

**Universidade Federal de Uberlândia**

Instituto de Química

**Mônica Aparecida Rodrigues**

**Síntese, caracterização e estudos biológicos de complexos de platina(II) contendo hidrazidas e carbazatos.**

Uberlândia - MG

2015

MÔNICA APARECIDA RODRIGUES

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS  
BIOLÓGICOS DE COMPLEXOS DE PLATINA(II)  
CONTENDO HIDRAZIDAS E CARBAZATOS.**

Dissertação apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Uberlândia,  
como requisito parcial para obtenção  
do Título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Wendell Guerra

Uberlândia – MG

2015



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia  
DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ACADÊMICO, NÚMERO 207/PPQUI.

DATA: 5/2/2015

DISCENTE: Mônica Aparecida Rodrigues

MATRÍCULA: 11312QMI006

TÍTULO DO TRABALHO: Síntese, caracterização e estudos biológicos de complexos de platina(II) contendo hidrazidas e carbazatos.

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Química

LINHA DE PESQUISA: Química Bioinorgânica

PROJETO DE PESQUISA DE VINCULAÇÃO: Síntese, caracterização e estudos biológicos envolvendo complexos de platina(II), platina(IV) e paládio(II) contendo hidrazidas.

Às quatorze horas do dia cinco de fevereiro do ano dois mil e quinze, no Auditório Prof. Manuel Gonzalo Hernández Terrones, Bloco 5I, no Campus Santa Mônica, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos Professores Doutores Pedro Ivo da Silva Maia, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Gustavo Von Poelhsitz e Wendell Guerra, do Instituto de Química da UFU, professor(a) orientador(a) e presidente da mesa. Iniciando os trabalhos, o(a) presidente da mesa apresentou o(a) candidato(a) e a Banca Examinadora, agradeceu a presença do público e discorreu sobre as normas e critérios para a realização desta sessão, baseadas na Norma Interna nº 03/2013/PPQUI. Em seguida, o(a) presidente da mesa concedeu a palavra ao(a) candidato(a) para a exposição do seu trabalho e, em seqüência, aos examinadores, em ordem sucessiva, para arguir o(a) apresentador(a). A duração da apresentação e o tempo de arguição e resposta deram-se conforme as normas do Programa. Ultimada a arguição, desenvolvida dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu os conceitos finais e aprovou o(a) candidato(a). Por sugestão da Banca Examinadora, o título do trabalho será mantido.

Esta defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento do estabelecido nas normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU. As correções observadas pelos examinadores deverão ser realizadas no prazo máximo de 15 dias. Nada mais havendo a tratar, deu-se por encerrada a sessão às 16 horas e 20 minutos e lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pela Banca Examinadora.

Dr. Pedro Ivo da Silva Maia

UFTM

Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz

IQUFU

Orientador(a): Prof. Dr. Wendell Guerra – IQUFU

Dedico este trabalho às minhas avós,  
Joana Maria e Maria José.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pelo dom da vida, por me dar forças e estar sempre comigo, mostrando-me a estrada pela qual devo caminhar.

Ao meu querido orientador Wendell Guerra, a quem eu considero, além de mestre, um amigo. Agradeço-o por todo o conhecimento transmitido, pelos bons conselhos, pelo incentivo, por confiar e acreditar em mim e em meu trabalho.

Aos meus amados pais, Eustáquio Donizete e Maria Eunice por todo amor, carinho, dedicação e por me ensinarem a sempre fazer o bem. Agradeço também por serem meus maiores incentivadores nunca deixando que eu desistisse em meio às dificuldades.

À minha irmã Bárbara, amiga querida e companheira, pelo amor, cuidado e paciência.

Às minhas avós Joana Maria e Maria José por todo amor, exemplo de vida e orações.

Ao meu namorado Hiran pelo carinho, amizade e companheirismo, por estar ao meu lado, por me fazer tão feliz e por acreditar sempre em mim. Agradeço também por toda paciência, compreensão e por sempre me incentivar a buscar o meu melhor.

Aos meus queridos colegas e amigos de laboratório Leandro, Janaina, Drielly, Luana e Ana Carla, por toda amizade, ajuda e também por tornarem os dias no laboratório sempre agradáveis, com nossas conversas e convivência.

Às minhas queridas amigas Bárbara, Livia e Mel, por serem ótimas companheiras, por toda amizade, carinho, ajuda, pelos momentos de alegria e por serem minha família e apoio.

A todos os meus amigos, especialmente à Dalyelli, Mel, Janaina e Angélica por todo apoio e amizade.

Aos professores Marcos Pivatto (UFU), Fernando Pavan (UNESP), Ana Paula Soares Fontes (UFJF), Elene Cristina Pereira Maia (UFMG), Alzir Azevedo Batista (UFSCar), e aos alunos Ivana M. Marzano (UFMG), Flávia C. S. de Paula (UFMG), Gabriel H. Ribeiro (UFSCar) e Camila M. Ribeiro (UNESP) pelas valiosas sugestões e contribuições durante o desenvolvimento deste trabalho.

À professora Kátia Júlia de Almeida (UFLA) pela realização dos cálculos teóricos.

Aos professores Pedro Ivo Silva Maia (UFTM), Pedro Paulo Corbi (UNICAMP), Gustavo Von Poelhsitz (UFU), Renata Cristina de Lima (UFU), Antônio Otavio de Toledo Patrocínio (UFU), Marcos Pivatto (UFU) e Edson Nossol (UFU) por aceitarem compor a banca de qualificação e de defesa.

À CAPES pela concessão da bolsa de mestrado.

À Rede Mineira de Química, CNPq e FAPEMIG pelo suporte financeiro durante este trabalho.

À UFU, em especial a todos os funcionários e docentes do IQ-UFU.

À Coordenação de Pós-Graduação pelo apoio ao longo das atividades.

À secretária Mayta Mamede por toda sua ajuda, disponibilidade e gentileza.

Por fim, a todos os que contribuíram direta ou indiretamente na realização desse trabalho.

*“Um cientista em um laboratório não é um mero técnico: É uma criança confrontando fenômenos naturais que são tão impressionantes quanto contos de fadas.”*

*Marie Curie*

## RESUMO

Este trabalho descreve a síntese, caracterização e avaliação biológica de novos complexos de platina(II) do tipo *cis*-[Pt(L)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>], onde X = Cl<sup>-</sup> ou I<sup>-</sup> e L = 4-metoxibenzil carbazato (4-MC), benzil carbazato (BC), ácido 4-fluorofenoxiacético hidrazida (4-FH), 3-metoxibenzil hidrazida (3-MC), etil carbazato (EC), *terc*-butil carbazato (TC) ou ácido 4-hidroxifenilacético hidrazida (4-HH). Os complexos foram sintetizados por meio da adição lenta do ligante a uma solução aquosa de K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] ou K<sub>2</sub>[PtI<sub>4</sub>]. Após 24 horas os compostos resultantes foram isolados por filtração simples. Os complexos foram caracterizados por análise elementar, medidas de condutividade, espectroscopia na região do infravermelho (IV), espectrometria de massas de alta resolução com ionização por electrospray (HRESIMS) e ressonância magnética nuclear (RMN). As estruturas dos complexos de platina(II) foram otimizadas e os dados teóricos mostram boa concordância com os resultados experimentais, indicando que em todas as reações foram obtidos complexos com uma estrutura *cis*-quadrado planar com ligantes coordenados via grupos NH<sub>2</sub>. A atividade citotóxica dos complexos *cis*-[Pt(4-MC)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**I**), *cis*-[Pt(BC)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**II**) e *cis*-[Pt(4-FH)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**III**) foi avaliada frente à uma linhagem celular de leucemia mieloide crônica. O complexo de platina com a hidrazida do ácido 4-fluorofenoxiacético foi mais ativo que o ligante livre e que a carboplatina, apresentando CI<sub>50</sub> = 7,0 μmol L<sup>-1</sup> e, portanto, pode ser considerado um agente antitumoral promissor. Além disso, os complexos de platina com 4-methoxibenzilcarbazato (4- MC) e benzil carbazato (BC) apresentaram boa atividade. Por outro lado, os ensaios microbiológicos contra *Mycobacterium tuberculosis* mostraram que todos os complexos e ligantes orgânicos não são ativos.

**Palavras-Chaves:** complexos de platina, hidrazidas, carbazatos, câncer, atividade citotóxica, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculose.



## ABSTRACT

This work describes the synthesis, characterization and biological evaluation of novel platinum(II) complexes of type *cis*-[Pt(L)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>], where X = Cl<sup>-</sup> or I<sup>-</sup> and L = 4-methoxybenzylcarbazate (4-MC), benzyl carbazate (BC), 4-fluorophenoxyacetic acid hydrazide (4-FH), 3-methoxybenzyl hydrazide (3-MC), ethyl carbazate (EC), tert-butyl carbazate (TC) or 4-hydroxyphenoxyacetic acid hydrazide (4-HH). The complexes were synthesized by the slow addition of the ligand to an aqueous solution of K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] or K<sub>2</sub>[PtI<sub>4</sub>]. After 24 hours the resulting compounds were isolated by simple filtration and characterized by elemental analysis, conductivity measurements, infrared spectroscopy (IR), high-resolution electrospray ionization mass spectrometry (HRESIMS) and nuclear magnetic resonance (NMR). The structures of the platinum(II) complexes were optimized and theoretical data show good agreement with the experimental results, suggesting that in all reactions, the metallic ion coordinates to two hydrazides or carbazates via NH<sub>2</sub> groups. The cytotoxic activity of three representative compounds was evaluated in a chronic myelogenous leukemia cell line. The platinum complex with 4-fluorophenoxyacetic acid hydrazide was more active than free ligand and carboplatin, with IC<sub>50</sub> = 7.0 μmol L<sup>-1</sup>, thus can be considered a promising antitumor agent. In addition, the platinum complexes with 4-methoxybenzylcarbazate (4-MC) and benzyl carbazate (BC) exhibited good activity. However, microbiological testing against *Mycobacterium tuberculosis* showed that all complexes and organic ligands are not active.

**Keywords:** platinum complexes, hydrazides, carbazates, cancer, cytotoxic activity, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01.</b> Distribuição proporcional (%) das causas de morte no mundo. ....	3
<b>Figura 02.</b> Compostos orgânicos utilizados no tratamento do câncer. (a) Taxol e (b) vimblastina. ....	5
<b>Figura 03.</b> Estruturas da (a) cisplatina e (b) carboplatina. ....	5
<b>Figura 04.</b> Sucessivas reações de hidrólise da cisplatina. ....	7
<b>Figura 05.</b> Representação esquemática da entrada da cisplatina na célula.....	7
<b>Figura 06.</b> Representação dos modos de interação da platina com o ADN. (1) e (3) ligação da Pt(II) com uma fita do ADN; (2) ligação 1,2-interfitas; (4) ligação 1,3 intrafita e (5) e (6) ligação 1,2 intrafita. ....	8
<b>Figura 07.</b> Interação entre Pt(II) e as bases adenina (1) e guanina (2). ....	9
<b>Figura 08.</b> Estrutura da carboplatina (a) e da oxaliplatina (b). ....	10
<b>Figura 09.</b> Outros compostos de platina utilizados atualmente na clínica médica. (a) lobaplatina; (b) nedaplatina e (c) heptaplatina. ....	11
<b>Figura 10.</b> Compostos de platina que chegaram à fase de testes clínicos, mas devido a efeitos colaterais graves, falta de atividade ou por razões econômicas não foram aprovados.....	12
<b>Figura 11.</b> Estrutura dos compostos: (a) picoplatina, (b) ProLindac <sup>TM</sup> e (c) satraplatina. ....	13
<b>Figura 12.</b> Representação da estrutura de um lipossoma contendo complexos de Pt(II) em seu interior, Lipoplatina <sup>TM</sup> .....	14
<b>Figura 13.</b> Estrutura da Isoniazida.....	15
<b>Figura 14.</b> (a) Hidrazida derivada da condensação do ibuprofeno e do ácido 4-metilfenilacético hidrazida e (b) nifuroxazida. ....	16

<b>Figura 15.</b> Algumas hidrazidas que apresentam atividade citotóxica: <b>(1)</b> N'-(1-{1-[4-nitrofenil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazo-4-il}metileno)-2-clorobenzohidrazida, <b>(2)</b> (2,6-Dimetyl-N'-(2-hidroxifenilmetilideno)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiodiazol-5-carbohidrazida, <b>(3)</b> 3-[(6-cloro-3-fenil-4(3 <i>H</i> )-quinazolinona-2-il)mercaptoacetil]hidrazona]-5-fluoro-1 <i>H</i> -2-indolinona <b>(4)</b> 2-hidroxibenzo[ <i>d</i> ]isotiazol hidrazona e <b>(5)</b> 6-Amino-4-aril-2-oxo-1-(1-pirid-3-ilamino)-1,2-dihidropiridina-3,5-dicarbo-nitrila. ....	17
<b>Figura 16.</b> Estrutura do complexo [Ni(ovanmsh) <sub>2</sub> ]. ....	19
<b>Figura 17.</b> Estrutura do complexo [RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>2</sub> (hbah)]. ....	19
<b>Figura 18.</b> Estrutura do complexo [Ag(NO <sub>3</sub> )(H <sub>2</sub> O)(2-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-carbohidrazida)]. ....	20
<b>Figura 19.</b> Estrutura do composto [Cu(hid)(fen)(ACN)(ClO <sub>4</sub> )](ClO <sub>4</sub> ). ....	21
<b>Figura 20.</b> Série de complexos de Pt(II) com derivados do ácido benzóico hidrazida. ....	22
<b>Figura 21.</b> Estrutura dos compostos <i>cis</i> -[PtCl <sub>2</sub> (chcah) <sub>2</sub> ] <b>(1)</b> e <i>cis</i> -[PtCl <sub>2</sub> NH <sub>3</sub> (cpcah)] <b>(2)</b> . ....	23
<b>Figura 22.</b> Estrutura dos compostos <i>cis</i> -[PtCl <sub>2</sub> (4-NH) <sub>2</sub> ] <b>(1)</b> e <i>cis</i> -[PtI <sub>2</sub> (4-NH) <sub>2</sub> ] <b>(2)</b> . ....	23
<b>Figura 23.</b> Estrutura do complexo [Co(etil(2 <i>E</i> )-2-[2-(difenilfosfino)benzilideno]hidrazinocarboxilato) <sub>2</sub> ](BF <sub>4</sub> ). ....	24
<b>Figura 24.</b> Estruturas dos ligantes. ....	36
<b>Figura 25.</b> Estruturas dos complexos. ....	37
<b>Figura 26.</b> Curvas TG/DTA do complexo <b>XI</b> . ....	39
<b>Figura 27.</b> Espectro de massas para o complexo <b>II</b> . ....	41
<b>Figura 28.</b> Espectro de massas para o complexo <b>VI</b> . ....	41
<b>Figura 29.</b> Espectro no IV do ligante 4-MC e seus complexos na região entre 3400 e 2900 cm <sup>-1</sup> . ....	46
<b>Figura 30.</b> Espectro no IV do ligante BC e seus complexos na região entre 3350 e 3000 cm <sup>-1</sup> . ....	47

