo largo del tiempo son muy similares, tal que se infiere que la formación del complejo se da rápidamente y que además no ocurren transformaciones ulteriores que involucren a dicha entidad. Se estima que el espectro en color azul en la figura, correspondiente a la medición a 24 horas, no es representativo debido a errores en la manipulación, sobre todo porque las mediciones a 48 y 96 horas arrojan espectros análogos a las mediciones previas. En todos los casos se aprecian 3 máximos en el espectro: 270.0 nm, 222.5 nm y 202.0 nm.

Posteriormente se calcula la absorptividad molar se calcula como (absorbancia/moles Ga en el sistema) y la absorptividad molar promedio como el promedio de las absorptividades molares de todas de las medidas, a modo de reforzar lo supuesto por observación.

Tabla 6. Absortividad molar en el tiempo y absorptividad molar a 270.0 nm Ga-fenantrolina (1:1)

270.0 nm									
Tiempo	0 min	15 min	30 min	1 hora	2 horas	3 horas	24 horas	48 horas	96 horas
Absorbancias	0.180	0.184	0.177	0.186	0.174	0.183	0.186	0.180	0.206
Abs. Molar (M <sup>-1</sup> )	2 x 10 <sup>7</sup>	2 x 10 <sup>7</sup>	2x 10 <sup>7</sup>	2 x 10 <sup>7</sup>	2 x 10 <sup>7</sup>	2 x10 <sup>7</sup>	2 x10 <sup>7</sup>	2 x10 <sup>7</sup>	2x10 <sup>7</sup>
Absortividad molar promedio (M <sup>-1</sup> )									
2 x10 <sup>7</sup>									

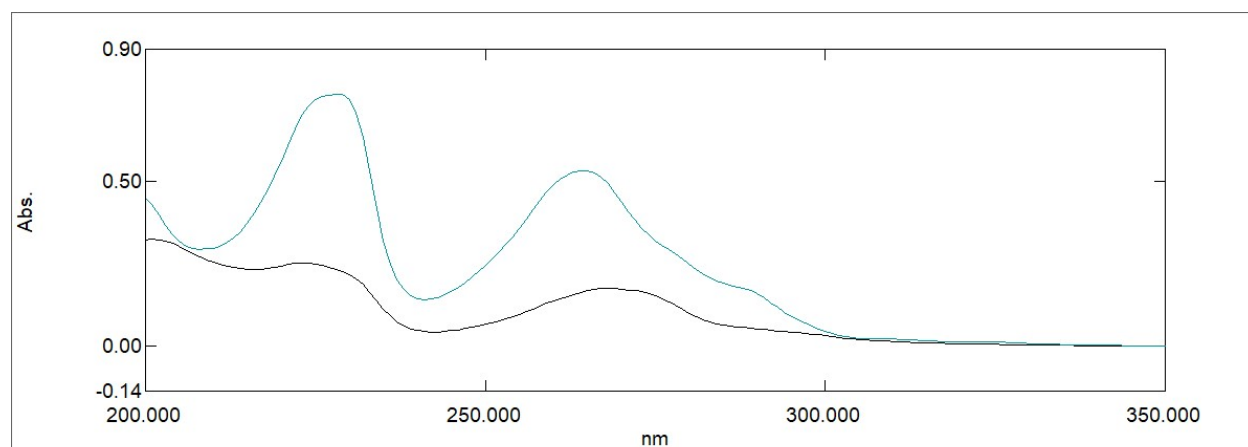
Tabla 7. Absortividad molar en el tiempo y absorptividad molar a 222.5 nm Ga-fenantrolina (1:1)

222.5 nm									
Tiempo	0 min	15 min	30 min	1 hora	2 horas	3 horas	24 horas	48 horas	96 horas
Absorbancias	0.242	0.237	0.257	0.254	0.244	0.273	0.238	0.296	0.242
Abs. Molar (M <sup>-1</sup> )	3x10 <sup>7</sup>	3x10 <sup>7</sup>	3 x10 <sup>7</sup>	3x10 <sup>7</sup>	3 x10 <sup>7</sup>	3x10 <sup>7</sup>	3x10 <sup>7</sup>	3 x10 <sup>7</sup>	3x10 <sup>7</sup>
Absortividad molar promedio (M <sup>-1</sup> )									
3 x10 <sup>7</sup>									

Tabla 8. Absortividad molar en el tiempo y absortividad molar a 202.0 nm Ga-fenantrolina (1:1)

202.0 nm									
Tiempo	0 min	15 min	30 min	1 hora	2 horas	3 horas	24 horas	48 horas	96 horas
Absorbancias	0.321	0.312	0.317	0.323	0.321	0.420	0.325	0.316	0.436
Abs. Molar (M <sup>-1</sup> )	4 x10 <sup>7</sup>	3x10 <sup>7</sup>	4 x10 <sup>7</sup>	4 x10 <sup>7</sup>	4 x10 <sup>7</sup>	5 x10 <sup>7</sup>	4 x10 <sup>7</sup>	4 x10 <sup>7</sup>	5 x10 <sup>7</sup>
Absortividad molar promedio (M <sup>-1</sup> )									
4 x10 <sup>7</sup>									

Figura 10. Ga-fenantrolina (1:1) vs ligando libre en solución acuosa



Se compara el espectro del complejo (negro) con el del ligando (verde).

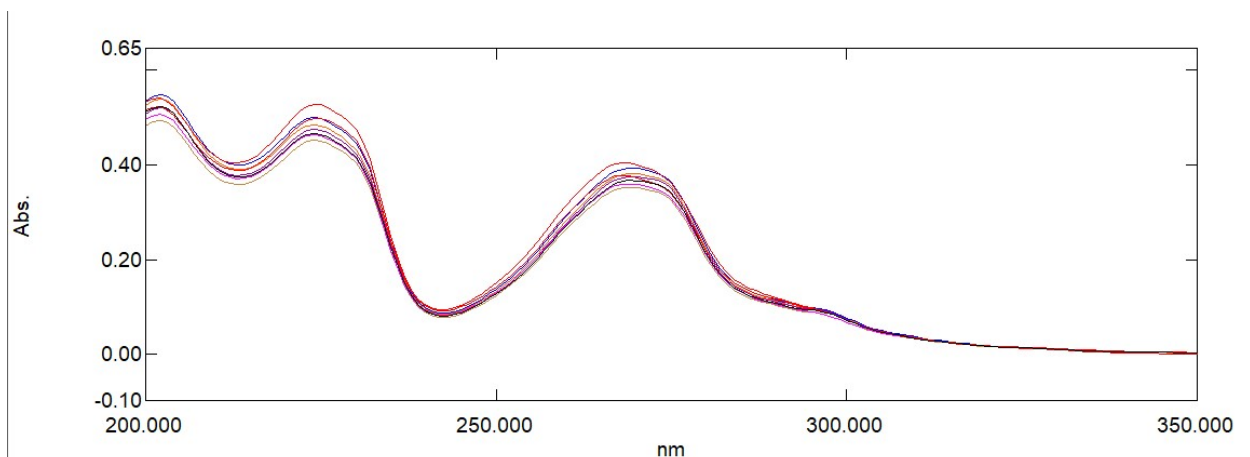
Tabla 9.

Comparación máximos de absorbancia	
Ligando	Complejo
265.0	270.0 nm
229.0	222.5 nm
No se visualiza en el rango de longitudes de onda de trabajo (inferior a 200 nm)	202.0 nm

Salta a la vista el cambio en la forma del espectro, si bien conserva la existencia de los 3 máximos que posee el ligando, cambian sus intensidades relativas, lo que podría relacionarse con un cambio en sus absortividades molares. Sin embargo, el desplazamiento de los máximos de absorción no es significativo.

Ga-fenantrolina (1:2)

Figura 11. Seguimiento de reacción Ga-fenantrolina (1:2)



Al igual que lo visto anteriormente, los espectros son coincidentes entre sí, presentando en todos los casos máximos a las mismas longitudes de onda, 269.0 nm, 224.0 nm y 202.0 nm respectivamente. Nuevamente, se realizan los cálculos pertinentes de absorptividad molar y absorptividad molar promedio para cada uno de los máximos de absorción.

Tabla 10. Absorptividad molar en el tiempo y absorptividad molar a 269.0 nm Ga-fenantrolina (1:2)

269.0 nm									
Tiempo	0 min	15 min	30 min	1 hora	2 horas	3 horas	24 horas	48 horas	96 horas
Absorbancias	0.367	0.404	0.377	0.376	0.393	0.382	0.360	0.353	0.367
Abs. Molar (M <sup>-1</sup> )	4 x10 <sup>7</sup>	4 x10 <sup>7</sup>	4 x10 <sup>7</sup>	4 x10 <sup>7</sup>	4 x10 <sup>7</sup>	4 x10 <sup>7</sup>	4 x10 <sup>7</sup>	4 x10 <sup>7</sup>	4 x10 <sup>7</sup>
Absorptividad molar promedio (M <sup>-1</sup> )									
4 x10 <sup>7</sup>									

Tabla 11. Absorptividad molar en el tiempo y absorptividad molar promedio a 224.0 nm Ga-fenantrolina (1:2)

