



Síntese, caracterização, atividade biológica e interação com ct-DNA de um complexo pentacianoferrato(II) de sódio com hidrazona derivada da isoniazida e *o*-vanilina

Luana Câmara Martins^{1*}(IC); Bruno Henrique da Silva Letice¹(PG); Andresa Alves de Lima¹(PG); Wladimir Pereira Duarte Badaró¹(PG); Adelino Vieira de Godoy Netto¹(PQ); José Clayston Melo Pereira^{1**}(PQ).

¹Departamento de Analítica, Físico-Química e Inorgânica, Instituto de Química (IQ), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araraquara, São Paulo, Brasil. *luana.c.martins@unesp.br, **jose.clayston@unesp.br

Palavras-Chave: Bases de Schiff; Pentacianoferratos; Hidrazonas; Atividade antitumoral.

Introdução

De acordo com a União Internacional Contra o Câncer (UICC), o câncer figura entre as principais causas de morte no mundo, ocupando a segunda posição, atrás apenas de doenças cardiovasculares. No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (2026) estimam-se 781 mil novos casos de câncer por ano entre 2026 e 2028. Ademais, no ano de 2021, foram registradas 231 mil mortes causadas pela doença. O câncer pode ser definido como um distúrbio celular caracterizado pela multiplicação descontrolada e pela capacidade de invadir tecidos adjacentes e disseminar-se para outras regiões do organismo (Toma, 2015; Rodrigues; Martins; de Moraes, 2016). A carcinogênese é o processo pelo qual células normais do organismo se transformam em células cancerígenas. Esse processo está associado a alterações genéticas, que podem ser herdadas ou adquiridas em decorrência de fatores comportamentais e ambientais, como a exposição a agentes carcinogênicos, radiação, compostos químicos nocivos e o consumo de tabaco (Toma, 2015; Rodrigues; Martins; de Moraes, 2016).

Nesse sentido, a multiplicação descontrolada de células anormais, isto é, com alterações genéticas, leva ao acúmulo celular, o que pode acarretar ao desenvolvimento de um tumor (Toma, 2015). Bioquimicamente, genes específicos denominados protooncogenes, que permanecem inativos em células saudáveis, são responsáveis por converter células saudáveis em células tumorais (Almeida et al., 2005). A seguir, a figura 1 mostra o esquema da formação de uma célula tumoral.

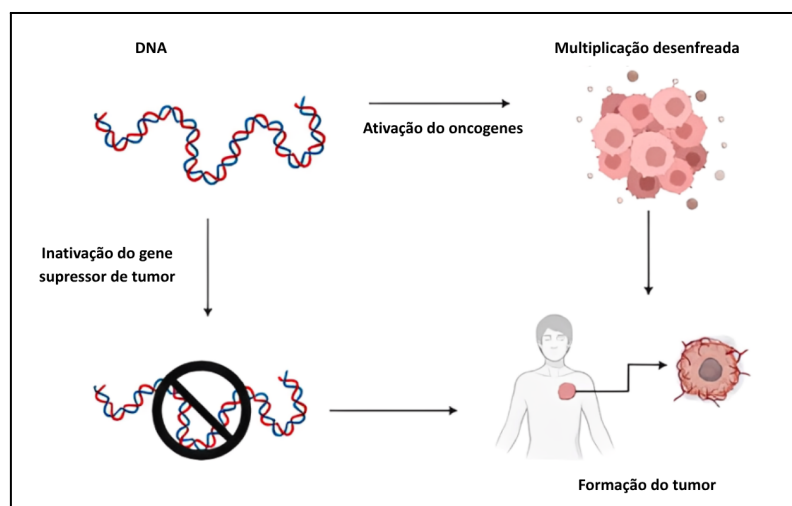


Figura 1. Esquema de formação de um tumor por meio da ativação de oncogenes e inativação do gene supressor de tumor.

Fonte: Elaboração própria.