<b>Figura 31.</b> Espectro no IV (400-200 $\text{cm}^{-1}$ ; CsI) do complexo <b>II</b> , mostrando o $\nu_{\text{Pt-Cl}}$ . ...	48
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante BC em $\text{DMSO-}d_6$ . ....	50
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo <b>II</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....	50
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante 4-FH em $\text{DMSO-}d_6$ . ....	51
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo <b>III</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....	51
<b>Figura 36.</b> Estrutura otimizada da conformação cis do complexo <b>I</b> . ....	55
<b>Figura 37.</b> Estrutura otimizada da conformação cis do complexo <b>II</b> . ....	56
<b>Figura 38.</b> Estrutura otimizada da conformação cis do complexo <b>IV</b> . ....	56

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01.</b> Alguns exemplos de compostos metálicos com aplicações na clínica médica. .....	2
<b>Tabela 02.</b> Distribuição proporcional (%) das principais causas de morte no Brasil. ....	3
<b>Tabela 03.</b> Dados das análises de CHN dos complexos. ....	38
<b>Tabela 04.</b> Valores de condutividade molar para os complexos. ....	40
<b>Tabela 05.</b> Valores de $m/z$ teórico e experimental (ppm) e espécies majoritárias observadas para os complexos.....	42
<b>Tabela 06.</b> Principais bandas observadas para os ligantes e complexos na região do infravermelho.....	43
<b>Tabela 07.</b> Deslocamentos químicos ( $\delta$ , ppm) dos espectros de RMN $^1\text{H}$ dos ligantes e seus complexos em $\text{DMSO}-d_6$ .....	52
<b>Tabela 08.</b> Deslocamentos químicos ( $\delta$ , ppm) dos espectros de RMN de $^{195}\text{Pt}$ dos complexos em $\text{DMSO}-d_6$ .....	53
<b>Tabela 09.</b> Diferenças de energia ( $\Delta E$ )* dos complexos <i>cis-trans</i> em $\text{kcal.mol}^{-1}$ . ....	55
<b>Tabela 10.</b> Comprimentos e ângulos de ligação das conformações <i>cis</i> dos complexos <b>II</b> e <b>IV</b> (B3LYP/SDD). ....	57
<b>Tabela 11.</b> DFT/B3LYP otimizado dos comprimentos e ângulos de ligação dos complexo I. ....	58
<b>Tabela 12.</b> Valores de $\text{CI}_{50}$ para os ligantes livres, seus complexos correspondentes, cisplatina e carboplatina frente a células de leucemia mieloide crônica (células K562). .....	59

## ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACS = Sociedade Americana de Câncer

OMS = Organização Mundial de Saúde

SIM = Serviço de Informação sobre Mortalidade

AVC = Acidente Vascular Cerebral

DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

AIDS = Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ADN = Ácido Desoxirribonucleico

FDA = Administração de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos

DACH = diamino-ciclohexano

hbah = ácido 2-hidroxibenzóico hidrazida

CIM = Concentração inibitória mínima

CI<sub>50</sub> = concentração necessária para inibir 50% das células tumorais

fen = fenantrolina

hid = ácido 2-furóico hidrazida

2-FH = ácido 2-furóico hidrazida

chcah = ácido ciclohexilcarboxílico hidrazida

cpcah = ácido ciclopentilcarboxílico hidrazida

4-NH = ácido 4-nitrobenzóico hidrazida

$\Lambda_M$  = condutividade molar

HRESIMS = espectrometria de massas de alta resolução com ionização por electrospray

DFT = Teoria da Densidade Funcional

DMSO = dimetilsulfóxido

REMA = Resazurin Microtiter Assay

IV = infravermelho

RMN = Ressonância Magnética nuclear

TMS = tetrametilsilano

MeOH = metanol

4-MC = 4-metoxibenzil carbazato

BC = benzil carbazato

4-FH = ácido 4-fluorofenoxiacético hidrazida

3-MH = 3-metoxibenzil hidrazida

MM = massa molar

$\delta$  = deslocamento químico (ppm)

$\nu$  = número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )

EC = etil carbazato

TC = *terc*-butil carbazato

4-HH = 4-hidroxi hidrazida

DMF = dimetilformamida

ACN = acetonitrila

## SUMÁRIO

RESUMO .....	i
ABSTRACT .....	ii
LISTA DE FIGURAS .....	iii
LISTA DE TABELAS .....	vi
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS .....	vii
<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
1.1. Compostos inorgânicos na Química medicinal .....	1
1.2. Câncer .....	2
1.3. Compostos de platina e o tratamento do câncer.....	5
1.3.1. Cisplatina.....	6
1.3.2. Outros compostos de platina utilizados no tratamento do câncer .....	9
1.4. Ligantes.....	14
<b>2. Objetivos .....</b>	<b>25</b>
<b>3. Materiais e métodos instrumentais utilizados .....</b>	<b>26</b>
3.1. Reagentes .....	26
3.2. Equipamentos.....	26
3.3. Estudos biológicos .....	28
<b>4. Síntese dos complexos .....</b>	<b>30</b>
4.1. Síntese dos complexos com cloro: <i>cis</i> -[Pt(L) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ].....	30
4.2. Síntese dos complexos contendo iodo: <i>cis</i> -[Pt(L) <sub>2</sub> I <sub>2</sub> ] .....	32
<b>5. Resultados e discussões .....</b>	<b>35</b>
5.1. Análise elementar .....	38
5.2. Análise condutimétrica .....	39
5.3. Espectrometria de massas de alta resolução (HRESIMS) .....	40
5.4. Espectroscopia na região do infravermelho (IV) .....	42



5.5.	Ressonância Magnética Nuclear (RMN) .....	48
5.5.1.	RMN de $^1\text{H}$ .....	49
5.5.2.	RMN de $^{195}\text{Pt}$ .....	53
5.6.	Modelagem molecular .....	54
<b>6.</b>	<b>Avaliação preliminar da atividade biológica dos complexos.....</b>	<b>59</b>
6.1.	Atividade citotóxica .....	59
6.2.	Atividade antimicobacteriana .....	60
<b>7.</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>61</b>
<b>8.</b>	<b>Referências bibliográficas.....</b>	<b>62</b>
<b>9.</b>	<b>Anexos .....</b>	<b>82</b>

## 1. Introdução

### 1.1. Compostos inorgânicos na Química medicinal

Muitos processos biológicos, tais como a respiração, a fixação de nitrogênio, fotossíntese, transmissão nervosa, contração muscular, além de muitas reações metabólicas, dependem da presença de diferentes íons metálicos, como exemplo o Fe(II), íon metálico essencial no transporte, fixação e estocagem do oxigênio no organismo. Também é conhecido que muitos íons metálicos naturalmente não presentes no metabolismo ou encontrados em pequenas quantidades, podem ser utilizados no tratamento de várias patologias, como é o caso de alguns sais de lítio, como carbonatos, sulfatos e citratos, utilizados no tratamento de distúrbios psíquicos tais como transtorno bipolar e psicose maníaco-depressiva. [BENITE, MACHADO, BARREIRO, 2007; COHEN, 2007].

Atualmente, uma quantidade considerável de fármacos tem sua base na Química inorgânica, em especial complexos metálicos contendo ligantes orgânicos com grupos funcionais característicos. De fato, são muitos os compostos metálicos sintetizados que possuem aplicação na clínica médica. [BLOEMINK *et al.*, 1996; BENITE, MACHADO, BARREIRO, 2007]. Um exemplo bem conhecido é o *cis*-[(diaminodicloro)platina(II)], *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], ou simplesmente cisplatina. Este complexo, cuja atividade farmacológica foi descoberta em 1965 por Rosenberg e colaboradores, é um dos compostos mais utilizados no tratamento do câncer. Com a descoberta da atividade antitumoral da cisplatina, as pesquisas e desenvolvimento de fármacos empregando íons metálicos se intensificaram bastante e novos complexos foram surgindo ao longo dos anos, melhorando a qualidade de vida de pessoas acometidas por diversas enfermidades. [ROSENBERG *et al.*, 1965; SEKHON, GANDHI, 2006; SILVA *et al.*, 2011].

Na Tabela 01 podem ser observados vários exemplos de fármacos a base de metais e suas aplicações na Química médica.

**Tabela 01.** Alguns exemplos de compostos metálicos com aplicações na clínica médica.

<b>Fármacos a base de metais</b>	<b>Aplicação medicinal</b>
Complexos de platina	Agentes antitumorais
Complexos de ouro	Tratamento da artrite reumatoide
Nitroprussiato de ferro(II)	Tratamento da hipertensão
Carbonato de lítio	Ação antidepressiva
Sulfadiazina de prata	Previne e trata infecções em pacientes vítimas de queimaduras
Carbonato de lantânio	Controle da hiperfosfatemia em pacientes em diálise
Compostos de antimônio	Tratamento da leishmaniose
Compostos de bismuto	Erradicação do <i>Helicobacter pylori</i>
Complexos de gadolínio(III)	Agentes de contraste em ressonância magnética
Compostos de tecnécio-99m	Usados na obtenção de imagens cardiovasculares
Sulfato de bário	Agente contrastante em imagens do trato gastrointestinal

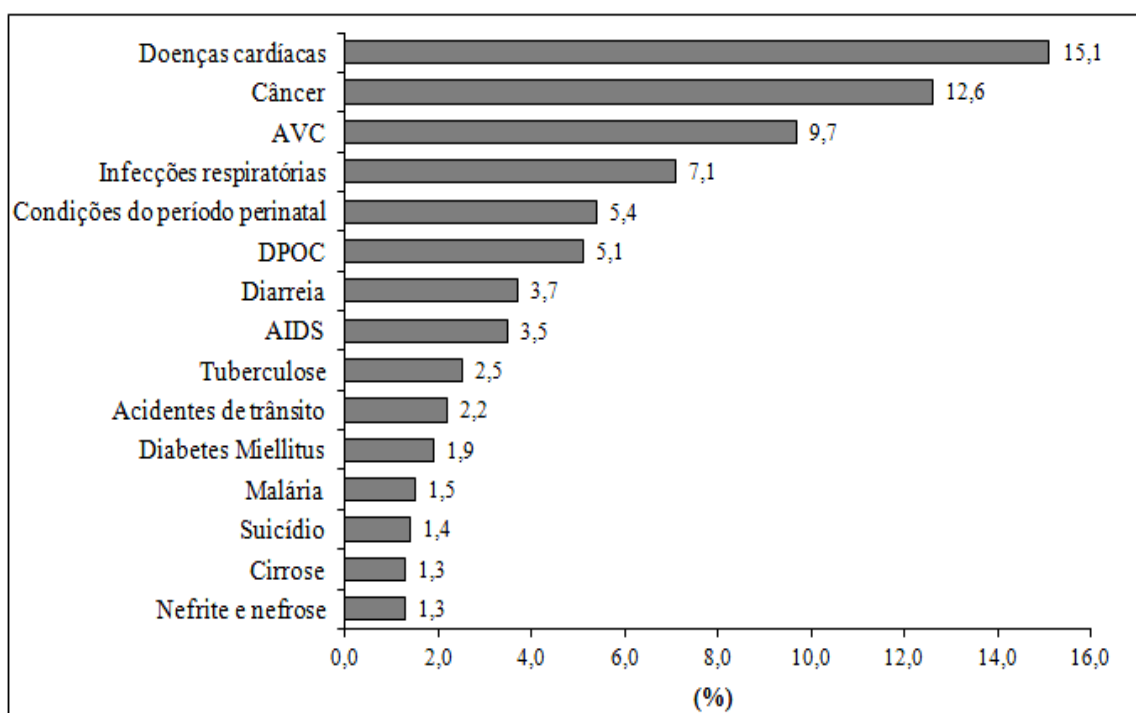
Além dos compostos citados, já bastante empregados nas práticas clínicas, há uma variedade de compostos de coordenação sendo investigados, entre os quais se destacam os de rutênio, gálio, cobre, cobalto, zinco, vanádio e paládio. [FARRELL, 2002; THOMPSON; ORVIG, 2003; FRICKER, 2007; RODRIGUES, RUGGIERO, GUERRA, 2009; ORVIG; ABRAMS, 1999; GAROUFIS, HADJIKAKOU, HADJILIADIS, 2009; BRUIJNINCX, SADLER, 2008; ZHANG, LIPPARD, 2003, SHEIKH, J. *et al.*, 2013, VAN ELDIK, 2007; FRICKER, 2006; DEMICHELI, FRÉZARD, 2005; HUANG, *et al.*, 2014; SHENG *et al.*, 2014; KAPDI, FAIRLAMB, 2014; BARRY, SADLER, 2014].

## **1.2.Câncer**

Câncer é o nome geral dado a um conjunto de mais de 100 doenças, que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que tendem a invadir os tecidos e órgãos. Estas células dividem-se rapidamente e podem espalhar-se para outras regiões do corpo por meio dos tecidos sanguíneo e linfático, gerando o fenômeno chamado de

metástase. Devido à velocidade e a forma descontrolada que as células cancerosas se dividem e multiplicam é comum o aparecimento de tumores ou neoplasias malignos. [INCA, 2013].

Segundo dados da Sociedade Americana de Câncer (ACS) e da Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer é a segunda causa de morte em todo o mundo (Figura 01) e a primeira causa de morte nos países de alta renda. Por exemplo, no Brasil, o câncer ocupa a segunda colocação no “ranking” de causas de óbito, precedido apenas pelas doenças cardiovasculares, como pode ser observado na Tabela 02. [ACS, 2011; OMS, 2012; SIM, 2010].