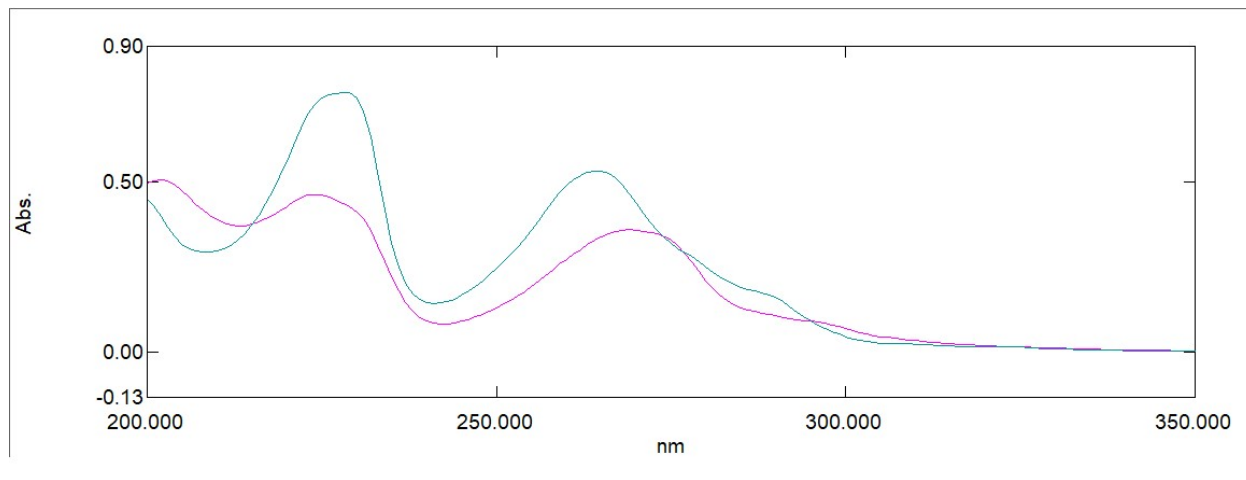
224.0 nm									
Tiempo	0 min	15 min	30 min	1 hora	2 horas	3 horas	24 horas	48 horas	96 horas
Absorbancias	0.466	0.528	0.499	0.475	0.500	0.485	0.464	0.453	0.466
Abs. Molar (M <sup>-1</sup> )	5 x10 <sup>7</sup>	5 x10 <sup>7</sup>	5 x10 <sup>7</sup>	5 x10 <sup>7</sup>	5 x10 <sup>7</sup>	5 x10 <sup>7</sup>	5 x10 <sup>7</sup>	5 x10 <sup>7</sup>	5 x10 <sup>7</sup>
Absorptividad molar promedio (M <sup>-1</sup> )									
5 x10 <sup>7</sup>									

Tabla 12. Absorptividad molar en el tiempo y absorptividad molar promedio a 202.0 nm Ga-fenantrolina (1:2)

202.0 nm									
----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tiempo	0 min	15 min	30 min	1 hora	2 horas	3 horas	24 horas	48 horas	96 horas
Absorbancias	0.524	0.541	0.523	0.522	0.549	0.539	0.507	0.494	0.524
Abs. Molar (M <sup>-1</sup> )	5 x10 <sup>7</sup>	6 x10 <sup>7</sup>	5x10 <sup>7</sup>	5 x10 <sup>7</sup>	6 x10 <sup>7</sup>	6 x10 <sup>7</sup>	5x10 <sup>7</sup>	5 x10 <sup>7</sup>	5 x10 <sup>7</sup>
Absortividad molar promedio (M <sup>-1</sup> )									
5 x10 <sup>7</sup>									

Figura 11. Ga-fenantrolina (1:2) vs ligando libre en solución acuosa

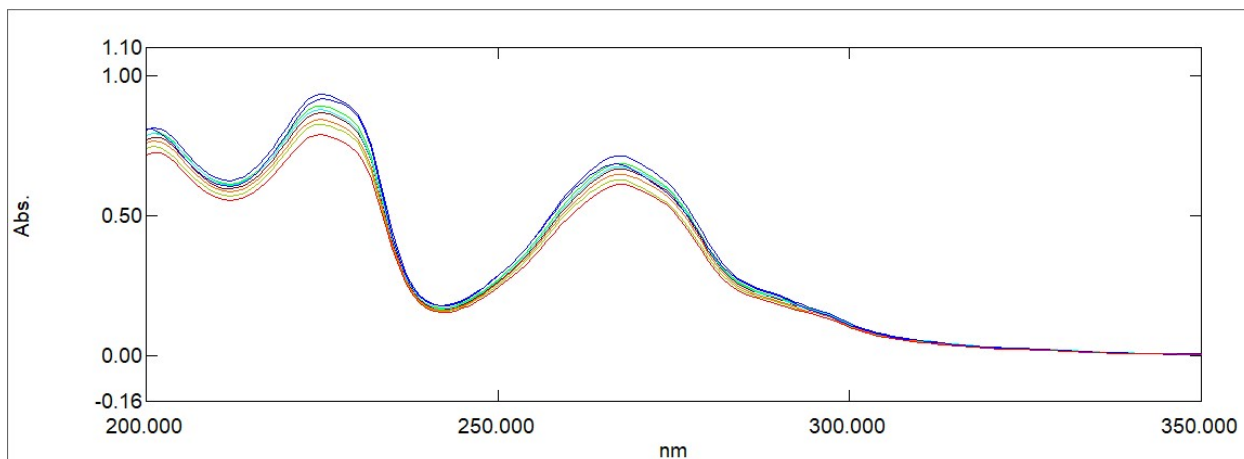


En este caso, al comparar el espectro del complejo (violeta) con el de la fenantrolina (verde), se puede apreciar que el complejo tiene un espectro que difiere especialmente en uno de sus máximos y en la forma que dicha curva posee. Sin embargo, al comparar los valores de dichos máximos, nuevamente se evidencia un desplazamiento de tan solo 4 nm.

Tabla 13.

Comparación máximos de absorbancia		
Ligando	Complejo 1:1	Complejo 1:2
265.0	270.0 nm	269.0 nm
229.0	222.5 nm	224.0 nm
No se visualiza en el rango de longitudes de onda de trabajo (inferior a 200 nm)	202.0 nm	202.0 nm

Figura 12. Seguimiento de reacción Ga-fenantrolina (1:3)



Al igual que en los casos anteriores, se puede inferir que se obtiene un mismo espectro a todos los tiempos ensayados, observándose en todos los casos máximos a 267.0 nm, 225.0 nm y 201.0 nm. A continuación, se adjuntan las tablas correspondientes a la absorptividad molar y absorptividad molar promedio calculadas para cada uno de los máximos mencionados.

*Tabla 14. Absorptividad molar en el tiempo y absorptividad molar a 267.0 nm Ga-fenantrolina (1:3)*

267.0 nm									
Tiempo	0 min	15 min	30 min	1 hora	2 horas	3 horas	24 horas	48 horas	96 horas
Absorbancias	0.685	0.628	0.611	0.649	0.676	0.686	0.714	0.714	0.667
Abs. Molar (M <sup>-1</sup> )	6 x10 <sup>7</sup>	6 x10 <sup>7</sup>	5 x10 <sup>7</sup>	6 x10 <sup>7</sup>	6 x10 <sup>7</sup>	6 x10 <sup>7</sup>	7 x10 <sup>7</sup>	7 x10 <sup>7</sup>	6 x10 <sup>7</sup>
Absorptividad molar promedio (M <sup>-1</sup> )									
6 x10 <sup>7</sup>									

*Tabla 15. Absorptividad molar en el tiempo y absorptividad molar a 225.0 nm Ga-fenantrolina (1:3)*

225.0 nm									
Tiempo	0 min	15 min	30 min	1 hora	2 horas	3 horas	24 horas	48 horas	96 horas
Absorbancias	0.918	0.826	0.790	0.844	0.878	0.892	0.934	0.934	0.868
Abs. Molar (M <sup>-1</sup> )	8x10 <sup>7</sup>	7x10 <sup>7</sup>	7x10 <sup>7</sup>	8x10 <sup>7</sup>	8x10 <sup>7</sup>	8 x10 <sup>7</sup>	8 x10 <sup>7</sup>	8 x10 <sup>7</sup>	8 x10 <sup>7</sup>
Absorptividad molar promedio (M <sup>-1</sup> )									
8 x10 <sup>7</sup>									

*Tabla 16. Absorptividad molar en el tiempo y absorptividad molar a 202.0 nm Ga-fenantrolina (1:3)*

202.0 nm									
----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tiempo	0 min	15 min	30 min	1 hora	2 horas	3 horas	24 horas	48 horas	96 horas
Absorbancias	0.808	0.747	0.725	0.765	0.794	0.796	0.814	0.814	0.780
Abs. Molar (M <sup>-1</sup> )	7 x10 <sup>7</sup>	7 x10 <sup>7</sup>	6 x10 <sup>7</sup>	7 x10 <sup>7</sup>	7 x10 <sup>7</sup>	7 x10 <sup>7</sup>	7 x10 <sup>7</sup>	7 x10 <sup>7</sup>	7 x10 <sup>7</sup>
Absortividad molar promedio (M <sup>-1</sup> )									
7 x10 <sup>7</sup>									

Figura 13. Ga-Fenantrolina (1:3) vs ligando libre en solución acuosa.