Os tratamentos mais comuns do câncer englobam cirurgia, radioterapia, hormonioterapia, imunoterapia e quimioterapia, podendo ser utilizados em conjunto ou de forma separada. A quimioterapia visa destruir as células tumorais e preservar as células saudáveis; entretanto, não atuando de forma seletiva, destruindo também as células do sistema imunológico, levando à uma gama de efeitos colaterais (Toma, 2015).

O principal fármaco utilizado para a quimioterapia é a cisplatina, utilizado no tratamento de diversos tipos de câncer. Entretanto, sua atuação direta na coordenação nas bases nitrogenadas do DNA não é seletiva, causando efeitos como nefrotoxicidade, mielossupressão, neurotoxicidade e complicações hepáticas, a depender do tempo do tratamento e de outras características do paciente (Rodrigues; Martins; de Moraes; 2016).

Como alternativa, surgem as hidrazonas, uma classe de compostos classificados como bases de Schiff, derivados de reações de condensação entre aldeídos e hidrazidas, relevantes devido ao seu vasto espectro bioativo, que inclui propriedades antitumorais, antifúngicas, antibacterianas e antivirais (Beraldo, 2004). Seu mecanismo de ação é estabelecido pelo mecanismo da triapina, atuando por meio da quelação do ferro intracelular, inibindo a enzima ribonucleotídeo difosfato redutase (RDR), essencial para a replicação do material genético (Beraldo, 2004).

Ademais, estudos reforçam o potencial de sistemas coordenados no desenvolvimento de fármacos. O centro metálico pode atuar como carreador dos fármacos, melhorando a absorção e a biodisponibilidade do fármaco em ambiente celular, na forma de composto de coordenação. Nesse contexto, os pentacianoferratos(II) se destacam devido à sua elevada estabilidade em diversas aplicações biológicas, dentre elas como vasodilatadores, além de seu potencial antituberculose (Sterling et al., 2026; Gazzì et al., 2017).

Com base nisso, o presente trabalho tem como objetivo caracterizar e investigar a interação com o ct-DNA e a atividade antitumoral do composto de coordenação pentacianoferrato(II) de sódio contendo ligante hidrazona *o*-vanilínica.

Material e Métodos

A síntese do complexo pentacianoferrato de sódio foi feita a partir da reação de 0,1 mmol do precursor aminopentacianoferrato(II) de sódio ($\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NH}_3]$) com 0,1 mmol da hidrazona (HDO) em água e acetona 1:2 por 2 horas, sob agitação (Gazzì et al., 2017). O precipitado foi centrifugado e mantido em dessecador contendo sílica. O esquema da síntese do complexo está representado pela Figura 2.

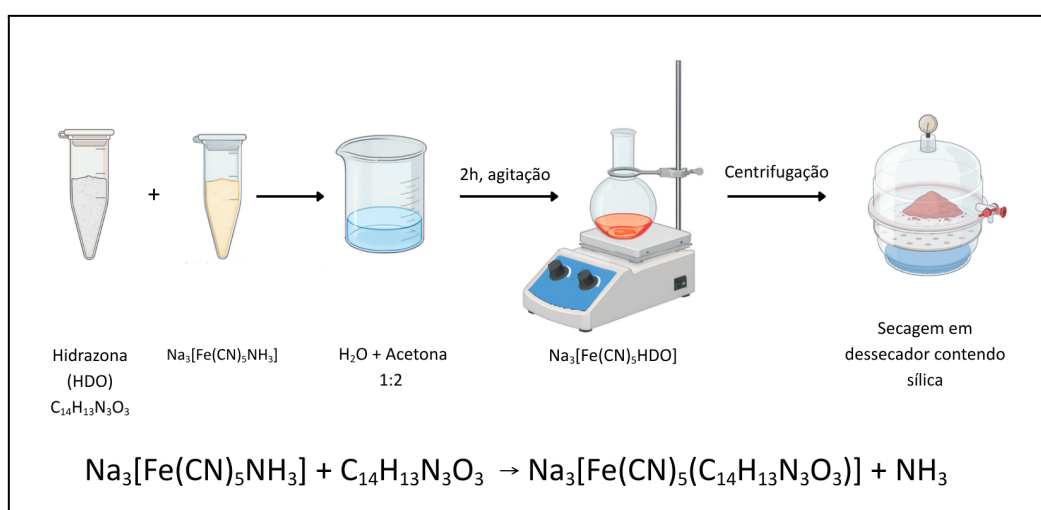


Figura 2. Síntese do complexo pentacianoferrato contendo o ligante hidrazona.