Fonte: ACS

**Figura 01.** Distribuição proporcional (%) das causas de morte no mundo.

**Tabela 02.** Distribuição proporcional (%) das principais causas de morte no Brasil.

Grupo de causas	Total
Doenças do aparelho circulatório	30,87
Neoplasias	16,93
Causas externas	13,55

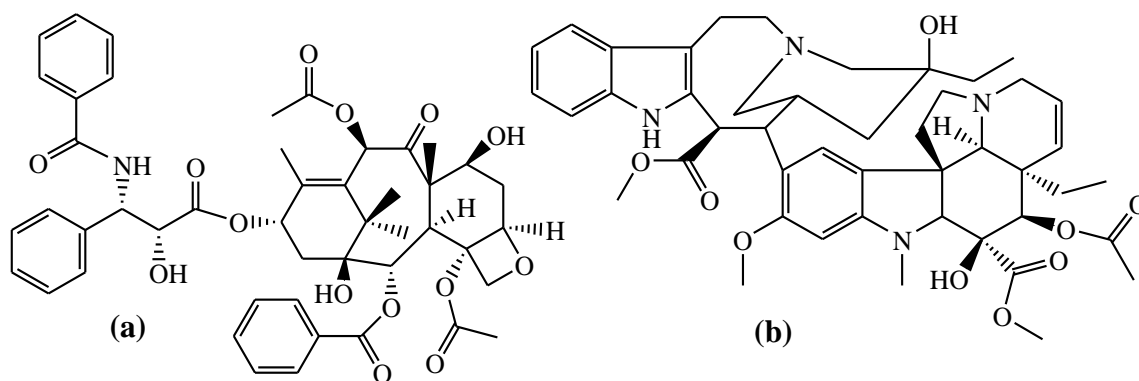
Doenças do aparelho respiratório	11,27
Doenças infecciosas e parasitárias	4,62
Afecções originadas no período perinatal	2,24
Demais causas	20,53
<b>Total</b>	<b>100,00</b>

Fonte: SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade)

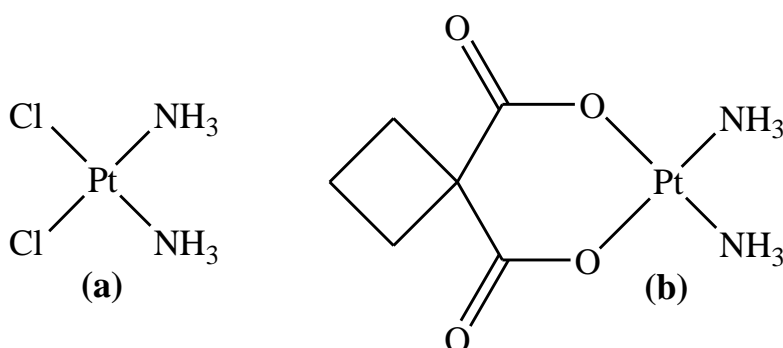
As principais formas de tratamento contra os diversos tipos de câncer são cirurgia, radioterapia, transplante de medula óssea, imunoterapia e quimioterapia, esta última também chamada em alguns casos específicos de hormonioterapia. Na medicina atual, na maioria dos casos de câncer, é necessário combinar mais de uma modalidade de tratamento, ainda assim, a quimioterapia é a mais empregada e estudada. [INCA, 2012; FONTES, CÉSAR, BERALDO, 2005].

Mais especificamente, a quimioterapia consiste no tratamento sistêmico do câncer utilizando um ou mais medicamentos denominados quimioterápicos ou antineoplásicos em intervalos regulares. Estes fármacos podem ser administrados por uso tópico e por via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intracranial e ao atingirem a corrente sanguínea são levados a todas as partes do corpo. Desta forma, são capazes de destruir as células doentes formadoras do tumor além de impedirem o surgimento de metástases. Na maioria das vezes, o tratamento do câncer através da quimioterapia é bastante eficaz, entretanto, são observados vários efeitos colaterais causados pelos quimioterápicos utilizados, tais como, dor, fadiga, falta de apetite, náuseas e vômitos, inchaço, problemas intestinais, depressão e outras reações, tais como sensação de queimação na veia ou placas avermelhadas na pele e urticária. [INCA, 2012; RODRIGUES, POLIDORI, 2012].

A quimioterapia do câncer utiliza-se tanto de compostos orgânicos, como o taxol e a vimblastina (Figura 02), quanto de complexos metálicos como a cisplatina e a carboplatina. (Figura 03) [HAMBLEY, 1997; WONG; GIANDOMENICO, 1999].



**Figura 02.** Compostos orgânicos utilizados no tratamento do câncer. (a) Taxol e (b) vinblastina.



**Figura 03.** Estruturas da (a) cisplatina e (b) carboplatina.

### 1.3. Compostos de platina e o tratamento do câncer

A inserção de compostos de platina como agentes quimioterápicos no tratamento do câncer foi um grande avanço na medicina, uma vez que, com a administração desses fármacos, a taxa de cura de diferentes tipos de câncer foi elevada. Como exemplo, o uso da cisplatina em tumores sólidos como os de testículos e de ovários fez com que a chance de cura alcançasse índices próximos a 90% caso sejam detectados no início. A cisplatina nos dias de hoje é empregada em aproximadamente 60% dos tratamentos quimioterápicos, sendo bastante eficaz no combate a diversos tipos de câncer, como o de pulmão, cabeça, estômago, esôfago, pescoço, linfomas, osteossarcoma, melanoma, mama e cervix. [HAMBLEY, 2001; RIOS; ANTUNES; BIANCHI, 2009; BENITE, MACHADO, BARREIRO, 2007].

### 1.3.1. Cisplatina

Sintetizada pela primeira vez em 1845 pelo químico italiano Michele Peyrone (1813-1883), a cisplatina teve sua atividade citotóxica descoberta ocasionalmente apenas em 1964 por Rosenberg e colaboradores. Com o intuito de investigar o crescimento de uma colônia de bactérias *Escherichia coli* na presença de um campo elétrico e utilizando eletrodos de platina num frasco adaptado, Rosenberg percebeu que ao passar corrente elétrica através da solução bacteriana, as bactérias presentes paravam de se multiplicar. Este fato foi atribuído primeiramente à corrente elétrica, mas rapidamente esta hipótese foi descartada e posteriormente foi verificado que a atividade antibacteriana estava associada com os compostos de platina liberados pelos eletrodos tais como  $(\text{NH}_4)_2[\text{PtCl}_6]$ ,  $(\text{NH}_4)[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_5]$ , *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$ , *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$  e  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]\text{Cl}$ , sendo a espécie mais ativa o complexo *cis*-diaminodicloroplatina(II) ou cisplatina. Com essa descoberta, a cisplatina tornou-se alvo de muitos estudos biológicos e em 1971 passou para a fase I de testes clínicos, sendo aprovada e utilizada como fármaco no tratamento do câncer de próstata apenas em 1978. [ROSENBERG *et al.*, 1969; ROSENBERG, VAN CAMP, 1970; ROSENBERG, 1973; ALDERDEN, HALL, HAMBLEY, 2006; GÓMEZ-RUIZ *et al.*, 2012].

#### 1.3.1.1. Mecanismo de ação da cisplatina

Devido a sua baixa solubilidade em água (2,53 mg/mL a 25°C), a cisplatina é administrada por via intravenosa e entra na célula por difusão passiva ou por transporte ativo. [GÓMEZ-RUIZ *et al.*, 2012; SZACHOWICZ-PETELSKA, B.; FIGASZEWSKI, Z.; LEWANDOWSKI, W., 2001]. Sua atividade antitumoral ocorre devido às suas interações com o ADN (ácido desoxirribonucleico), o que ocasiona a morte da célula cancerosa por apoptose (morte celular programada). [PEREIRA-MAIA, GARNIER-SUILLEROT, 2003].

Na corrente sanguínea, a elevada concentração de íons cloretos impede que as reações de substituição dos ligantes cloros da cisplatina por moléculas de água ocorram, mantendo a cisplatina em sua forma neutra. Dentro das células, a concentração de íons cloretos é baixa, o que permite que a cisplatina passe por sucessivas reações de hidrólise (Figura 04), liberando espécies mais reativas que irão se ligar ao ADN e induzir a morte

Fonte: Adaptado de [FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H., 2005].

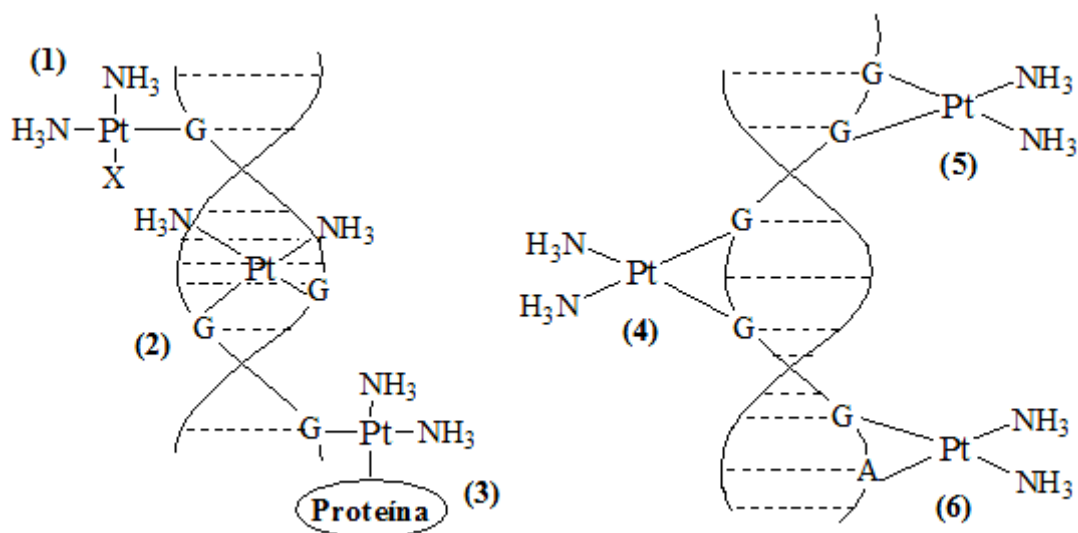
The diagram illustrates the transport of platinum complexes across the plasma membrane and their interaction with DNA. On the left, a vertical representation of the plasma membrane separates the extracellular space (top) from the cytoplasm (bottom). The extracellular space has a high chloride concentration,  $[Cl^-] = 100 \text{ mM}$ , while the cytoplasm has a lower concentration,  $[Cl^-] = 4 \text{ mM}$ . Two transport mechanisms are shown: 'Transporte ativo' (active transport) moving a platinum complex from the cytoplasm to the extracellular space, and 'Transporte passivo' (passive transport) moving a platinum complex from the extracellular space into the cytoplasm. The platinum complex in the extracellular space is shown as  $[PtCl_4]^{2-}$  (Pt coordinated to four Cl ligands). In the cytoplasm, the complex is shown as  $[PtCl_3(H_3N)]^-$  (Pt coordinated to three Cl ligands and one  $H_3N$  ligand). The cytoplasm is further divided by a dashed line representing the nuclear envelope into the 'Citoplasma' and 'Núcleo' (nucleus). In the nucleus, the platinum complex is shown as  $[PtCl_2(H_3N)_2]^+$  (Pt coordinated to two Cl ligands and two  $H_3N$  ligands). This complex then interacts with a DNA double helix, forming a platinum-DNA adduct where the Pt is coordinated to two NH<sub>3</sub> ligands and two DNA bases. A text box at the bottom right states: 'Aqua complexos de platina interagem com as bases do DNA resultando na ação citotóxica' (Aqua platinum complexes interact with the bases of DNA resulting in cytotoxic action).

**Figura 05.** Representação esquemática da entrada da cisplatina na célula.



### 1.3.1.2. Modos de interação da platina com o ADN.

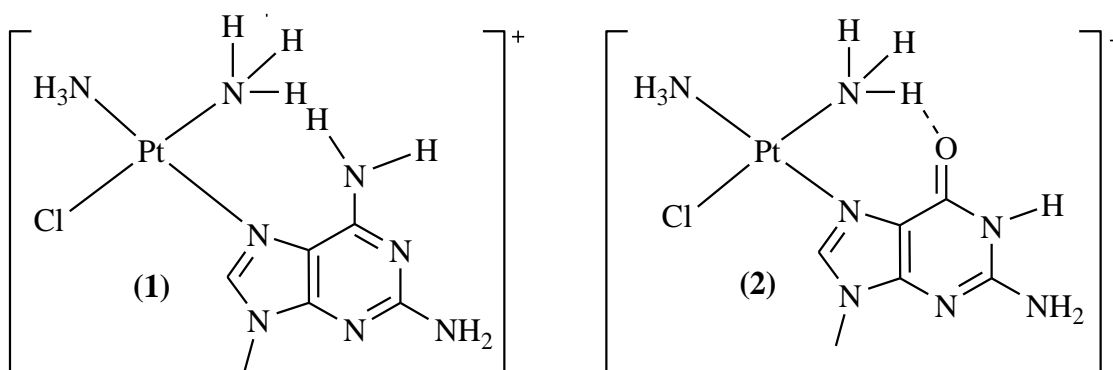
O ADN é constituído por duas fitas, cada uma composta por uma sequência de nucleotídeos, sendo estes constituídos por três diferentes tipos de moléculas: um açúcar, um grupo fosfato e uma base nitrogenada. As bases nitrogenadas podem ser púricas (guanina e adenina) ou pirimídicas (citosina e timina). [PÉREZ, 1998]. As espécies hidrolisadas ligam-se ao ADN de diferentes formas, formando adutos monofuncionais e bifuncionais, onde a platina(II) se liga ao ADN em uma ou duas posições, respectivamente. Estas ligações podem ocorrer em uma única fita (ligação intrafita) ou em fitas diferentes (ligação interfita) e ocorrem preferencialmente através dos átomos de nitrogênio de guanina ou adenina. Em sua maioria, os principais adutos formados pela cisplatina-ADN são originados da ligação da platina(II) a duas bases nitrogenadas adjacentes (ligação 1,2-intrafita) e podem ser observados como os adutos (5) e (6) mostrados na Figura 06. [JAMIESON, LIPPARD, 1999].



**Figura 06.** Representação dos modos de interação da platina com o ADN. (1) e (3) ligação da Pt(II) com uma fita do ADN; (2) ligação 1,2-interfitas; (4) ligação 1,3 intrafita e (5) e (6) ligação 1,2 intrafita.

As ligações entre a platina e a guanina são estabilizadas por ligações de hidrogênio entre o oxigênio presente na base nitrogenada e o grupo amina ( $\text{NH}_3$ ) da cisplatina e por isso são favorecidas em relação às ligações com a adenina, onde não são formadas ligações de hidrogênio (Figura 07). [GOWDA *et al.*, 2014]. Estudos indicam que o aduto (5) é o mais estável, não só pelas ligações de hidrogênio formadas entre a

cisplatina e a guanina, mas também devido à alta basicidade dos nitrogênios N<sub>7</sub> da base, pelos quais esta se liga à platina. Desta forma, a ligação 1,2-intrafita G-G, representada pelo aduto (5), é a maior responsável pela atividade antitumoral da cisplatina, pois distorce a estrutura do ADN mais efetivamente, provocando lesões mais difíceis de serem reparadas [GREEN, GARDEN, ORTON, 1992; ALBERTO, BUTERA, RUSSO, 2011].



Fonte: Adaptado de [FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H., 2005].