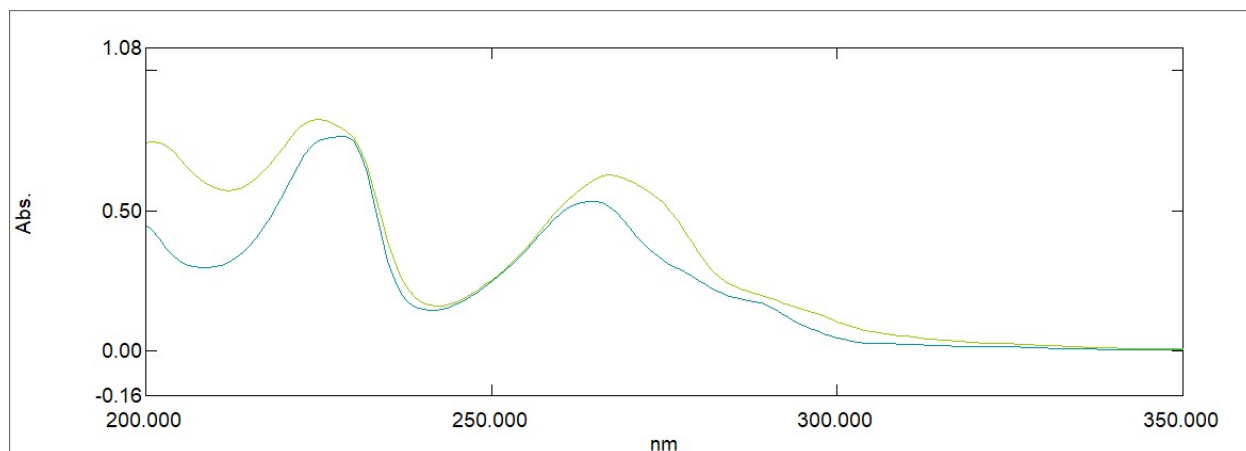


Tabla 17.

Comparación máximos de absorbancia			
Ligando	Complejo 1:1	Complejo 1:2	Complejo 1:3
265.0	270.0 nm	269.0 nm	267.0 nm
229.0	222.5 nm	224.0 nm	225.0 nm
No se visualiza en el rango de longitudes de onda de trabajo (inferior a 200 nm)	202.0 nm	202.0 nm	202.0 nm

Al comparar el espectro del ligando (turquesa) y el del complejo (verde) se observa la situación es semejante a lo visto para las relaciones 1.1 y 1:2. Es decir, el complejo presenta tres máximos, al igual que el ligando, cuyos desplazamientos son de unos pocos nanómetros, sin embargo, el espectro del complejo no es completamente coincidente con el del ligando por lo que se podría intuir que se trata de especies diferentes entre sí.

Tabla 18.

Comparación absortividad molar promedio
-----------------------------------------

Complejo (1:1)		Complejo (1:2)		Complejo (1:3)	
Máximo	Absortividad	Máximo	Absortividad	Máximo	Absortividad
270.0 nm	$2.06 \times 10^7$	269.0 nm	$3.87 \times 10^7$	267.0 nm	$6.43 \times 10^7$
222.5 nm	$2.84 \times 10^7$	224.0 nm	$4.98 \times 10^7$	225.0 nm	$8.41 \times 10^7$
202.0 nm	$3.84 \times 10^7$	202.0 nm	$5.42 \times 10^7$	201.0 nm	$7.51 \times 10^7$

Se observa un incremento sustancial en la absortividad molar promedio al incrementar la proporción de ligando, esto podría deberse a un mayor número de moléculas de fenantrolina unidas al centro metálico, o simplemente a una mayor concentración de ligando en el medio ya sea éste se encuentre o no unido al Ga(III). Esto último no logra esclarecerse completamente dado que, de existir fenantrolina sin reaccionar en el medio, el espectro resultante se debería a la superposición del espectro del complejo y el de la fenantrolina, y como ya fue discutido ambos presentan máximos muy similares por lo que no puede resolverse este planteo completamente. Añadiendo a lo anterior, debido a las características del Ga(III) es de esperarse que éste se una predominantemente a ligandos con grupos donores oxigenados, por lo que podría ocurrir que los compuestos sintetizados no se encuentren en solución como tales, si no que ocurriese una disociación del aducto formado.

### 6.2.2 Resonancia Magnética Nuclear.

Dado que la configuración electrónica del Ga(III) ( $[Ar] 3d^{10}$ ) posee un número par de electrones, los compuestos sintetizados presentan un comportamiento diamagnético lo que posibilita el uso de la resonancia magnética nuclear como herramienta para la elucidación estructural. Mediante el análisis de los espectros no sólo se puede discernir si el complejo existe o no como tal en el medio en el que se encuentra, si no que se adquiere información sobre la geometría del compuesto, es decir su disposición espacial, profundizando de esta forma el entendimiento sobre el entorno de coordinación del metal.

Figura 14. Tipos de protones de 1,10-fenantrolina

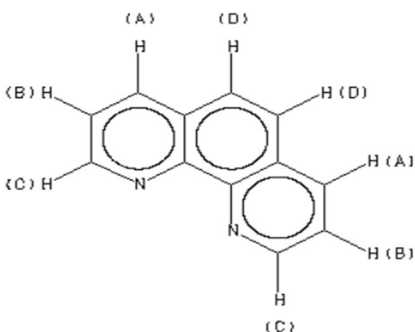


Figura 15. Tipos de protones de 2,9-dimetil-fenantrolina

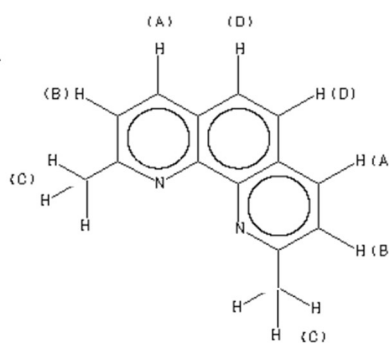


Figura 16. Tipos de protones de 3,4,7,8-tetrametil-1,10 fenantrolina

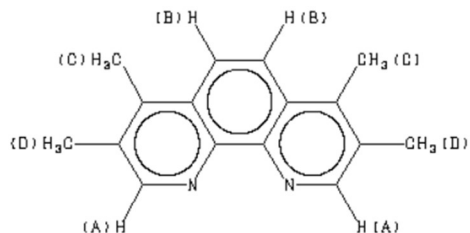


Tabla 19. Comparación de las señales en el RMN.

Complejo	Fórmula AE	Señal Ligando (ppm)				Señal Complejo (ppm)			
		A	B	C	D	A	B	C	D
<b>MG 12</b>	[Ga(phen) <sub>3</sub> ](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (OH)·H <sub>2</sub> O					8.57	7.84	9.13	8.05
<b>MG 21</b>	[Ga(phen) <sub>3</sub> ](OH) <sub>3</sub> ·CO(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	8.49	7.77	9.10	7.99	8.65 y 7.62	8.29	8.76	8.15
<b>MG 10</b>	[Ga(neo) <sub>3</sub> ](NO <sub>3</sub> ) <sub>1.5</sub> (OH) <sub>1.5</sub>	8.34	7.62	2.80	7.87	8.65	7.87	2.90	8.07
<b>MG 18</b>	[Ga(tetra) <sub>3</sub> ](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (OH)·2,5H <sub>2</sub> O	8.83	8.15	2.66	2.51	8.95	8.31	2.83	2.71

En todos los compuestos se aprecia un corrimiento de las señales hacia desplazamientos químicos mayores, por lo que se infiere ocurre un desblindaje producto de la coordinación. Además, la integración coincide con el número de protones esperado para cada compuesto de coordinación si se toma en cuenta únicamente al ligando. En cuanto a los complejos de 1,10-fenantrolina, es destacable que en el caso de MG 12 no se observa un desdoblamiento de señales, sin embargo, esto no es así para MG21 donde ocurre un splitting de la señal correspondiente a los protones “B”, lo que podría estar indicando una distorsión en la geometría apartándose del entorno octaédrico simétrico. Por otro lado, se debe mencionar que tanto MG12, MG21 y MG18 presentan señales atribuibles a moléculas de agua a aproximadamente 3.4 ppm, esto podría deberse a que el propio sólido presentase aguas de hidratación o que simplemente el solvente deuterado empleado haya captado agua del ambiente.

En resumen, mediante los resultados obtenidos por H<sup>1</sup>RMN y con el sustento de los anteriores experimentos, se llega a una caracterización exitosa, donde todo apunta a que se ha conseguido obtener los mencionados complejos como producto de síntesis.

## 7. CONCLUSIONES:

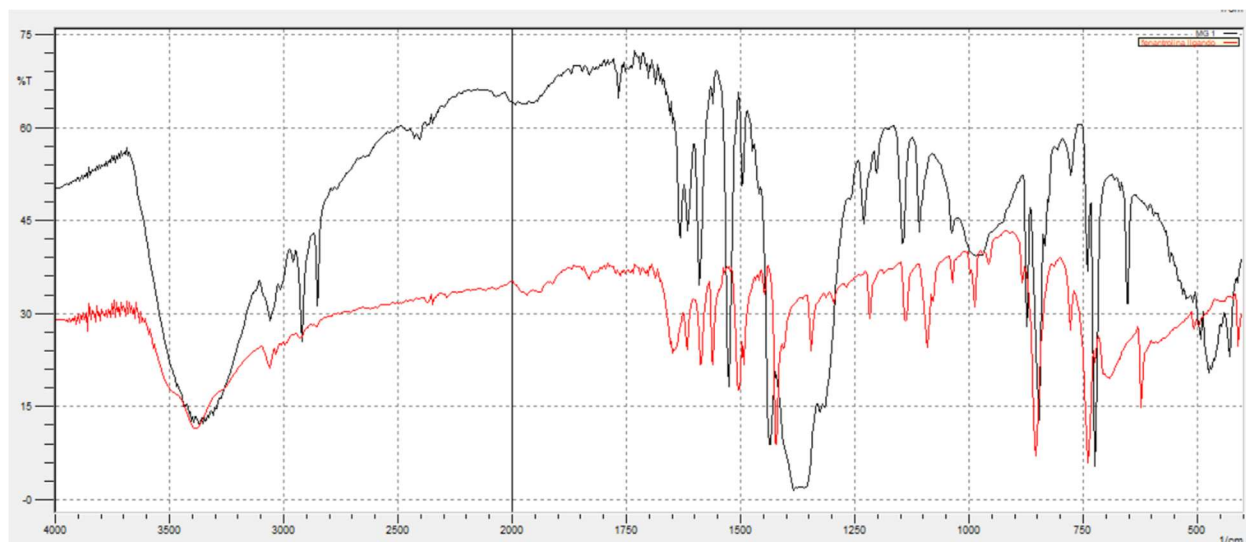
- Se logra sintetizar compuestos de coordinación homolépticos de galio con diiminas, siendo estos nuevos compuestos, es decir, no reportados previamente por otro grupo de investigación.
- Se caracterizaron los compuestos en estado sólido, siendo los resultados congruentes con el análisis de elementos livianos y por ende con la fórmula química propuesta.
- La caracterización en solución a priori demuestra que los complejos conservan su esfera de coordinación respecto al estado sólido.