Fonte: Elaboração própria

O composto foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H), voltametria cíclica e espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis. A interação com a biomacromolécula ct-DNA foi investigada



a partir da titulação espectroscópica em ultravioleta-visível e de ensaios de competição com as sondas Hoechst-33258 e alaranjado de tiazol, respectivamente atuando no sulco menor ou via intercalação, analisando a diminuição da fluorescência dos adutos formados. Os testes de viabilidade celular foram realizados pelo método do MTT nas linhagens tumorais de mama SK-BR-3 e MDA-MB-231, assim como na linhagem tumoral de fígado HEP-G2, obtendo-se os valores de IC_{50} em μM .

Resultados e Discussão

No espectro do complexo, identificam-se as bandas principais do ligante livre, tais como os estiramentos em $\nu(N-H)$ 3547, $\nu(O-H)$ em 3412, $\nu(C=O)$ em 1651, $\nu(C=N)$ em 1548 e $\nu(C-O-C)$ em 1251 cm^{-1} . Contudo, observa-se o surgimento de novas bandas fundamentais em 2045 cm^{-1} , atribuída ao grupo cianeto $\nu(CN^-)$, e em 575 cm^{-1} , relativa ao estiramento da ligação ferro-piridina, além do deslocamento das bandas do anel piridínico para as bandas $\nu(C-H_{sp^2})$ para 3027 cm^{-1} e $\nu(C=C)$ para 1613 cm^{-1} , o que sugere o sucesso da coordenação do ligante ao centro metálico (Pavia et al., 2016).

Tabela 1. Principais bandas identificadas para o ligante e o complexo.

Composto	Número de onda (cm^{-1})							
	$\nu(N-H)$	$\nu(O-H)$	$\nu(C=O)$	$\nu(C=N)$	$\nu(COC)$	$\nu(py)$	$\nu(CN^-)$	$\nu(Fe-py)$
Ligante	3547	3412	1651	1548	1251	3033, 1606	-	-
Complexo	3547	3412	1651	1548	1251	3027, 1613	2045	575

Fonte: Elaboração própria.

No espectro de RMN de 1H do complexo pentacianoferrato(II), por sua vez, observaram-se os sinais correspondentes a todos os hidrogênios da molécula, destacando-se o singlete em 10,21 ppm (substituinte hidroxila do anel), o singlete referente ao hidrogênio da imina em 8,70 ppm, além dos sinais em 7,19, 7,00 e 6,81 ppm (anel vanilínico); também o sinal em 3,81 ppm, característico do grupo metoxila, referente aos 3 hidrogênios do substituinte do anel. A comparação com o ligante livre (HDO) revela um deslocamento nos



sinais relativos aos hidrogênios simétricos do anel piridínico — de 7,83 para 7,88 ppm e de 8,78 para 8,76 ppm, respectivamente (Pavia et al., 2016).

A voltametria cíclica realizada em DMSO mostra a estabilidade do complexo durante 20 ciclos, com um processo quasi-reversível do par redox $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$. Por fim, o espectro eletrônico na região UV-Vis apresenta as bandas características do ligante em 200 nm e 218 nm ($\pi^* \leftarrow \pi$) e em 301 nm ($\pi^* \leftarrow n$) (Pavia et al., 2016). Além do mais, identificou-se ainda uma banda em 458 nm correspondente a uma transição de transferência de carga metal-ligante no complexo, corroborando a formação da espécie $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{HDO}]$.