**Figura 07.** Interação entre Pt(II) e as bases adenina (1) e guanina (2).

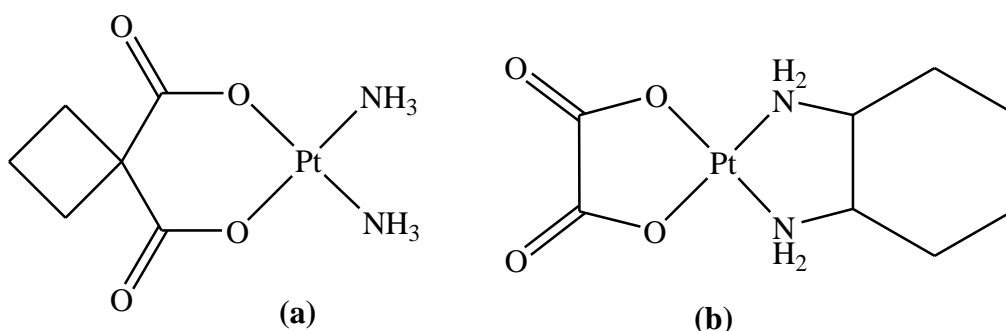
Apesar do elevado sucesso na aplicação da cisplatina no tratamento de diversos tipos de câncer, sua baixa solubilidade em água somada à resistência celular (intrínseca ou adquirida) e seus diversos efeitos colaterais, tais como nefrotoxicidade (redução e perda da função renal), ototoxicidade (problemas de audição), neurotoxicidade (danos no sistema nervoso), mielossupressão (diminuição na atividade da medula óssea), aumento da pressão sanguínea, toxicidade gastrointestinal, queda de cabelo, entre outros, impedem seu uso pleno. [APPLETON *et al.*, 1989; VAN DER VEER, REEDIJK, 1988; BARNARD, CLEARE, HYDES, 1986; PASINI, ZUNINO, 1987; NEVES, VARGAS, 2011; WHEATE *et al.*, 2010].

### 1.3.2. Outros compostos de platina utilizados no tratamento do câncer

Considerando os efeitos indesejáveis na administração da cisplatina e a busca por uma melhor qualidade de vida para os pacientes portadores do câncer, muitas pesquisas são realizadas em todo o mundo com o intuito de obter novos fármacos a base

de metais que apresentem maior eficácia, maior solubilidade em água, maior seletividade em relação às células tumorais, além de menor toxicidade e que também sejam ativos perante as células resistentes à cisplatina. [DINSMORE, BELL, 2003].

Desde a descoberta de Rosenberg até os dias atuais, vários complexos de platina foram sintetizados e alguns destes tiveram sua eficácia comprovada e apresentaram menores efeitos colaterais, podendo ser administrados em doses maiores, porém com menor atividade e espectro de ação que a cisplatina. Dentre eles se destacam a carboplatina e a oxaliplatina, fármacos já aprovados pela FDA (Food And Drug Administration) e comercializados mundialmente. (Figura 08). [WHEATE, *et al.*, 2010].

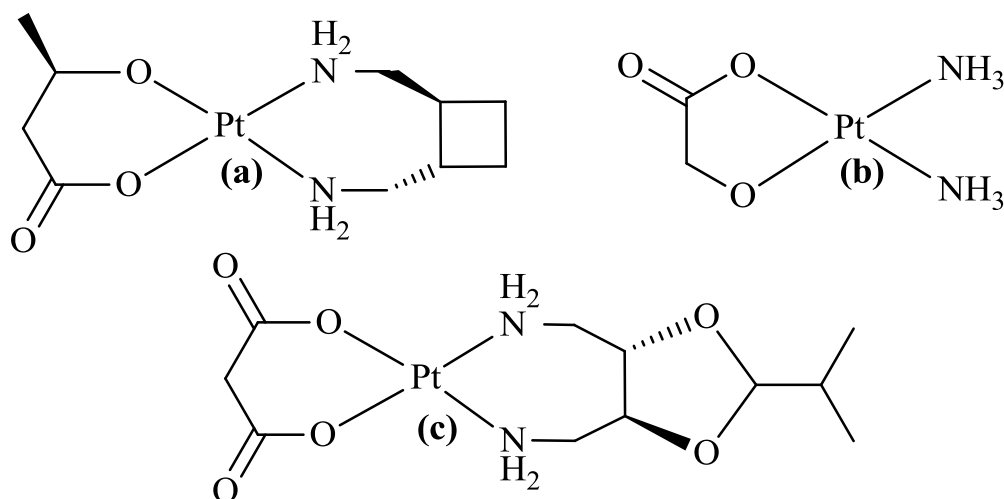


**Figura 08.** Estrutura da carboplatina (a) e da oxaliplatina (b).

A carboplatina e a oxaliplatina possuem grupos abandonadores 1,1-ciclobutanodicarboxilato e etanodioato (oxalato), respectivamente, no lugar dos ligantes abandonadores cloro. Estes ligantes contribuem para um aumento da solubilidade, redução dos efeitos colaterais e toxicidade desses fármacos, uma vez que, por serem menos lábeis que o cloro, não se acumulam em grandes quantidades no plasma. Apesar de poder ser administrada em maiores quantidades que a cisplatina, a resistência celular ainda permanece na carboplatina, pois as espécies ativas que interagem com o ADN ainda são as mesmas, além de possuir menor espectro de atividade. A oxaliplatina também apresenta o ligante diamino-ciclohexano (DACH) no lugar dos grupos NH<sub>3</sub> e, portanto, não forma as mesmas espécies ativas que a cisplatina no organismo; e devido a esse comportamento é eficaz contra algumas linhagens de células resistentes à cisplatina, pois formam adutos com o ADN que não são reconhecidos pelos sistemas de

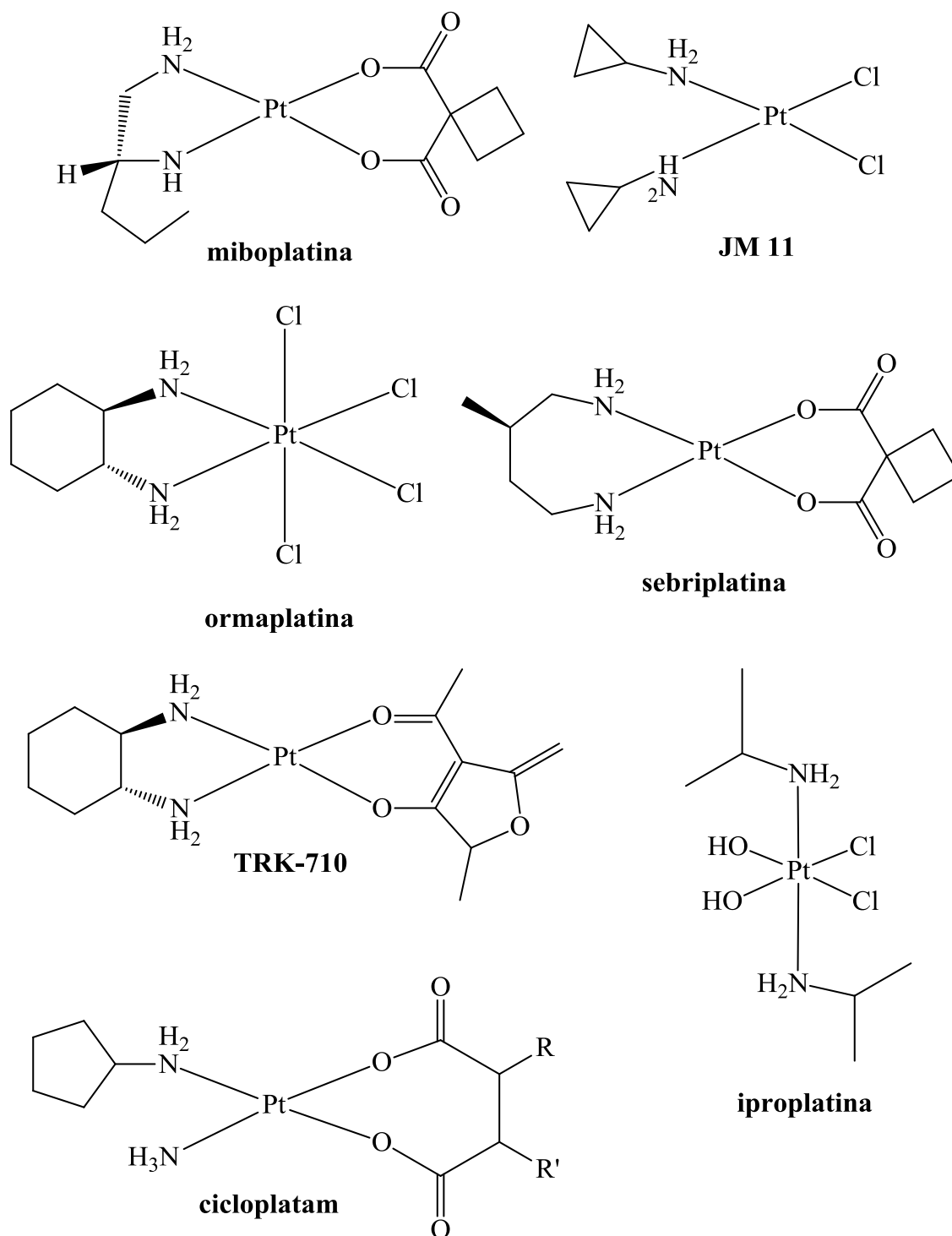
reparo. [WHEATE *et al.*, 2010]. Atualmente, a carboplatina é administrada principalmente no tratamento do câncer de ovários e do câncer das glândulas salivares, em combinação com outros fármacos. [LAGHA *et al.*, 2012; PASETTO *et al.*, 2006]. Já a oxaliplatina é largamente utilizada juntamente a outros fármacos no tratamento de câncer colorretal metastático. [NEVES, VARGAS, 2011; FICHTINGER-SCHEPMAN *et al.*, 1985; LEGENDRE *et al.*, 2000].

Outros fármacos à base de platina já são utilizados na clínica médica, como a lobaplatina, nedaplatina e da heptaplatina, entretanto, a comercialização destes fármacos é restrita a apenas alguns poucos países [ALBERTO, BUTERA, RUSSO, 2011]. (Figura 09).



**Figura 09.** Outros compostos de platina utilizados atualmente na clínica médica. (a) lobaplatina; (b) nedaplatina e (c) heptaplatina.

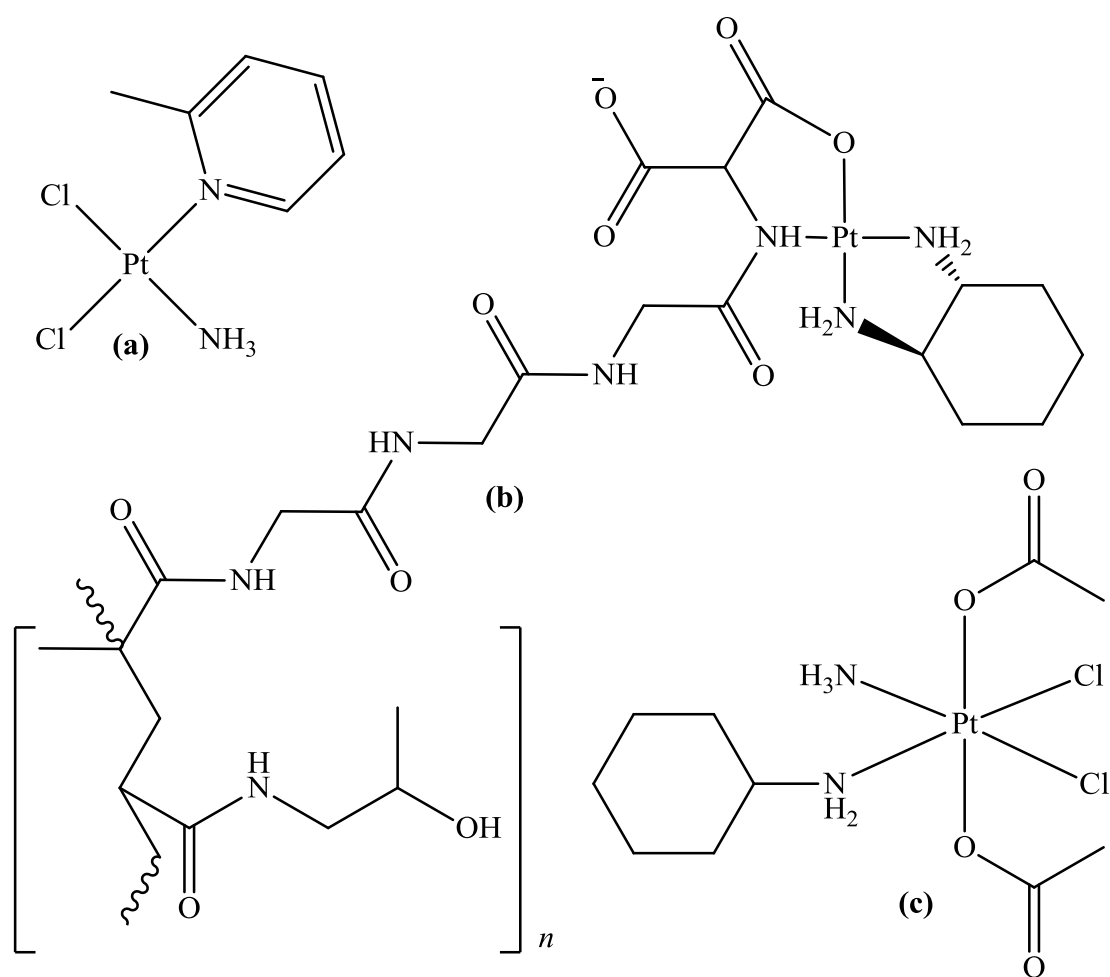
Muitos outros complexos de platina sintetizados tiveram sua atividade antitumoral investigada, entretanto, apenas alguns chegaram à fase I de testes clínicos e uma quantidade menor ainda teve seus testes aprofundados. Na Figura 10 são mostrados alguns dos compostos que chegaram à fase de testes clínicos em humanos, mas que não foram aprovados devido a efeitos colaterais graves, falta de atividade ou por razões econômicas. [WHEATE *et al.*, 2010].



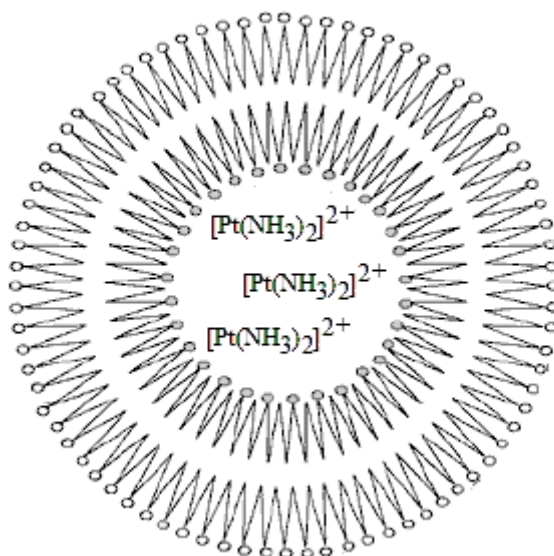
**Figura 10.** Compostos de platina que chegaram à fase de testes clínicos, mas devido a efeitos colaterais graves, falta de atividade ou por razões econômicas não foram aprovados.