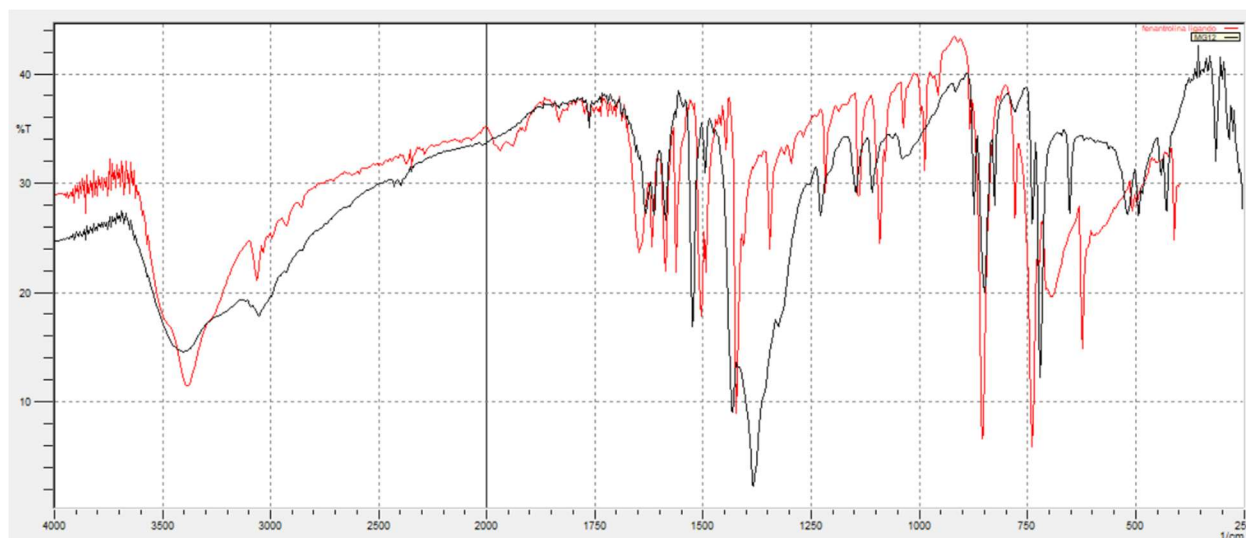
## 8. ANEXO 1 ESPECTROS FTIR:

Los espectros en color rojo corresponden al ligando, en negro al complejo.