Nos ensaios com DNA, a titulação espectrofotométrica apresentou hipocromismo com diminuição de 7,52% ($K_b = 5,32 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$), característico de interação eletrostática. O ensaios de competição com sonda Hoechst-33258 mostrou supressão da fluorescência de 24,53% por meio do aduto formado, o que indica que a interação não ocorre via sulco menor do DNA. Por fim, no ensaio de competição com laranja de tiazol, observou-se a supressão de 13,54% da fluorescência, sugerindo que a interação do complexo também não ocorre por meio de intercalação (Farias et al., 2021).

Nos ensaios de atividade antiproliferativa, o ligante HDO apresentou-se inativo frente às linhagens testadas, enquanto o complexo apresentou atividade moderada frente à linhagem tumoral de mama triplo negativa MDA-MB-231, mais resistente e agressivo, com IC_{50} de $42,28 \pm 1,24 \mu\text{M}$ e tumoral de mama SK-BR-3 de $47,92 \pm 3,27 \mu\text{M}$, porém se mostrou inativo frente à linhagem tumoral de fígado (HEP-G2), com $\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$.

Conclusões

A partir das análises espectroscópicas realizadas, entende-se que o complexo pentacianoferrato(II) de sódio contendo o ligante hidrazona derivada da isoniazida e da *o*-vanilina foi sintetizado com sucesso. Os ensaios com ct-DNA indicaram que sua interação com o DNA ocorre de forma eletrostática, fraca. Ademais, o complexo apresentou atividade tumoral moderada frente às linhagens tumorais de mama MDA-MB-231 e SK-BR-3, e se mostrou inativo frente à linhagem HEP-G2.

Como perspectivas futuras, sugere-se investigar a atividade antitumoral do complexo frente à outras linhagens tumorais, como pulmão e ovário, além de investigar outros possíveis alvos biológicos para o complexo, como mitocôndria ou enzimas, visando entender como ocorre sua atividade antitumoral.



Agradecimentos

Ao Instituto de Química da UNESP, CAPES e PROPe pelo suporte à pesquisa.

Referências

- Almeida, V. L. A. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28 n. 1, 118-129, 2005.
- Beraldo, H. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Química Nova**, v. 27, p. 461-471, 2004.
- Farias, R. L. et al. *In vitro* and *in silico* assessment of antitumor properties and biomolecular binding studies for two new complexes based on Ni^{II} bearing k²N, S-donor ligands. **Materials Science and Engineering: C**, v. 121, p. 111815, 2021.
- Gazzi, T. et al. Synthesis, Inhibition of Mycobacterium tuberculosis Enoyl-acyl Carrier Protein Reductase and Antimycobacterial Activity of Novel Pentacyanoferrate(II)-isonicotinoylhydrazones. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 2017.
- Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2026. **INCA estima 781 mil novos casos de câncer por ano no Brasil entre 2026 e 2028**. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2026/inca-estima-781-mil-novos-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-entre-2026-e-2028>. Acesso em 29 de julho de 2026.
- Pavia, D. L. et al. **Introdução à espectroscopia**. 2 ed. Porto Alegre: Cengage Learning Brasil, 2016.
- Pelivan, K. et al. Understanding the metabolism of the anticancer drug Triapine: electrochemical oxidation, microsomal incubation and in vivo analysis using LC-HRMS. **Analyst**, v. 142, n. 17, p. 3165-3176, 2017.
- Rodrigues, A. B.; Martins, L. G. R.; Moraes, M. W. (Coord.). **Oncologia multiprofissional: patologias, assistência e gerenciamento**. 1. ed. Barueri: Manole, 2016.
- Sterling, J. C. R. et al. Nitroprusside and Other Cyanoferrate Complexes: A Brief Review on Biological Activity Aspects. **Revista Virtual de Química**, v. 18, n. 1, 2026.
- Tenório, R. P. et al. Tiosemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**, 28, 1030-1037, 2005.
- Toma, H. E. **Química Bioinorgânica e Ambiental**. São Paulo: Editora Blucher, 2015.