Quanto aos fármacos à base de platina em pleno desenvolvimento, quatro compostos se destacam por serem drogas bastante promissoras. (Figuras 11 e 12).

A satraplatina e a picoplatina ganham atenção especial devido a sua eficácia em ensaios de fase III e por serem ativas quando administradas por via oral. A picoplatina se destaca por não apresentar efeitos colaterais comuns aos outros fármacos de platina, além de apresentar boa atividade citotóxica e ser eficaz em células resistentes à cisplatina. Com a platina no estado de oxidação (IV), a satraplatina (c) faz parte de uma classe de fármacos de grande interesse, pois são mais inertes que os compostos de Pt(II), o que permite que resistam à acidez do estômago e possam ser administrados oralmente. [FONTES, *et al.*, 1997]. Os fármacos Lipoplatina<sup>TM</sup> e o ProLindac<sup>TM</sup> possuem ligantes poliméricos em suas estruturas. Mais especificamente, a Lipoplatina<sup>TM</sup> é uma formulação constituída de um lipossoma cujo interior aquoso contém cisplatina. Desta forma é bastante promissora devido a sua capacidade de transportar o fármaco até um alvo específico. [SILVA, VARGAS, 2012; WHEATE *et al.*, 2010; BOULIKAS, 2004].



**Figura 11.** Estrutura dos compostos: (a) picoplatina, (b) ProLindac<sup>TM</sup> e (c) satraplatina.



Fonte: Adaptado de [BOULIKAS, 2004].

**Figura 12.** Representação da estrutura de um lipossoma contendo complexos de Pt(II) em seu interior, Lipoplatina<sup>TM</sup>.

#### 1.4. Ligantes

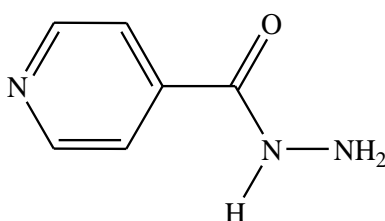
Complexos de platina, em geral, apresentam ligantes abandonadores (aqueles que são substituídos no organismo por moléculas de água ou biomoléculas formando espécies ativas), sendo os haletos ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$  e  $\text{I}^-$ ) e carboxilatos ( $\text{R-COO}^-$ ) os mais comuns, e ligantes não abandonadores como, por exemplo, aminas e derivados, que acompanham o complexo até o interior da célula onde o mesmo interage com o ADN exercendo seu efeito citotóxico. [GUERRA, W.; SILVA, H.; ALMEIDA, M. V; FONTES, A. P. S., 2007]. A alteração destes grupos coordenados ao metal pode modificar a atividade biológica dos complexos e também pode resultar numa diminuição da toxicidade dos mesmos. [BARNARD, 1989; QU, *et al.*, 2000]. Sabe-se que ligantes abandonadores fortemente coordenados ao metal como grupos  $\text{NO}_2^-$  ou  $\text{SCN}^-$  são inativos e ligantes muito lábeis como  $\text{NO}_3^-$  são muito reativos gerando alta toxicidade e pouca atividade antitumoral. [BLOEMINK, *et al.*, 1996]. Portanto, a escolha tanto dos ligantes abandonadores, quanto dos ligantes não abandonadores é fator determinante para a obtenção de um complexo biologicamente ativo.

[JAMIESON, LIPPARD, 1999; FONTES, ALMEIDA, NADER, 1997; BARNARD, 1989; FARREL, ALMEIDA, SKOV, 1988; FARREL, *et al.*, 1995].

#### 1.4.1. Hidrazidas e carbazatos

Hidrazidas ( $R-CO-NH-NH_2$ ) e compostos correlatos são de grande interesse no que se refere ao desenvolvimento de novos fármacos devido a sua vasta gama de propriedades biológicas, tais como a atividade antibacteriana, antimicobacteriana, antifúngica, antitumoral, antiviral, antioxidante, diurética, anticonvulsante, analgésica e anti-inflamatória, entre outras. [ROLLAS, KÜÇÜKGÜZEL, 2007; NARANG, NARASIMHAN, SHARMA, 2012].

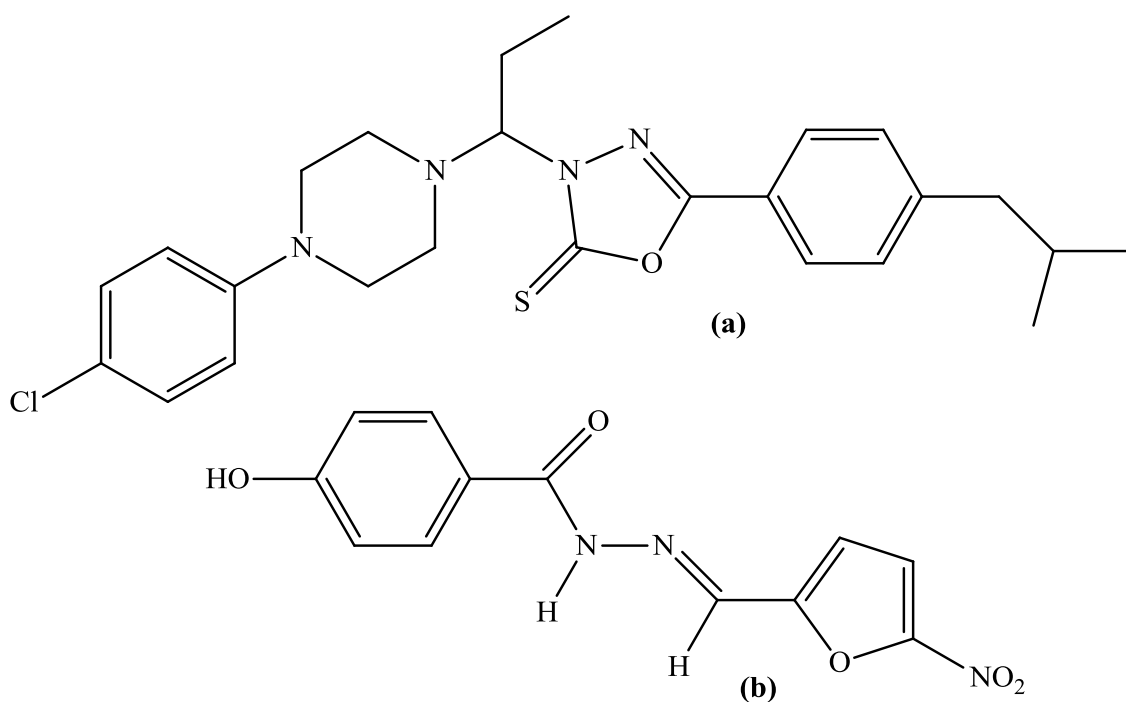
Dentre as hidrazidas destacam-se as que possuem atividade antimicobacteriana, administradas no tratamento da tuberculose. A hidrazida do ácido isonicotínico ou isoniazida (Figura 13), por exemplo, apresenta elevada atividade antimicobacteriana *in vivo* frente à *Mycobacterium Tuberculosis* H37Rv e é o fármaco mais utilizado contra a tuberculose. [CASTELO FILHO, *et al.*, 2004; KAYMAKÇIOĞLU, *et al.*, 2006; DALCOLMO, M. P.; NORONHA DE ANDRADE, M. K.; PICON, P. D., 2007].



**Figura 13.** Estrutura da Isoniazida.

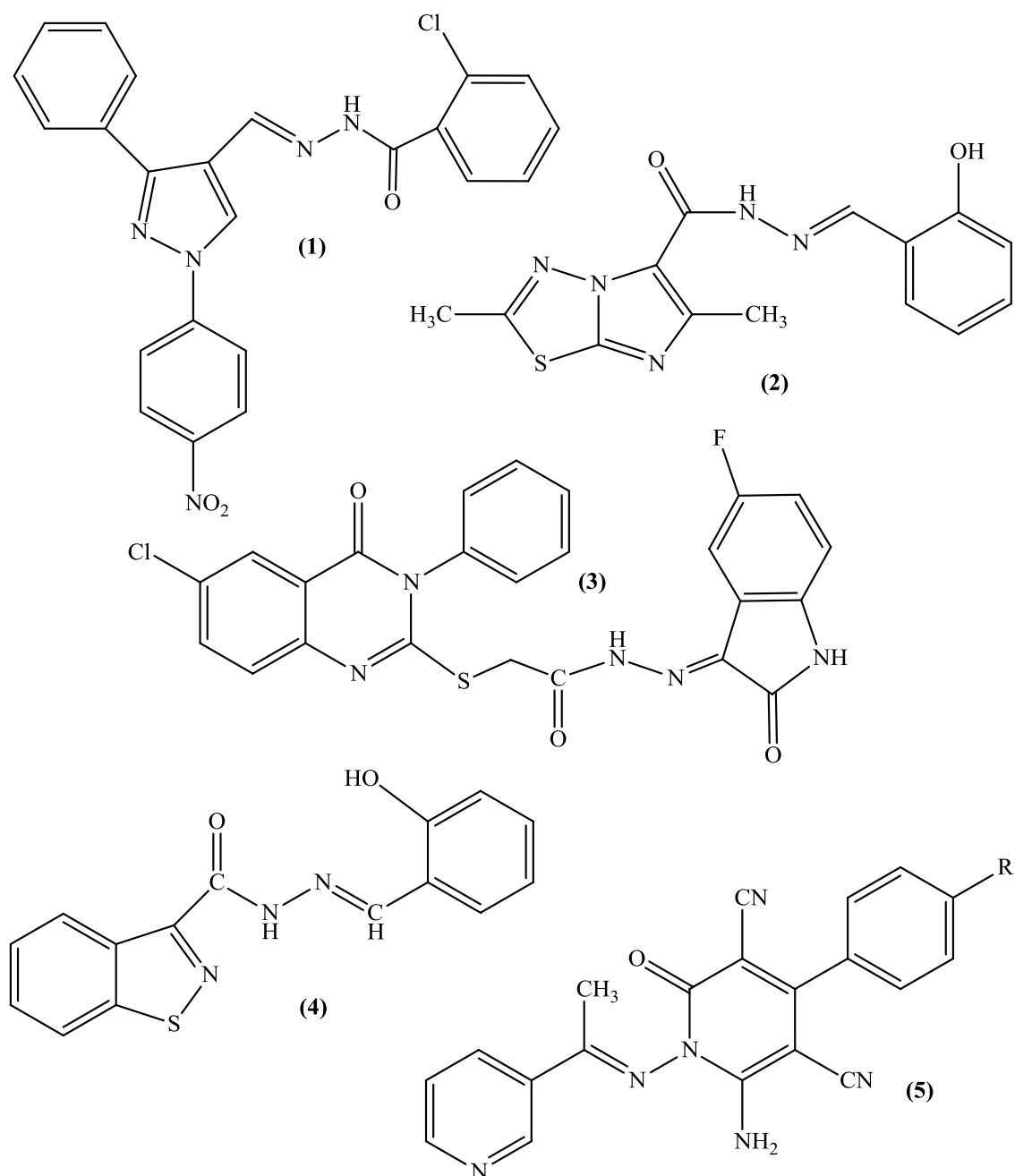
Outras hidrazidas apresentam propriedades biológicas atestadas (Figura 14), como é o caso da hidrazida derivada do ibuprofeno e do ácido 4-metiltiofenil acético hidrazida (a), que apresenta atividade anti-inflamatória e da nifuroxazida (b) que é utilizada como antisséptico intestinal e cujos derivados possuem atividade antibacteriana frente à bactéria *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, além de possuírem atividade antifúngica e antimicobacteriana. [MANJUNATHA, *et al.*, 2010; ROLLAS, GÜLLERMAN, ERDENİZ, 2002; KÜÇÜKGÜZEL, *et al.*, 1999; KÜÇÜKGÜZEL, *et al.*, 2002; TAVARES, *et al.*, 1999].





**Figura 14.** (a) Hidrazida derivada da condensação do ibuprofeno e do ácido 4-metiltiofenilacético hidrazida e (b) nifuroxazida.

Quanto ao tratamento do câncer, uma grande quantidade de hidrazidas possui atividade antitumoral, porém nenhuma é utilizada para o tratamento do câncer. [ROLLAS, KÜÇÜKGÜZEL, 2007]. Na Figura 15 são mostradas cinco hidrazidas que possuem boa atividade citotóxica frente a diferentes linhagens de células tumorais. A (2, 6-dimetil-*N*-(2-hidroxifenilmetilideno)imidazol[2, 1 - *b*][1, 3, 4]tiodiazol-5-carbohidrazida, como exemplo, apresenta citotoxicidade elevada frente a células de câncer de ovário e a 3-[[[(6-cloro-3-fenil-4(3*H*)-quinazolinona-2-il)mercaptoacetil]hidrazona]-5-fluoro-1*H*-2-indolinona é ativa contra células de câncer renal. [ABADI, EISSA, HASSAN, 2003; TERZIOGLU, GÜRSOY A., 2003; GÜRSOY A., KARALI, 2003; VICINI, *et al.*, 2006; GÜRSOY E., GÜZELDEMIRCI-ULUSOY, 2007].

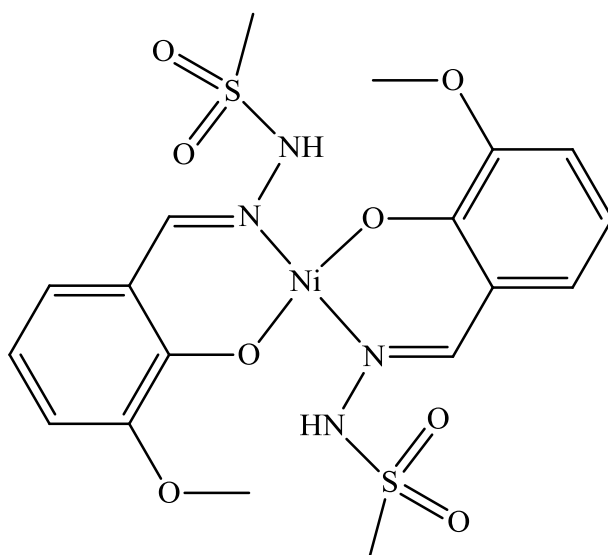


**Figura 15.** Algumas hidrazidas que apresentam atividade citotóxica: **(1)** N'-(1-{1-[4-nitrofenil-3-fenil-1*H*-pirazo-4-il} metileno)-2-clorobenzohidrazida, **(2)** (2,6-Dimetil-N'-(2-hidroxifenilmetilideno)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiodiazol-5-carbohidrazida, **(3)** 3-[(6-cloro-3-fenil-4(3*H*)-quinazolinona-2-il)mercaptoacetil]hidrazona]-5-fluoro-1*H*-2-indoliona **(4)** 2-hidroxibenzo[*d*]isotiazol hidrazona e **(5)** 6-Amino-4-aril-2-oxo-1-(1-pirid-3-ilamino)-1,2-dihidropiridina-3,5-dicarbo-nitrila.