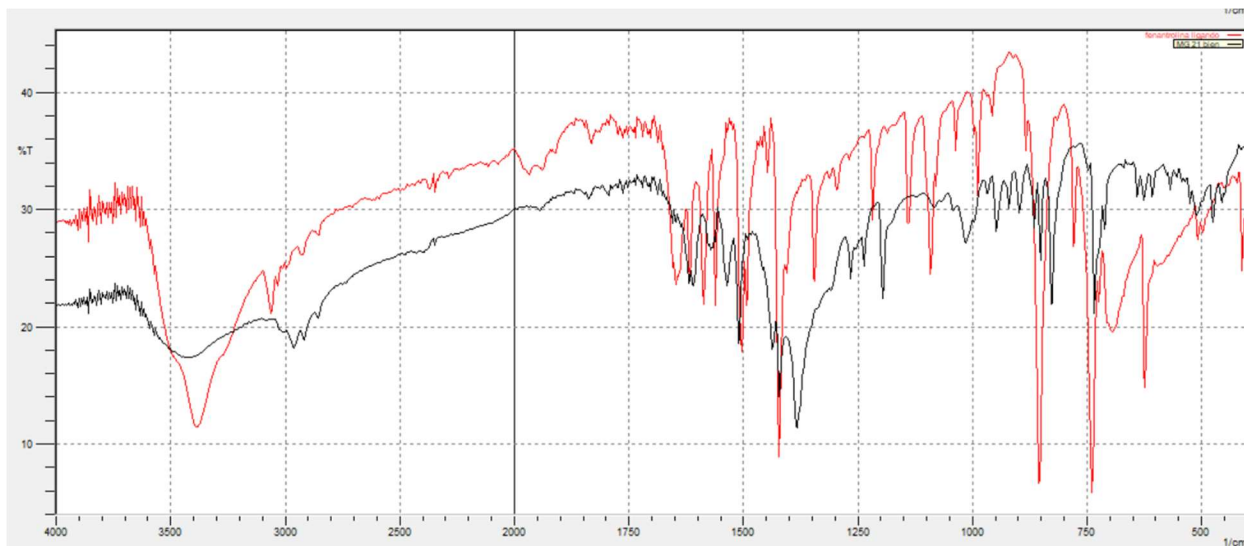
### MG1



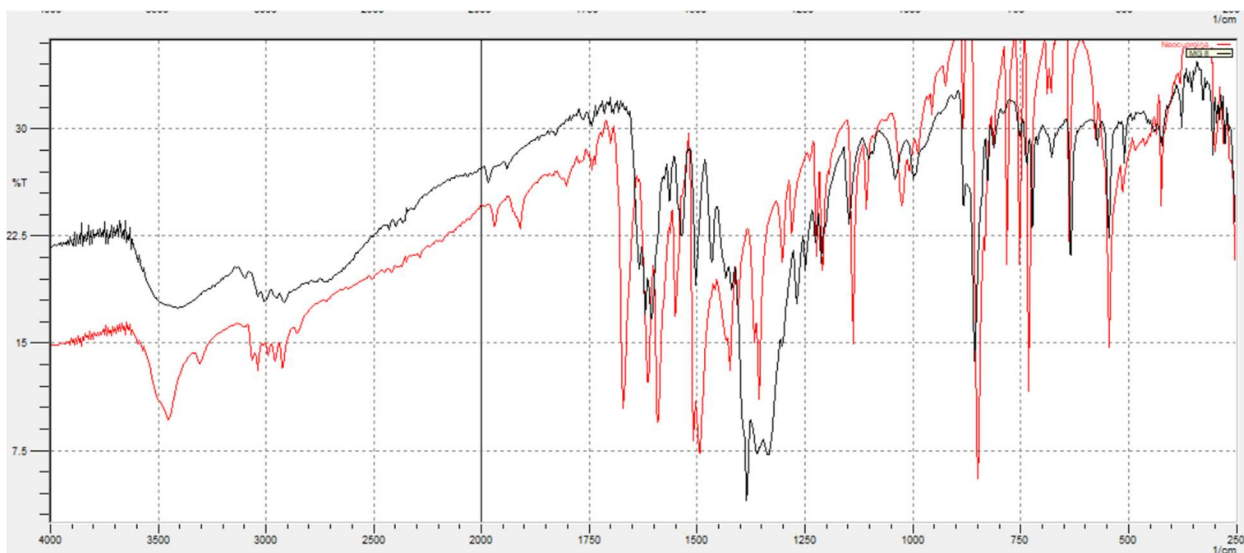
### MG12



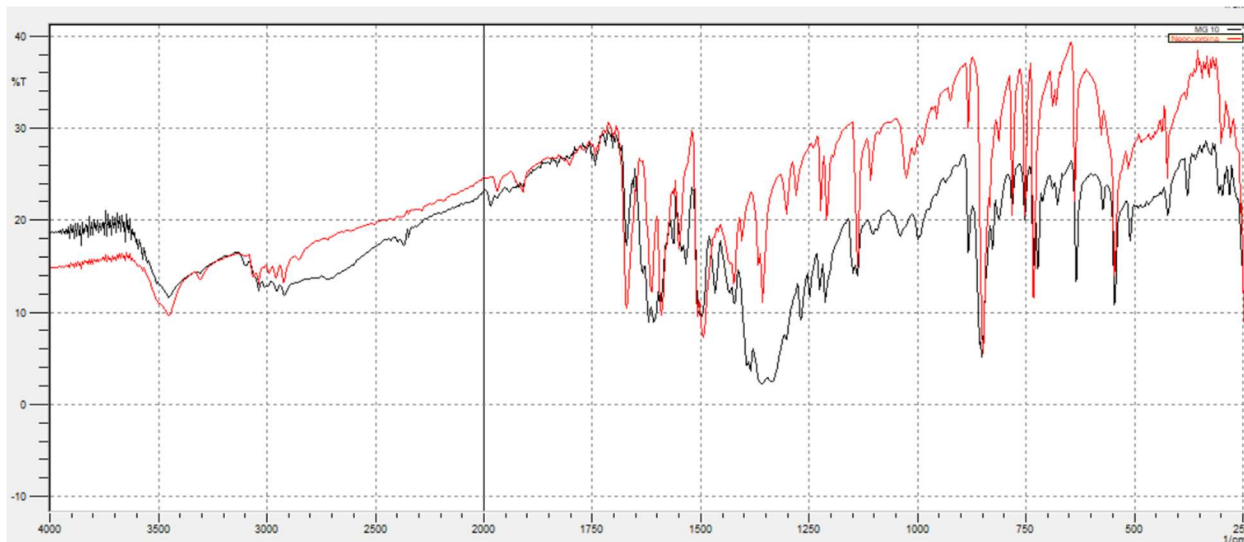
### MG21



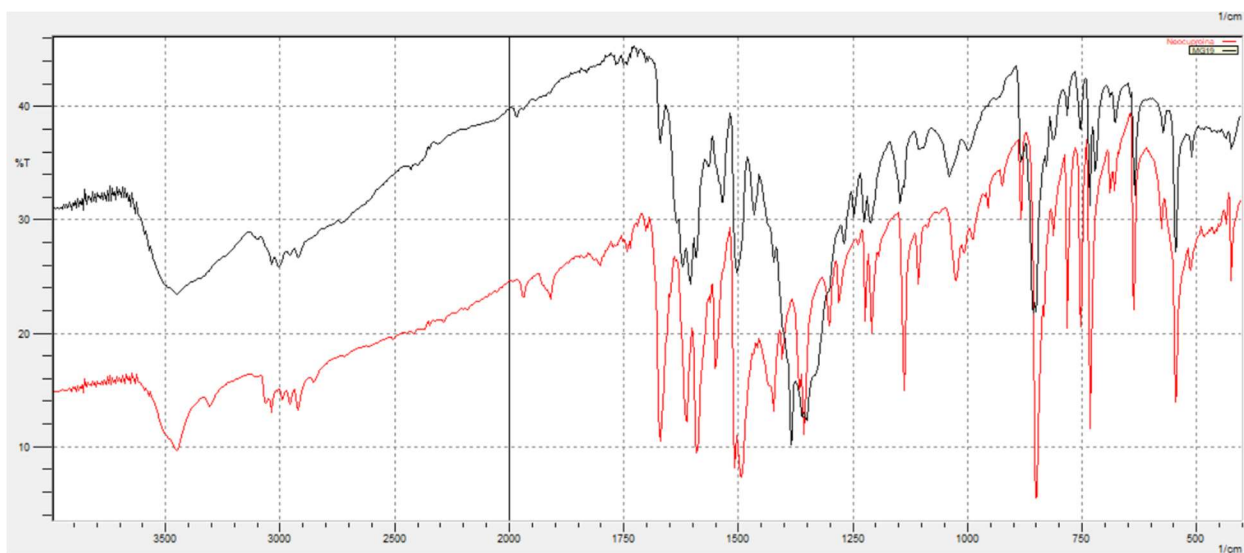
MG 8



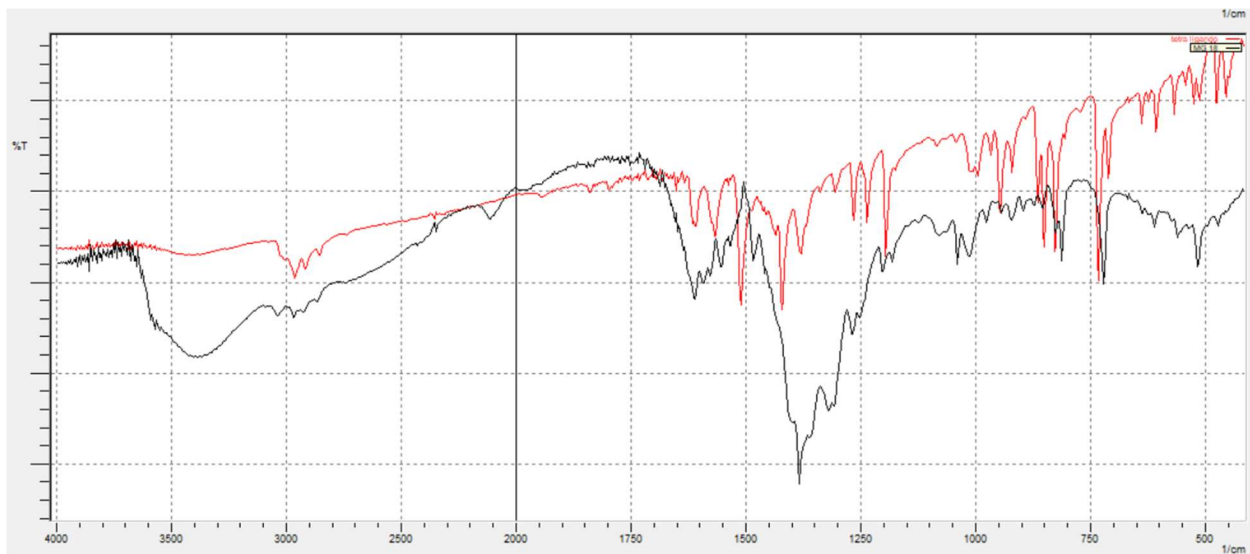
MG10