#### 1.4.2. Complexos metálicos contendo hidrazidas e derivados

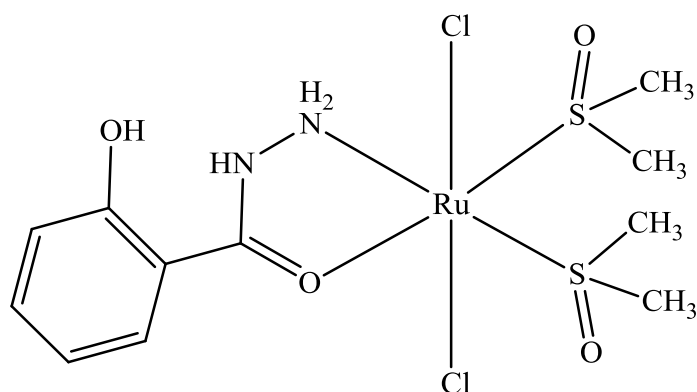
Hidrazidas ( $R-CO-NH-NH_2$ ) possuem átomos doadores de elétrons, como nitrogênio e oxigênio, e podem formar complexos com uma variedade de metais de transição, por isso, são utilizadas na química de coordenação há muito tempo. [MARTINEZ, *et al.*, 1988; EBD ELWAHED, *et al.*, 1992; FONTES, *et al.*, 2004]. Além disso, estudos indicam que a formação de complexos metálicos desempenha um papel importante no aumento de sua atividade biológica, uma vez que complexos contendo hidrazidas são mais ativos quando comparados aos ligantes livres, provavelmente devido a um maior caráter lipofílico, proporcionando maior facilidade de permeação através da camada lipídica de micro-organismos [COHEN, 2007; COHAN, SHERAZI, PRAVEEN, 1998]. Desta forma, muitos complexos metálicos contendo hidrazidas têm sido sintetizados e alguns são avaliados como potenciais agentes farmacológicos. [MAHALINGAM, *et al.*, 2009; NARANG, SINGH, 1993; DODOFF, *et al.*, 1994; DODOFF, GRANHAROV, SPASSOVSKA, 1995; GUERRA, *et al.*, 2013].

Nas Figuras 16 – 23 podem ser observados complexos metálicos contendo hidrazidas que apresentam algum tipo de atividade biológica. Como exemplo, complexos do tipo  $[Ni(L)_2]$ , onde L são derivados de metanosulfonil hidrazonas, foram testados e apresentaram boa atividade antimicrobiana contra diferentes tipos de bactérias. Um que merece destaque é o complexo  $[Ni(ovanmsh)_2]$  (Figura 16), que foi mais ativo que o ligante livre e que o antibiótico sulfisoxazol, apresentando moderada atividade para a *Pseudomona aeruginosa* ATCC 27853, bactéria que infecta principalmente pacientes cujo sistema imunológico está debilitado, como é o caso de pacientes em tratamento hospitalar. [ÜMMÜHAN, *et al.*, 2013; CDC, 2014].



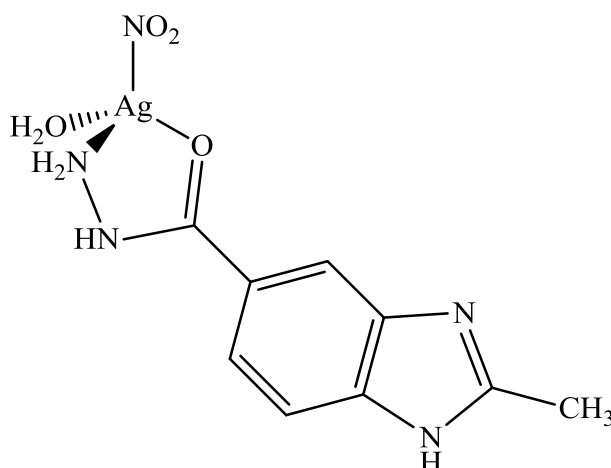
**Figura 16.** Estrutura do complexo  $[\text{Ni}(\text{ovanmsh})_2]$ .

Por sua vez o composto de Ru(II), Figura 17, que contém o ácido 2-hidroxibenzóico hidrazida (hbah), apresentou boa atividade antibacteriana ao ser testado contra cinco tipos de bactérias: *Escherichia coli*, *Shigella sonney*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Klebsiella pneumoniae*. Para todas as linhagens testadas, os valores de CIM (Concentração Inibitória Mínima) encontrados foram próximos de  $50 \mu\text{g mL}^{-1}$  e foram menores que os valores observados para o ligante livre correspondente. [MAHALINGAM, *et al.*, 2009].

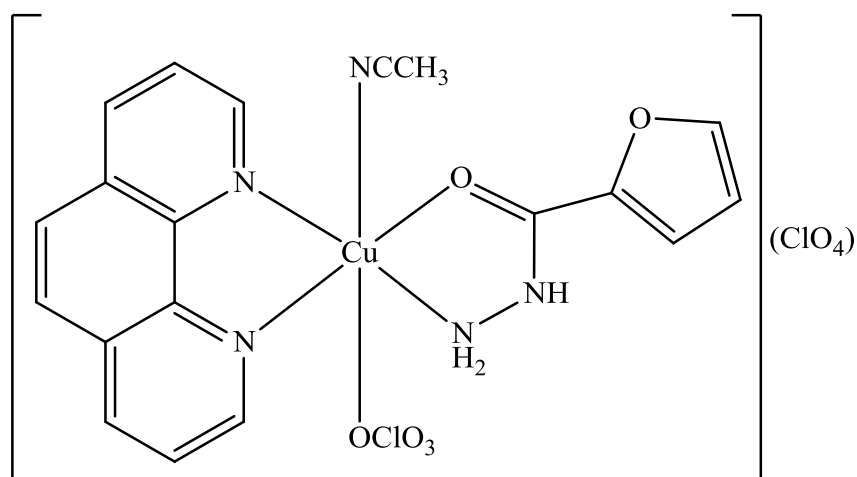


**Figura 17.** Estrutura do complexo  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_2(\text{hbah})]$ .

Em relação aos complexos que apresentaram atividade citotóxica, foco deste trabalho, o composto  $[\text{Ag}(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})(2\text{-metil-1H-benzimidazol-5-carbohidrazida})]$ , Figura 18, se destaca por sua elevada citotoxicidade contra as linhagens celulares A549 e MCF7, de câncer de pulmão e de mama humanos, respectivamente. Este complexo apresentou valores de  $\text{CI}_{50}$  (concentração necessária para inibir o crescimento celular em 50%) por volta de  $2,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ . Uma vez que o ligante livre não se mostrou ativo ( $\text{CI}_{50} > 100 \mu\text{mol L}^{-1}$ ), pode-se inferir que a complexação aumentou potencialmente a citotoxicidade do mesmo. [GALAL, *et al.*, 2009]. Outro exemplo interessante abé o composto  $[\text{Cu}(\text{hid})(\text{fen})(\text{ACN})(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)$ , um complexo ternário de cobre(II) contendo a hidrazida do ácido 2-furóico (Figura 19), mostrou-se ativo ao ser estudado em uma linhagem de células de leucemia. Complexos desse tipo são capazes de entrar nas células e inibir o crescimento celular de um modo dependente da concentração, com atividade mais elevada que os respectivos ligantes livres. [SILVA, *et al.*, 2014].

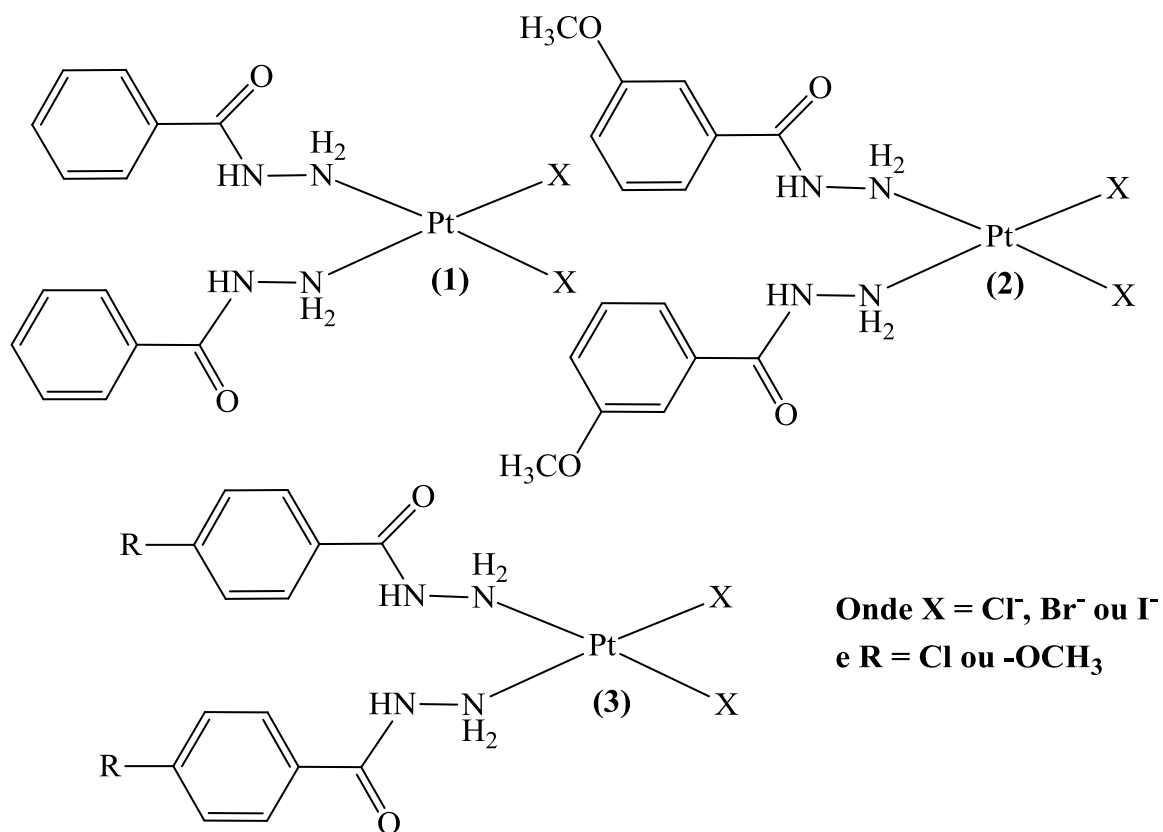


**Figura 18.** Estrutura do complexo  $[\text{Ag}(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})(2\text{-metil-1H-benzimidazol-5-carbohidrazida})]$ .



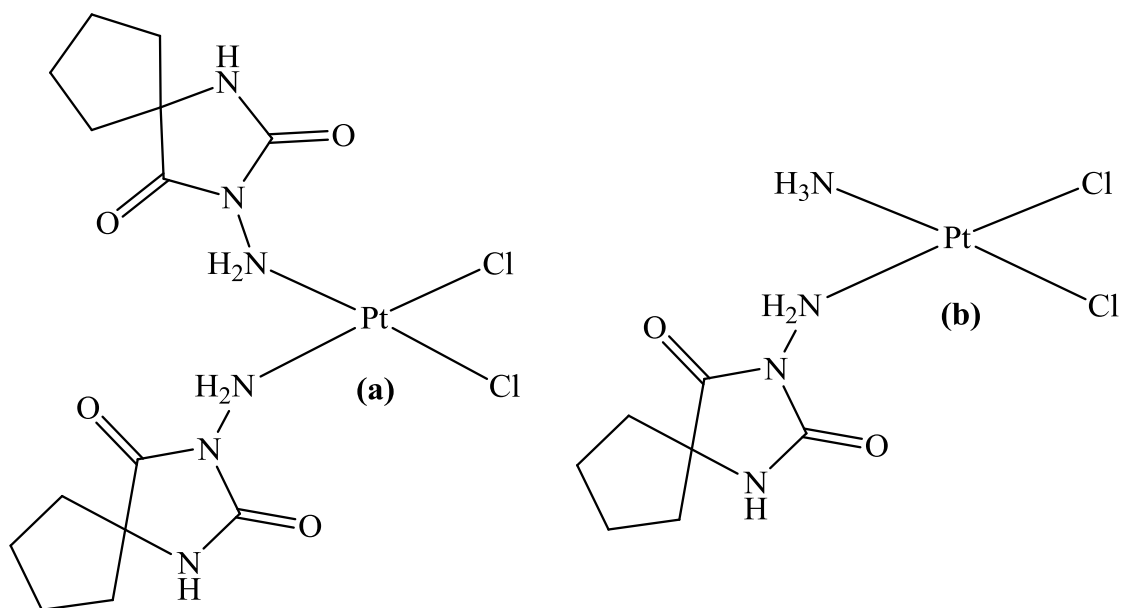
**Figura 19.** Estrutura do composto  $[\text{Cu}(\text{hid})(\text{fen})(\text{ACN})(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)$ .

Em especial, complexos de platina(II) com hidrazidas são considerados potenciais agentes antitumorais. Por exemplo, complexos de platina(II) derivados do ácido benzóico (Figura 20) demonstraram um forte efeito inibidor do crescimento de células de leucemia *in vitro*, não verificado para os ligantes livres. [DODOFF, *et al.*, 1994; DODOFF, GRANHAROV, SPASSOVSKA, 1995].



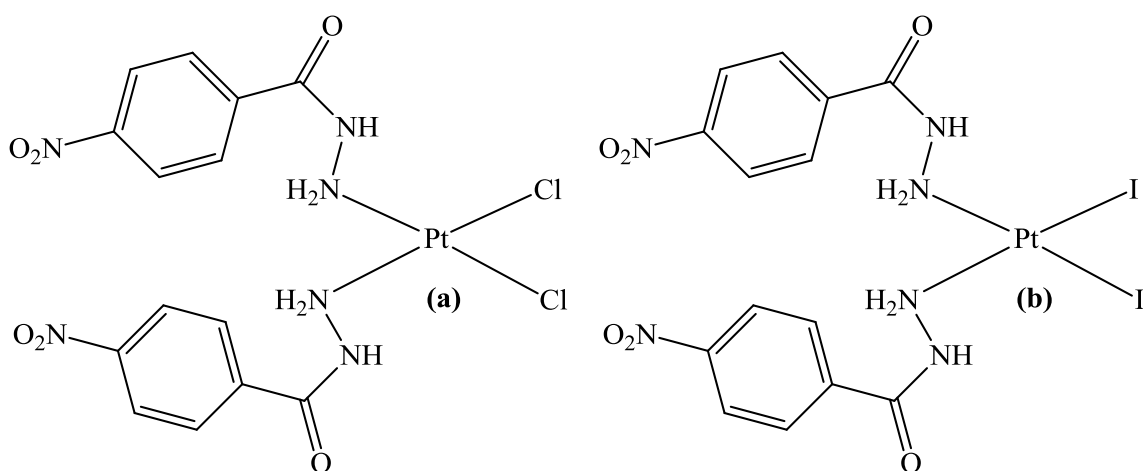
**Figura 20.** Série de complexos de Pt(II) com derivados do ácido benzóico hidrazida.