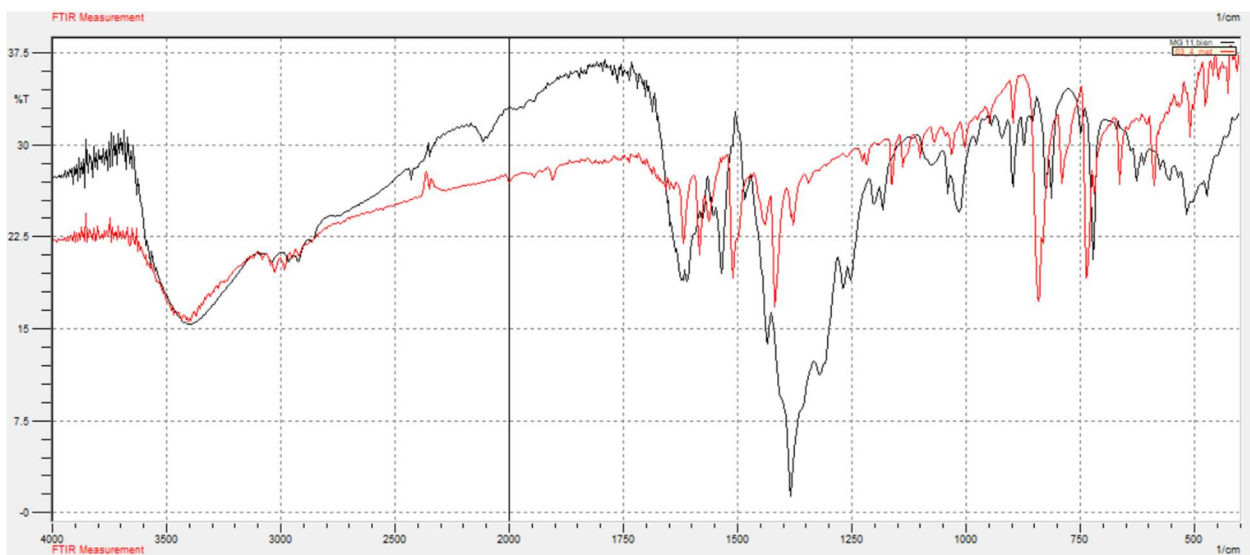
MG19



MG18



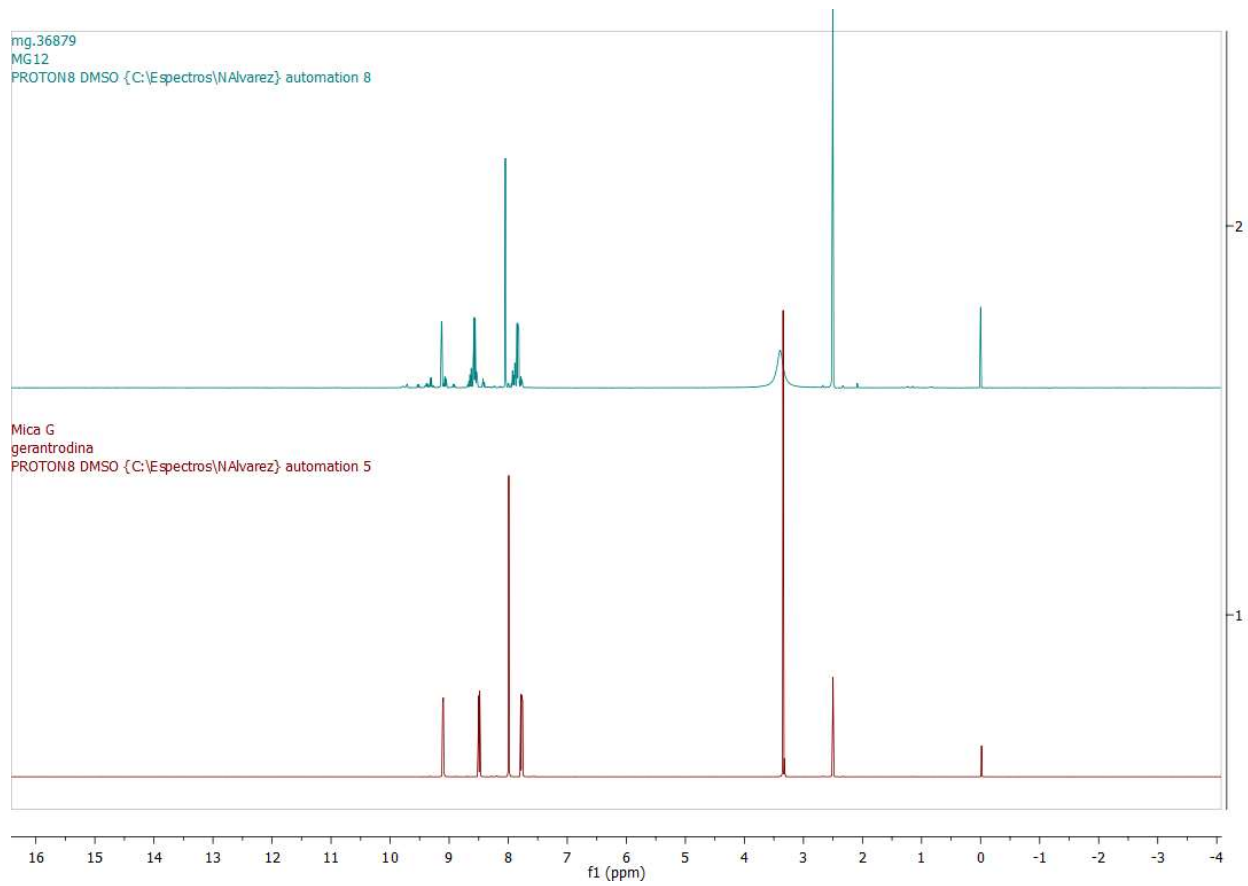
MG11



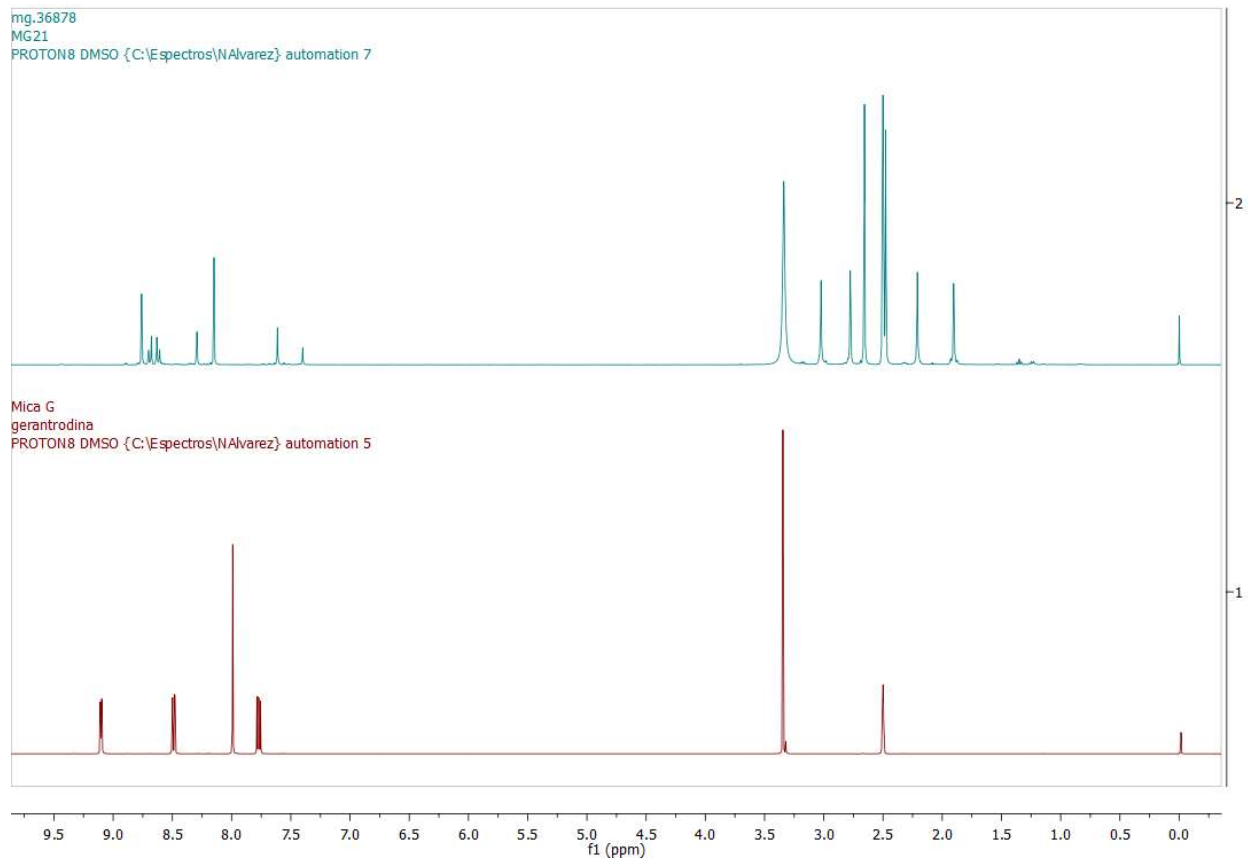
## 9. ANEXO 2 ESPECTROS $H^1$ RMN:

En color rojo se visualiza el espectro del ligando, en azul el del complejo.