Uma classe de complexos de Pt(II) coordenados à hidrazidas, do tipo *cis*-[PtX<sub>2</sub>(L)<sub>2</sub>] e *cis*-[PtX<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>(L)], em que X = Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> ou I<sup>-</sup> e L = ácido ciclohexilcarboxilicohidrazida (chcah) e ácido ciclopentilcarboxílicohidrazida (cpcah) foi relatada como tendo boa atividade antitumoral frente a células de leucemia e células de câncer de ovários e pulmão *in vitro* e *in vivo*. (Figura 21). [KUSHEV, *et al.*, 1999; KUSHEV *et al.*, 1997; KUSHEV, SPASSOVSKA, 2002; KUSHEV, *et al.*, 2003].



**Figura 21.** Estrutura dos compostos *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(chcah)<sub>2</sub>] (**1**) e *cis*-[PtCl<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>(cpcah)] (**2**).

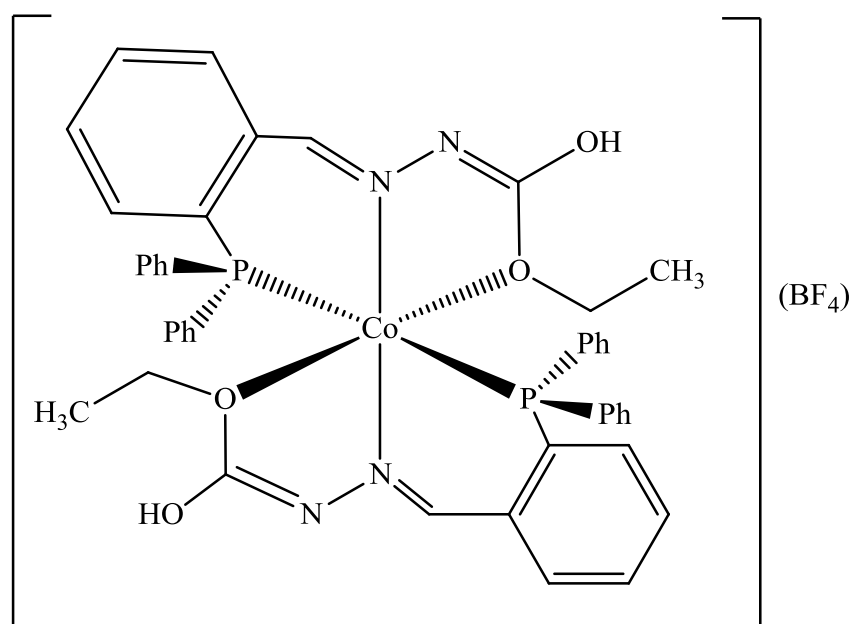
Ressalta-se também que em trabalhos anteriores de nosso grupo de pesquisa foi mostrado que complexos de platina(II) do tipo *cis*-[PtX<sub>2</sub>(L)<sub>2</sub>], em que L = 4-nitrobenzóico hidrazida (4-NH), onde X = Cl<sup>-</sup> ou I<sup>-</sup> (Figura 22), exibiram excelente capacidade em inibir o crescimento de células de leucemia *in vitro*. Por exemplo, o composto *cis*-[PtI<sub>2</sub>(4-NH)<sub>2</sub>] (**b**) apresentou um valor de CI<sub>50</sub> frente a células k562 correspondente a 0,96 μmol L<sup>-1</sup>, valor esse que pode ser comparado ao encontrado para a cisplatina (CI<sub>50</sub> = 1,2 μmol L<sup>-1</sup>), além de ser aproximadamente 10 vezes mais ativo que a carboplatina *in vitro* (CI<sub>50</sub> = 10,0 μmol L<sup>-1</sup>). [GUERRA, *et al.*, 2013].



**Figura 22.** Estrutura dos compostos *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(4-NH)<sub>2</sub>] (**1**) e *cis*-[PtI<sub>2</sub>(4-NH)<sub>2</sub>] (**2**).



Quanto aos compostos metálicos contendo carbazatos ( $R-O-CO-NH-NH_2$ ), surpreendentemente, seus estudos parecem ser escassos. No entanto, um complexo de cobalto(III) contendo um derivado da condensação do 2-(difenilfosfino)benzaldeído e o etil carbazato foi sintetizado por Milenković *et al.* (Figura 23). O complexo apresentou uma atividade citotóxica muito elevada e se mostrou aproximadamente duas vezes mais ativo que a cisplatina em células tumorais de colo do útero (HeLa) e melanoma (FemX), e quase três vezes mais ativo ao ser testado em uma linhagem de células tumorais de câncer colorretal (LS-174). [MILENKOVÍČ, *et al.*, 2012].



**Figura 23.** Estrutura do complexo  $[Co(etil(2E)-2-[2-(difenilfosfino)benzilideno] hidrazinocarboxilato)_2](BF_4)$ .

Tendo em vista a utilização de complexos de platina como agentes quimioterápicos e as propriedades biológicas de hidrazidas, carbazatos e seus complexos metálicos, este trabalho se mostra bastante interessante no que diz respeito à síntese, caracterização e avaliação da atividade citotóxica e antimicobacteriana de novos complexos de platina(II) com hidrazidas e carbazatos como ligantes.

## **2. Objetivos**

- i)** Sintetizar e caracterizar novos complexos de platina(II) contendo hidrazidas e carbazatos.
- ii)** Realizar estudos teóricos e comparar com os dados experimentais obtidos.
- iii)** Avaliar o potencial biológico dos complexos obtidos investigando sua atividade citotóxica ( $CI_{50}$ ) e antimicobacteriana (CIM) para o tratamento do câncer e da tuberculose, respectivamente.

### **3. Materiais e métodos instrumentais utilizados**

#### **3.1. Reagentes**

Todos os reagentes (ligantes e sais metálicos) foram adquiridos comercialmente (Sigma-Aldrich). Os solventes e demais produtos químicos foram utilizados sem prévia purificação por apresentarem grau de pureza analítico.

#### **3.2. Equipamentos**

##### **3.2.1. Análise elementar (CHN)**

As porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes nas amostras foram determinadas em um analisador Perkin-Elmer 2400.

##### **3.2.2. Análise condutimétrica**

As medidas de condutividade foram realizadas em um condutivímetro Tecnopon mCA-150 equipado com cela de platina e uma constante de célula de  $1,03236 \mu\text{S cm}^{-1}$ . As soluções foram preparadas em dimetilsulfóxido (DMSO) grau espectroscópico (Merck) ( $\Lambda_M = 0,96 \mu\text{S cm}^{-1}$ ) na concentração de  $1 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ . Brometo de tetraetilamônio ( $\Lambda_M = 79,19 \mu\text{S cm}^{-1}$ ) foi usado como eletrólito padrão 1:1.

##### **3.2.3. Espectroscopia na região do infravermelho (IV)**

Os espectros de absorção no infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Bruker Equinox 55, na região  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ , utilizando amostras sólidas prensadas em pastilhas de brometo de potássio (KBr) previamente seco. Para as análises entre  $400 - 200 \text{ cm}^{-1}$ , um espectrômetro FTIR Bomem-Michelson 102, utilizando amostras sólidas prensadas em pastilhas de iodeto de cério (CsI) foi utilizado.

### **3.2.4. Espectrometria de massas de alta resolução (HRESIMS)**

Os espectros de massas foram obtidos na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (USP). O equipamento utilizado foi o ultrOTOF da Bruker Daltonics. A técnica aplicada para espectrometria de massas foi HR-MS com ionização por electrospray. As amostras foram solubilizadas em metanol e infundidas na fonte de ESI com um caudal de 5 mL/min no modo positivo. Os valores calculados para os íons pseudomolecular foram feitas usando ChemDraw Ultra 12.0.

### **3.2.5. Modelagem molecular**

Os estudos teóricos envolvendo os complexos de platina(II) com cloretos foram realizados pela Professora Dr. Kátia Júlia Almeida do Departamento de Química da Universidade Federal de Lavras (UFLA). As estruturas otimizadas dos complexos e os cálculos de frequência vibracional foram realizados utilizando a Teoria Funcional de Densidade (DFT) juntamente com o híbrido funcional B3LYP. [BECKE, 1988; LEE, YANG, PARR, 1988]. O potencial efetivo do caroço Stuttgart/Dresden foi utilizado para a platina [DOLG, 2000], e o conjunto de bases atômicas 6-311G (d, p) para todos os outros átomos. [POPLE, HEAD-GORDON, RAGHAVACHARI, 1987]. Os efeitos do solvente foram considerados por meio do método PCM. Não foi imposta nenhuma restrição na simetria durante os procedimentos de otimização de geometria. O algoritmo GEDIIS foi utilizado em todas as análises [LI, FRISCH, 2007].

Cálculos de frequência também foram realizados para confirmar a natureza de cada ponto estacionário proporcionando correções de energia de ponto zero (ZPE). O programa gaussian 09 foi usado para esses cálculos. Efeitos relativísticos foram considerados utilizando o software Gamess-UK.

### **3.2.6. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)**

#### **a) RMN de $^1\text{H}$**

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram obtidos na Universidade Federal de São Carlos utilizando um espectrômetro Bruker (400 MHz). As amostras foram dissolvidas

em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) e os deslocamentos químicos foram expressos em  $\delta$  (ppm) tendo o tetrametilsilano (TMS) como padrão interno de referência.

#### **b) RMN de $^{195}\text{Pt}$**

Os espectros de RMN de  $^{195}\text{Pt}$  foram obtidos na Universidade Federal de Juiz de Fora utilizando um espectrômetro Bruker (64 MHz). As amostras foram dissolvidas em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) e os deslocamentos químicos foram expressos em  $\delta$  (ppm) a partir da referência interna padrão de hexacloroplatinato de potássio ( $\text{K}_2\text{PtCl}_6$ ).

### **3.3. Estudos biológicos**

#### **3.3.1. Determinação da citotoxicidade**

A linhagem celular K562 (número CR083 do acervo do BCRJ) foi adquirida no Banco de Células do Rio de Janeiro. Esta linhagem celular foi obtida a partir de derrame pleural de uma mulher de 53 anos de idade com leucemia mielóide crônica em fase blástica terminal. Os testes foram realizados no Departamento de Química da UFMG, em colaboração com a Profa Dra. Elene Cristina Pereira Maia.

As células foram cultivadas em meio RPMI 1640 (Sigma Chemical Co.) suplementado com 10% de soro fetal bovino (Cultilab, São Paulo, Brasil) a 37 °C em atmosfera umidificada contendo 5% de  $\text{CO}_2$ . As culturas cresceram exponencialmente (de  $10^5$  células  $\text{mL}^{-1}$  para cerca de  $8 \cdot 10^5$  células  $\text{mL}^{-1}$ ) em três dias. A viabilidade celular foi verificada por exclusão, utilizando corante azul de tripan. O número de células foi determinado por análise Coulter balcão. Para a avaliação de citotoxicidade,  $1 \cdot 10^5$  células  $\text{mL}^{-1}$  foram cultivados por 72h na ausência e presença de diferentes concentrações dos compostos testados. A sensibilidade para o complexo foi avaliada pela concentração que inibe o crescimento celular em 50%,  $\text{CI}_{50}$ . Soluções estoque dos compostos foram preparadas numa mistura contendo DMSO/ $\text{H}_2\text{O}$ . As soluções estoque foram preparadas em DMSO e rapidamente foram diluídas com o intuito de obter as concentrações utilizadas nos ensaios citotóxicos. A concentração final de DMSO nos ensaios foi inferior a 0,5% e foi verificado que o solvente não tem nenhum efeito sobre

o crescimento celular a esta concentração. As concentrações dos ligantes utilizadas nos ensaios citotóxicos variaram de 0 a 100  $\mu\text{mol L}^{-1}$ . A faixa de concentrações para os complexos de platina foram: 0 a 50  $\mu\text{mol L}^{-1}$ . Para carboplatina, as concentrações variavam de 0 a 25  $\mu\text{mol L}^{-1}$  e, para a cisplatina, de 0 a 3  $\mu\text{mol L}^{-1}$ .

### 3.3.2. Determinação da atividade antimicobacteriana

A atividade anti-*MTB* dos compostos foi determinada pelo método REMA (*Resazurin Microtiter Assay*) de acordo com Palomino e colaboradores (PALOMINO *et al.*, 2002). Os testes foram realizados no Departamento de Ciências Biológicas da UNESP, em colaboração com o Prof. Dr. Fernando Pavan.

As soluções estoque dos compostos testados foram preparadas em dimetilsulfóxido (DMSO) e diluídas com caldo Middlebrook 7H9 (Difco) suplementado com ácido oléico, albumina, dextrose e catalase (enriquecimento OADC - BBL/Becton-Dickinson), obtendo concentrações variando de 0,09 a 25  $\mu\text{g mL}^{-1}$  para os complexos. A diluição em série foi realizada no equipamento Precision<sup>TM</sup> XS (Biotek). A rifampicina foi dissolvida em água destilada, e utilizada como droga de referência. Uma suspensão de *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv ATCC 27294 foi cultivada em meio Middlebrook 7H9 enriquecido com OADC e 0,05% de Tween 80. A cultura foi dividida em alíquotas e congelada a -80 °C. Após dois dias, foi realizada a contagem das unidades formadoras de colônias/mL (UFC  $\text{mL}^{-1}$ ) de uma alíquota. A concentração foi ajustada para  $5 \cdot 10^5$  UFC  $\text{mL}^{-1}$  e 100  $\mu\text{L}$  foi inoculada em cada um dos orifícios de uma microplaca de 96 orifícios junto com 100  $\mu\text{L}$  dos compostos. Cada composto foi analisado em triplicata. A placa foi incubada durante 7 dias a 37 °C. Após 24 horas, foi adicionado 30  $\mu\text{L}$  de 0,01% de resazurina (solubilizado em água). Após este período, foi realizada a leitura final, baseada na interpretação da fluorescência no leitor de microplacas TECAN Spectrafluor®. A CIM (concentração inibitória mínima) foi definida como a menor concentração do composto capaz de inibir o crescimento de 90% das células de *M. tuberculosis*.

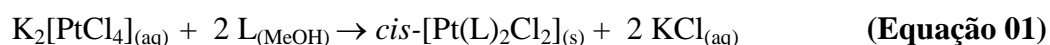
#### 4. Síntese dos complexos

Os complexos **IV** e **VIII** foram sintetizados de acordo com procedimentos descritos na literatura. [DODOFF, *et al.*, 1994; DODOFF, GRANHAROV, SPASSOVSKA, 1995]. Os demais complexos foram sintetizados seguindo os procedimentos que serão descritos nos tópicos a seguir.