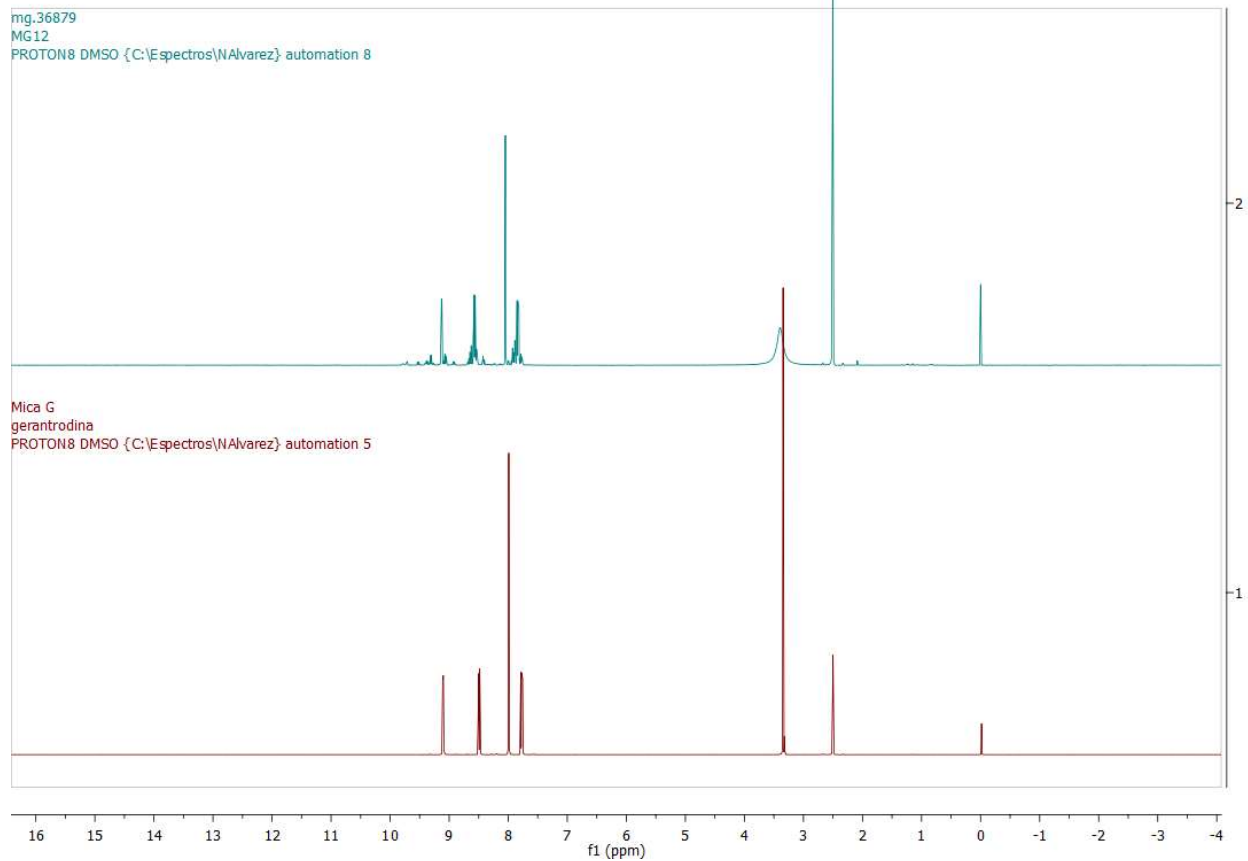
MG12



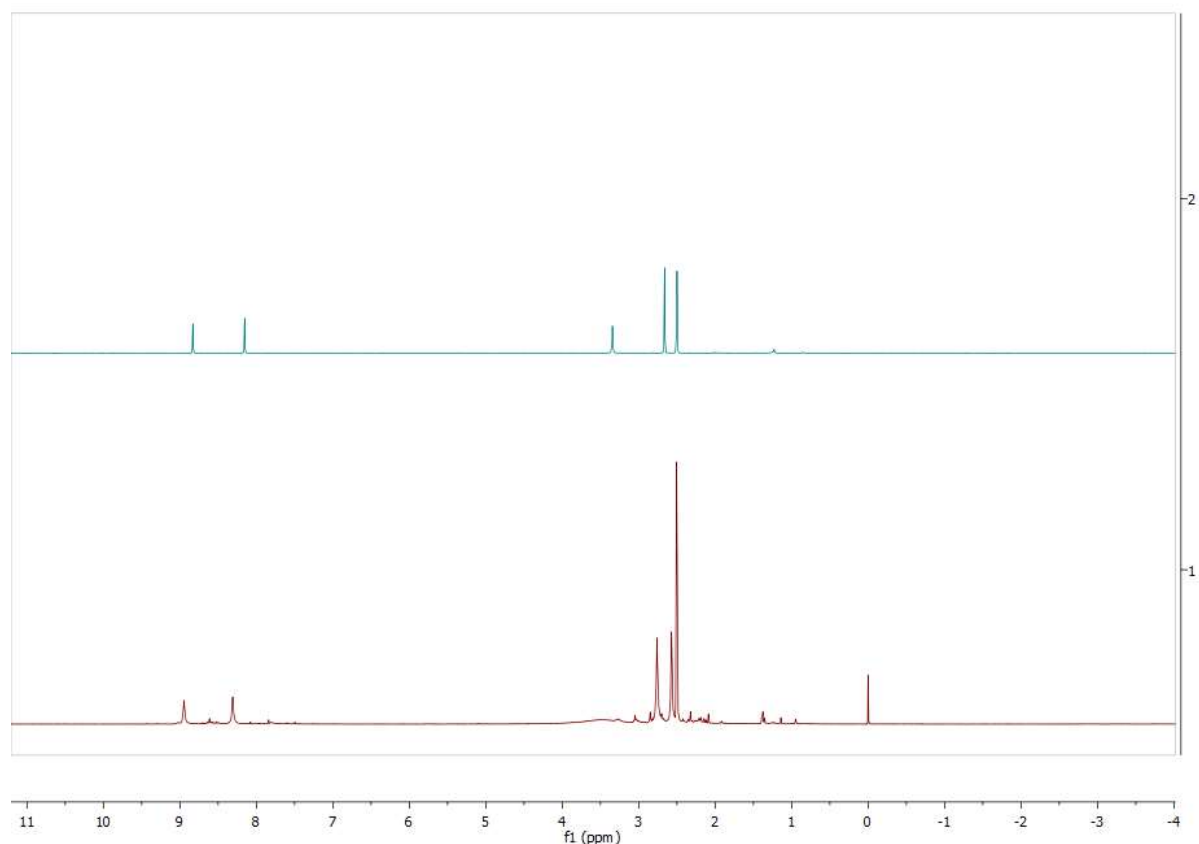
MG 21



MG 10



MG18



## 10. BIBLIOGRAFÍA:

1. Organización Panamericana de la Salud / Organización mundial de la Salud. Documento de actualización sobre la situación de las ENT en Uruguay Diciembre 2018. [http://paho.org/uru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1338:situacion-del-control-del-cancer-de-mama-en-uruguay&Itemid=451](http://paho.org/uru/index.php?option=com_content&view=article&id=1338:situacion-del-control-del-cancer-de-mama-en-uruguay&Itemid=451).
2. Organización Mundial de la Salud (2 de febrero de 2022). *Cáncer*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer#:~:text=Datos%20y%20cifras,colon%20y%20recto%20y%20pr%C3%B3stata>.
3. A. Casini, A. Vessières, S.M. Meier-Menches, Metal-based Anticancer Agents, Royal Society of Chemistry 2019.
4. A. Gerwer-CETAE, Porcentaje de preparaciones de compuestos de Pt sobre preparaciones totales., in, 2014.
5. Hart MM, Adamson RH. Antitumor activity and toxicity of salts of inorganic group 3a metals: aluminum, gallium, indium, and thallium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(7):1623-1626. doi:10.1073/pnas.68.7.1623
6. R. L. Hayes, B. Nelson, D. C. Swartzenoruber, J. F. Carlton BLB. Gallium-67 in Rat and Mouse Tumors. :289-290.
7. Hart MM, Smith CF, Yancey ST, Adamson RH. Toxicity and antitumor activity of gallium nitrate and periodically related metal salts. *J Natl Cancer Inst*. 1971;47(5):1121-1127. doi:10.1093/jnci/47.5.1121
8. Chitambar CR. Medical applications and toxicities of gallium compounds. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(5):2337-2361. doi:10.3390/ijerph7052337



9. Einhorn L. Gallium Nitrate in the Treatment of Bladder Cancer.; 2003.
10. Straus DJ. Gallium nitrate in the treatment of lymphoma. 2003.
11. Chitambar CR. Gallium nitrate for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. 2004.
12. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Ganite NDA 19-961/S009 approval letter, September 17, 2003, from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.Cfm?event=overview.process&ApplNo=019961>.
13. Chitambar CR. Gallium-containing anticancer compounds. *Future Med Chem.* 2012;4(10):1257-1272. doi:10.4155/fmc.12.69
14. Bernstein LR, Tanner T, Godfrey C, Noll B. Chemistry and pharmacokinetics of gallium maltolate, a compound with high oral gallium bioavailability. *Met Based Drugs.* 2000;7(1):33-47. doi:10.1155/MBD.2000.33.
15. Chua MS, Bernstein LR, Li R, So SK. Gallium maltolate is a promising chemotherapeutic agent for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.* 26(3A), 1739–1743 (2006).
16. Chitambar CR, Purpi DP, Woodliff J, Yang M, Wereley JP. Development of gallium compounds for treatment of lymphoma. Gallium maltolate, a novel hydroxypyrrone gallium compound induces apoptosis and circumvents lymphoma cell resistance to gallium nitrate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 322, 1228–1236 (2007)
17. Bernstein LR, van der Hoeven JJM, Boer RO. Hepatocellular cancer detection by gallium scan and subsequent treatment by gallium maltolate. rationale and case study. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 11, 585–590 (2011).
18. Rudnev AV, Foteeva LS, Kowol C et al. Preclinical characterization of anticancer gallium(III) complexes. solubility, stability, lipophilicity and binding to serum proteins. *J. Inorg. Biochem.* 100(11), 1819–1826 (2006).
19. Valiahdi SM, Jakupec MA, Marculescu R, Keppler BK. Tris(8-quinolinolato)gallium(III) exerts strong antiproliferative effects in melanoma cells. In: *Metal Ions in Biology and Medicine.* Alpoim MC, Morais PV, Santos MA, Cristovao L, Centeno JA, Collery P (Eds). John Libbey Eurotext, Paris, France, 282–286 (2006). Chitambar CR, Antholine WE. Iron-targeting antitumor activity of gallium compounds and novel insights into triapine®-metal complexes. *Antioxidants Redox Signal.* 2013;18(8):956-972. doi:10.1089/ars.2012.4880.
20. Jakupec MA, Collery P, Keppler BK. Synergistic antiproliferative effects of tris(8-quinolinolato)gallium(III) (KP46) in combination with platinum drugs in ovarian and colon carcinoma cells. In: *Metal Ions in Biology and Medicine.* Collery P, Maynard I, Theophanides T, Khassanova L, Collery T (Eds). John Libbey Eurotext, Paris, France, 110–115 (2008).
21. Hofheinz RD, Dittrich C, Jakupec MA et al. Early results from a Phase I study on orally administered tris(8-quinolinolato)gallium(III) (FFC11, KP46) in patients with solid tumors – a CESAR study (Central European Society for Anticancer Drug Research [EWIV]). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 43(12), 590–591 (2005).
22. Collery P, Jakupec MA, Kynast B, Keppler BK. Preclinical and early clinical development of the oral Gallium complex KP46 (FFC11). In: *Metal Ions in Biology and Medicine.* Alpoim MC, Morais PV, Santos MA, Cristovao L, Centeno JA, Collery P (Eds). John Libbey Eurotext, Paris, France, 521–524 (2006).
23. Kratz F, Nuber B, Weis J, Keppler BK. Synthesis and characterization of potential antitumor and antiviral gallium(III) complexes of a-(N)-heterocyclic thiosemicarbazones. *Synth. React. Inorg. Met-org. Chem.* 21, 1601–1615 (1991).
24. Arion VB, Jakupec MA, Galanski M, Unfried P, Keppler BK. Synthesis, structure, spectroscopic and in vitro antitumour studies of a novel gallium(III) complex with 2-acetylpyridine 4N-dimethylthiosemicarbazone. *J. Inorg. Biochem.* 91(1), 298–305 (2002).
25. Mendes IC, Soares MA, Dos Santos RG, Pinheiro C, Beraldo H. Gallium(III) complexes of 2-pyridineformamide thiosemicarbazones. Cytotoxic activity against malignant glioblastoma. *Eur. J. Med. Chem.* 44(5), 1870–1877 (2009).

26. Torti S V., Torti FM. Ironing out cancer. *Cancer Res.* 2011;71(5):1511-1514. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-3614
27. Receptor T, Grunbaum Z, Harp GD, et al. Common Pathway for Tumor Cell Uptake of Gallium-67 and Iron-59 via a Transferrin Receptor. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1980;64(1). doi:10.1093/jnci/64.1.41
28. Chitambar CR, Matthaeus WG, Antholine WE et al. Inhibition of leukemic HL60 cell growth by transferrin-gallium: effects on ribonucleotide reductase and demonstration of drug synergy with hydroxyurea. 1988.
29. Rhaq RU, Wereley JP CC. Induction of apoptosis by iron deprivation in human leukemic CCRF–CEM cells. 1995.
30. Chitambar CR. Medical applications and toxicities of gallium compounds. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7(5):2337-2361. doi:10.3390/ijerph7052337
31. Berggren MM, Burns LA, Abraham RT and PG. Inhibition of protein tyrosine phosphatase by the antitumor agent gallium nitrate. 1993.
32. J. AL and R. Radiogallium as a probe for magnesium-binding sites. 1982.
33. Collery P, Keppler B, Madoulet C, Desoize B. Gallium in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002;42(3):283-296. doi:10.1016/S1040-8428(01)00225-6
34. Manfait M CP. Etude in vitro par spectroscopie Raman de la conformation d'un ADN sous l'influence des ions magnesium et gallium. 1984.
35. Sammes, P. G., & Yahioglu, G. (1994). 1,10-Phenanthroline: a versatile ligand. *Chemical Society Reviews*, 23(5), 327. doi:10.1039/cs9942300327
36. Papaefstathiou, G. S., Sofetis, A., Raptopoulou, C. P., Terzis, A., Spyroulias, G. A., & Zafiropoulos, T. F. (2007). 2,2'-Bipyridine,1,10-phenanthroline and 2,2':6',2''-terpyridine in gallium(III) chemistry: Complexes containing the core. *Journal of Molecular Structure*, 837(1-3), 5–14. doi:10.1016/j.molstruc.2006.09.02
37. HALEVAS, E., Mavroidi, B., Antonoglou, O., Hatzidimitriou, A., Sagnou, M., Pantazaki, N., ... Pelecanou, M. (2020). Structurally characterized gallium-chrysin complexes with anticancer potential. *Dalton Transactions*. doi:10.1039/c9dt04540f
38. Xiao, Z., Passeri, G., Northcote-Smith, J., Singh, K., & Suntharalingam, K. (2021). Osteosarcoma Stem Cell Potent Gallium(III)-Polypyridyl Complexes Bearing Diflunisal. *Chemistry – A European Journal*, 27(55), 13846–13854. doi:10.1002/chem.202102207
39. R. Mannhold, G.I. Poda, C. Ostermann, I.V. Tetko, Calculation of molecular lipophilicity: State-of-the-art and comparison of log P methods on more than 96,000 compounds, *J. Pharm. Sci.*, 98 (2009) 861-893.
40. T.P.S.o.G. Britain, *The Pharmaceutical Codex*, The Pharmaceutical Press 1979.
41. M. Sirajuddin, S. Ali, A. Badshah, DRUG-DNA Interactions and their study by UV-visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, 124 (2013) 1-19
42. Campos-Valette, M. M., Clavijo, R. E., Mendizabal, F., Zamudio, W., Baraona, R., & Diaz, G. (1996). Infrared spectrum of the bis-(1,10-phenanthroline) Cu(I) and Cu(II) perchlorate complexes. *Vibrational Spectroscopy*, 12(1), 37–44. doi:10.1016/0924-2031(96)00012-4
43. Diakonov, I. I., Pokrovski, G. S., Bénézech, P., Schott, J., Dandurand, J.-L., & Escalier, J. (1997). Gallium speciation in aqueous solution. Experimental study and modelling: Part 1. Thermodynamic properties of Ga(OH)<sub>4</sub><sup>-</sup> to 300°C. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 61(7), 1333–1343. doi:10.1016/S0016-7037(97)00011-2
44. Fernández, C. Y.; Alvarez, N.; Rocha, A.; Ellena, J.; Costa-Filho, A. J.; Batista, A. A.; Facchin, G., New Copper(II)-L-Dipeptide-Bathophenanthroline Complexes as Potential Anticancer Agents—Synthesis, Characterization and Cytotoxicity Studies—And Comparative DNA-Binding Study of Related Phen Complexes. *Molecules* 2023, 28, (2), 896.

45. Alvarez, N.; Rocha, A.; Collazo, V.; Ellena, J.; Costa-Filho, A. J.; Batista, A. A.; Facchin, G., Development of Copper Complexes with Diimines and Dipicolinate as Anticancer Cytotoxic Agents. *Pharmaceutics* 2023, 15, (5), 1345.
46. Alvarez, N.; Leite, C. M.; Napoleone, A.; Mendes, L. F. S.; Fernandez, C. Y.; Ribeiro, R. R.; Ellena, J.; Batista, A. A.; Costa-Filho, A. J.; Facchin, G., Tetramethyl-phenanthroline copper complexes in the development of drugs to treat cancer: synthesis, characterization and cytotoxicity studies of a series of copper(II)-L-dipeptide-3,4,7,8-tetramethyl-phenanthroline complexes. *J Biol Inorg Chem* 2022, 27, (4-5), 431-441.
47. Alvarez, N.; Freddi, P.; Castellani, S.; Veiga, N.; Facchin, G.; Costa-Filho, A. J., New Insights into the Biophysical Behavior of an Old Molecule: Experimental and Theoretical Studies of the Interaction Between 1,10-Phenanthroline and Model Phospholipid Membranes. *Brazilian Journal of Physics* 2022, 52, (4), 111.
48. Veiga, N.; Alvarez, N.; Castellano, E. E.; Ellena, J.; Facchin, G.; Torre, M. H., Comparative Study of Antioxidant and Pro-Oxidant Properties of Homoleptic and Heteroleptic Copper Complexes with Amino Acids, Dipeptides and 1,10-Phenanthroline: The Quest for Antitumor Compounds. *Molecules* 2021, 26, (21), 6520.
49. Alvarez, N.; Viña, D.; Leite, C. M.; Mendes, L. F.; Batista, A. A.; Ellena, J.; Costa-Filho, A. J.; Facchin, G., Synthesis and structural characterization of a series of ternary copper (II)-L-dipeptide-neocuproine complexes. Study of their cytotoxicity against cancer cells including MDA-MB-231, triple negative breast cancer cells. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2020, 203, 110930.
50. Alvarez, N.; Mendes, L. F.; Kramer, M. G.; Torre, M. H.; Costa-Filho, A. J.; Ellena, J.; Facchin, G., Development of Copper (II)-diimine-iminodiacetate mixed ligand complexes as potential antitumor agents. *Inorg. Chim. Acta* 2018.
51. Alvarez, N.; Noble, C.; Torre, M. H.; Kremer, E.; Ellena, J.; Peres de Araujo, M.; Costa-Filho, A. J.; Mendes, L. F.; Kramer, M. G.; Facchin, G., Synthesis, structural characterization and cytotoxic activity against tumor cells of heteroleptic copper (I) complexes with aromatic diimines and phosphines. *Inorg. Chim. Acta* 2017, 466, 559-564.
52. Facchin, G.; Veiga, N.; Kramer, M. G.; Batista, A. A.; Várnagy, K.; Farkas, E.; Moreno, V.; Torre, M. H., Experimental and theoretical studies of copper complexes with isomeric dipeptides as novel candidates against breast cancer. *Journal of inorganic biochemistry* 2016, 162, 52-61.
53. Iglesias, S.; Alvarez, N.; Kramer, G.; Torre, M. H.; Kremer, E.; Ellena, J.; Costa-Filho, A. J.; Facchin, G., Structural Characterization and Cytotoxic Activity of Heteroleptic Copper (II) Complexes with L-Dipeptides and 5-NO<sub>2</sub>-Phenanthroline. Crystal Structure of [Cu (Phe-Ala)(5-NO<sub>2</sub>-Phen)]. 4H<sub>2</sub>O. *Structural Chemistry & Crystallography Communication* 2015.
54. Appelt, P.; Fagundes, F. D.; Facchin, G.; Kramer, M. G.; Back, D. F.; Cunha, M. A.; Sandrino, B.; Wohnrath, K.; de Araujo, M. P., Ruthenium (II) complexes containing 2-mercaptothiazolinates as ligands and evaluation of their antimicrobial activity. *Inorg. Chim. Acta* 2015, 436, 152-158.
55. Alvarez, N.; Veiga, N.; Iglesias, S.; Torre, M. H.; Facchin, G., Synthesis, structural characterization and DNA interaction of new copper-terpyridine complexes. *Polyhedron* 2014, 68, 295-302.
56. Iglesias, S.; Alvarez, N.; Torre, M. H.; Kremer, E.; Ellena, J.; Ribeiro, R. R.; Barroso, R. P.; Costa-Filho, A. J.; Kramer, M. G.; Facchin, G., Synthesis, structural characterization and cytotoxic activity of ternary copper (II)-dipeptide-phenanthroline complexes. A step towards the development of new copper compounds for the treatment of cancer. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2014, 139, 117-123.
57. Mondelli, M.; Pavan, F.; de Souza, P. C.; Leite, C. Q.; Ellena, J.; Nascimento, O. R.; Facchin, G.; Torre, M. H., Study of a series of cobalt (II) sulfonamide complexes: Synthesis, spectroscopic characterization, and microbiological evaluation against *M. tuberculosis*. Crystal structure of [Co (sulfamethoxazole)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O]. *J. Mol. Struct.* 2013, 1036, 180-187.
58. Iglesias, S.; Noble, C.; González, R.; Torre, M. H.; Kremer, E.; Kramer, G.; Facchin, G., Towards the development of new copper compounds for the treatment of cancer: Study of the cytotoxic activity of

- Cu(L-dipeptide)(1,10-phenanthroline) complexes. Proceedings - 12th International Symposium of Metal Ions in Biology and Medicine 2013, 1.
59. Alvarez, N.; Sapiro, R.; Péres-Araujo, M.; Facchin, G., Desarrollo de Complejos de Cobre con Actividad Antitumoral: Síntesis y Caracterización de un nuevo Complejo de Cobre-Terpiridina. Información tecnológica 2012, 23, (6), 25-30.
  60. Alvarez, N.; Facchin, G.; Torre, M., Antioxidant and pro-oxidant properties and antiproliferative activity of homoleptic and heteroleptic copper complexes, potential antitumoral species. Met. Ions Biol. Med. 2011, 117-122.
  61. Facchin, G.; Kremer, E.; Barrio, D. A.; Etcheverry, S. B.; Costa-Filho, A. J.; Torre, M. H., Interaction of Cu-dipeptide complexes with Calf Thymus DNA and antiproliferative activity of [Cu (ala-phe)] in osteosarcoma-derived cells. Polyhedron 2009, 28, (12), 2329-2334.
  62. Santini, C.; Pellei, M.; Gandin, V.; Porchia, M.; Tisato, F.; Marzano, C., Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents. Chemical Reviews 2014, 114, (1), 815–862.