##### 4.1. Síntese dos complexos com cloro: *cis*-[Pt(L)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]

A uma solução aquosa (5,0 mL) de K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] (0,2075 g; 0,5 mmol) foram adicionados 1,0 mmol de ligante previamente dissolvido em 5,0 mL de metanol. A mistura permaneceu sob agitação por aproximadamente 36 horas. Após este tempo, o sólido formado foi separado por filtração, lavado com água e metanol e seco sob pressão reduzida.

A reação de formação dos complexos pode ser observada na Equação 01.



Onde L = 4-MC, BC, 4-FH ou 3-MC

##### a) Complexo **I** ou *cis*-[Pt(4-MC)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]

Rendimento: 82%. Cor: Amarelo. MM. (g mol<sup>-1</sup>): 658,38. Análise elementar para [Pt(C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]: C, 32,84; H, 3,68; N, 8,51%; Encontrado: C, 32,35; H, 3,42; N, 8,43%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,93 (s, 2H, NH), 7,53 (s, 4H, NH<sub>2</sub>), 7,32 – 7,30 (m, 4H, H-Ar), 6,94 – 6,90 (m, 4H, H-Ar), 5,02 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>195</sup>Pt (64 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): -2253. IV (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>): 3267, 3219, 3180, 3074, 2958, 2836, 1690, 1614, 1596, 1534, 1517, 1458, 1303, 1256, 1178, 1131, 1114, 1031, 951, 918, 862, 824, 805, 761, 720, 574, 557, 533. IV (CsI), ν (cm<sup>-1</sup>): 341, 334. Λ<sub>M</sub>(DMSO) = 6,55 μs cm<sup>-1</sup>.

**b)** Complexo **II** ou *cis*-[Pt(BC)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]

Rendimento: 95%. Cor: Amarelo. MM. (g mol<sup>-1</sup>): 598,34. Análise elementar para [Pt(C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]: C, 32,12; H, 3,38; N, 9,36%; Encontrado: C, 32,49; H, 3,67; N, 9,44%. HRESIMS (MeOH) *m/z* 563.0806 [M – Cl]<sup>+</sup> (calcd. para [Pt(C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl], 563.0822). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,27 (s, 2H, NH), 7,57 (s, 4H, NH<sub>2</sub>), 7,38 – 7,37 (m, 4H, H–Ar), 5,04 (s, 4H, CH<sub>2</sub>). IV (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>): 3277, 3213, 3184, 3130, 3091, 3033, 2959, 1734, 1728, 1693, 1620, 1606, 1563, 1531, 1494, 1455, 1383, 1335, 1297, 1251, 1135, 1026, 980, 939, 774, 754, 727, 694, 602, 575, 536, 457. IV (CsI), ν (cm<sup>-1</sup>): 335, 330. Λ<sub>M</sub>(DMSO) = 3,87 μs cm<sup>-1</sup>.

**c)** Complexo **III** ou *cis*-[Pt(4-FH)Cl<sub>2</sub>]

Rendimento: 98%. Cor: Amarelo. MM. (g mol<sup>-1</sup>): 634,32. Análise elementar para [Pt(C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]: C, 30,29; H, 2,87; N, 8,83%; Encontrado: C, 30,19; H, 2,55; N, 8,68%. HRESIMS (MeOH) *m/z* 599,0626 [M – Cl]<sup>+</sup> (Calcd. para [Pt(C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl], 599,0634). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 9,36 (s, 2H, NH), 8,00 (s, 4H, NH<sub>2</sub>), 7,15 – 7,00 (m, 4H, H–Ar), 6,99 – 6,96 (m, 4H, H–Ar), 4,59 (s, 4H, CH<sub>2</sub>). RMN <sup>195</sup>Pt (64 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): –2247. IV (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>): 3334, 3159, 3096, 2978, 2918, 1702, 1685, 1601, 1507, 1439, 1420, 1332, 1300, 1251, 1220, 1207, 1155, 1100, 1072, 826, 776, 513, 412. IV (CsI), ν (cm<sup>-1</sup>): 332, 323. Λ<sub>M</sub>(DMSO) = 9,77 μs cm<sup>-1</sup>.

**d)** Complexo **IV** ou *cis*-[Pt(3-MH)Cl<sub>2</sub>]

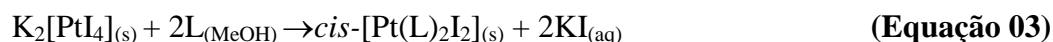
Rendimento: 75%. Cor: Amarelo. MM. (g mol<sup>-1</sup>): 597,98. Análise elementar para [Pt(C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]: C, 32,13; H, 3,38; N, 9,36%; Encontrado: C, 32,05; H, 3,25; N, 9,17%. HRESIMS (MeOH) *m/z* 563,0820 [M – Cl]<sup>+</sup> (Calcd para [Pt(C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl], 563,0822). RMN <sup>195</sup>Pt (64 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): –2212. IV (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>): 3273, 3193, 3166, 3072, 3001, 2970, 2943, 2835, 1668, 1602, 1580, 1525, 1487, 1466, 1431, 1313, 1282, 1250, 1222, 1185, 1129, 1045, 1031, 995, 935, 868, 824, 792, 742, 678, 552, 486. Λ<sub>M</sub>(DMSO) = 13,64 μs cm<sup>-1</sup>.



#### 4.2. Síntese dos complexos contendo iodo: *cis*-[Pt(L)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>]

A uma solução de K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] (0,2075 g, 0,5 mmol) em água (5,0 mL) foi adicionada sob agitação uma solução aquosa de iodeto de potássio (2,0 mmol). Após 20 minutos, uma solução metanólica (5,0 mL) de hidrazida ou carbazato (1,0 mmol) foi adicionada ao sistema reacional. Após 24 horas de agitação em temperatura ambiente, o sólido formado foi separado por filtração, lavado com água e metanol e secos sob pressão reduzida.

As reações de formação do K<sub>2</sub>[PtI<sub>4</sub>] e dos complexos podem ser observadas nas Equações 02 e 03.



Onde L = 4-MC, BC, 4-FH, 3-MC, EC, TC ou 4-HH

##### a) Complexo V ou *cis*-[Pt(4-MB)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>]

Rendimento: 97%. Cor: Amarelo. MM. (g mol<sup>-1</sup>): 841,28. Análise elementar para [Pt(C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>]: C, 25,70; H, 2,88; N, 6,66%; Encontrado: C, 25,58; H, 2,84; N, 6,53%. RMN <sup>195</sup>Pt (64 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): -3230. IV (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>): 3276, 3235, 3192, 3148, 3117, 3077, 3000, 2981, 2934, 2834, 1691, 1613, 1575, 1517, 1462, 1423, 1377, 1338, 1318, 1295, 1251, 1176, 1134, 1111, 1027, 950, 924, 900, 860, 820, 760, 731, 600, 576, 529, 520, 450. Λ<sub>M</sub> (DMSO) = 10,03 μs cm<sup>-1</sup>.

##### b) Complexo VI ou *cis*-[Pt(BC)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>]

Rendimento: 58%. Cor: Amarelo. MM. (g mol<sup>-1</sup>): 781,24. Análise elementar para [Pt(C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>]: C, 24,60; H, 2,59; N, 7,17%; Encontrado: C, 24,30; H, 2,70; N, 7,00%. HRESIMS (MeOH) *m/z* 654,0197 [M - I]<sup>+</sup> (Calcd. para [Pt(C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>I],

654,0177). RMN  $^{195}\text{Pt}$  (64 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -3198. IV (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3265, 3189, 3169, 3118, 3034, 1690, 1657, 1576, 1525, 1465, 1452, 1384, 1298, 1276, 1251, 1215, 1134, 1079, 962, 912, 846, 750, 698, 574, 534, 514, 457.  $\Lambda_{\text{M}}$  (DMSO) = 9,86  $\mu\text{S cm}^{-1}$ .

c) Complexo **VII** ou *cis*-[Pt(4-FH) $_2$ I $_2$ ]

Rendimento: 90%. Cor: Laranja pálido. MM. ( $\text{g mol}^{-1}$ ): 817,22. Análise elementar para [Pt(C $_8$ H $_9$ FN $_2$ O $_2$ ) $_2$ I $_2$ ]: C, 23,51; H, 2,22; N, 6,85%; Encontrado: C, 23,24; H, 2,32; N, 6,59%. HRESIMS (MeOH)  $m/z$  690,0020 [M - I] $^+$  (Calcd. para [Pt(C $_8$ H $_9$ FN $_2$ O $_2$ ) $_2$ I], 689,9989). RMN  $^{195}\text{Pt}$  (64 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -3263. IV (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3301, 3148, 3090, 3048, 2918, 1704, 1674, 1573, 1503, 1439, 1425, 1384, 1364, 1342, 1314, 1298, 1252, 1219, 1209, 1153, 1099, 1074, 1006, 973, 860, 826, 795, 776, 725, 564, 515.  $\Lambda_{\text{M}}$  (DMSO) = 27,81  $\mu\text{S cm}^{-1}$ .

d) Complexo **VIII** ou *cis*-[Pt(3-MH) $_2$ I $_2$ ]

Rendimento: 95%. Cor: Verde pálido. MM. ( $\text{g mol}^{-1}$ ): 780,88. Análise elementar para [Pt(C $_8$ H $_{10}$ N $_2$ O $_2$ ) $_2$ I $_2$ ]: C, 24,61; H, 2,59; N, 7,17%; Encontrado: C, 24,69; H, 2,10; N, 7,10%. HRESIMS (MeOH)  $m/z$  654,0200 [M - I] $^+$  (Calcd. para [Pt(C $_8$ H $_{10}$ N $_2$ O $_2$ ) $_2$ I], 654,0177). RMN  $^{195}\text{Pt}$  (64 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -3171. IV (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3228, 3209, 3198, 3180, 3146, 3069, 3001, 2964, 2831, 1643, 1610, 1573, 1545, 1504, 1483, 1449, 1432, 1324, 1313, 1298, 1251, 1234, 1123, 1046, 1027, 934, 888, 873, 816, 792, 751, 724, 688, 522.  $\Lambda_{\text{M}}$  (DMSO) = 24,52  $\mu\text{S cm}^{-1}$ .

e) Complexo **IX** ou *cis*-[Pt(EC) $_2$ I $_2$ ]

Rendimento: 96%. Cor: Bege escuro. MM. ( $\text{g mol}^{-1}$ ): 657,10. Análise elementar para [Pt(C $_3$ H $_8$ N $_2$ O $_2$ ) $_2$ I $_2$ ]: C, 10,97; H, 2,46; N, 8,52%; Encontrado: C, 10,79; H, 2,41; N, 8,27%. HRESIMS (MeOH)  $m/z$  529,9874 [M - I] $^+$  (Calcd. para [Pt(C $_3$ H $_8$ N $_2$ O $_2$ ) $_2$ I], 529,9864). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8,53, 7,30, 4,05, 1,18. IV (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3292, 3186, 3158, 1690, 1572, 1525, 1481, 1367, 1286, 1136, 1030, 881, 795, 766, 727, 551, 544, 513. IV (CsI),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 322, 315.  $\Lambda_{\text{M}}$  (DMSO) = 17,08  $\mu\text{S cm}^{-1}$ .

**f)** Complexo **X** ou *cis*-[Pt(TC)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>]

Rendimento: 89%. Cor: Marrom. MM. (g mol<sup>-1</sup>): 713,20. Análise elementar para [Pt(C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>]: C, 16,84; H, 3,40; N, 7,85%; Encontrado: C, 16,91; H, 3,62; N, 7,77;%. HRESIMS (MeOH) *m/z* 586,0510 [M – I]<sup>+</sup> (Calcd. para Pt(C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>I), 586,0490). IV (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3301, 3244, 3150, 3111, 2982, 1703, 1574, 1496, 1458, 1449, 1390, 1365, 1308, 1252, 1157, 1120, 1014, 859, 804, 769, 757, 735, 603, 434.  $\Lambda_M$  (DMSO) = 14,43  $\mu\text{s cm}^{-1}$ .

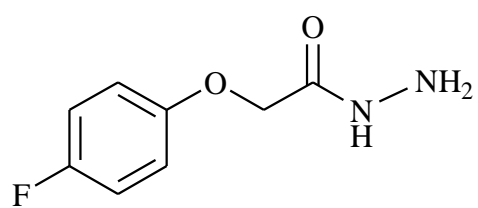
**g)** Complexo **XI** ou *cis*-[Pt(4-HH)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>].2,5H<sub>2</sub>O

Rendimento: 32%. Cor: Amarelo. MM. (g mol<sup>-1</sup>): 826,29. Análise elementar para [Pt(C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>].2,5H<sub>2</sub>O: C, 23,26; H, 3,05; N, 6,08%; Encontrado: C, 22,70; H, 3,40; N, 6,51%. HRESIMS (MeOH) *m/z* 654,0199 [M – I]<sup>+</sup> (Calcd. para [Pt(C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>], 654,0177). IV (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3273, 3167, 3065, 3044, 1655, 1614, 1600, 1582, 1536, 1515, 1447, 1364, 1247, 1226, 1188, 1174, 1105, 1060, 984, 941, 839, 797, 742, 594, 552, 524, 430.  $\Lambda_M$  (DMSO) = 29,36  $\mu\text{s cm}^{-1}$ .

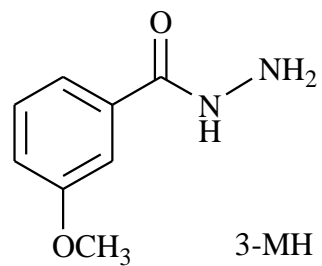
## 5. Resultados e discussões

Neste trabalho foram sintetizados onze complexos de platina(II), sendo que destes, apenas os complexos **IV** e **VIII** não são inéditos. Os compostos isolados são coloridos, estáveis ao ar, à luz e são solúveis em dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) e acetonitrila (ACN). Os complexos isolados foram caracterizados por IV, HRESIMS (espectrometria de massas de alta resolução com ionização por eletctrospray), RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{195}\text{Pt}$ ), análise elementar e condutimétrica.

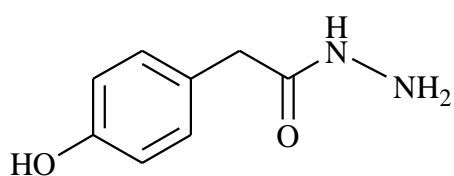
No que se refere à estrutura dos compostos de coordenação, os métodos de caracterização empregados indicam, mediante análise criteriosa, que dois ligantes coordenam-se ao íon metálico de forma monodentada via um átomo de nitrogênio, resultando em complexos de geometria quadrado planar do tipo *cis*-[Pt(L)<sub>2</sub>(X)<sub>2</sub>], onde X = Cl<sup>-</sup> ou Γ e L = 4-metoxibenzil carbazato (4-MC), benzil carbazato (BC), ácido 4-fluorofenoxiacético hidrazida (4-FH), 3-metoxibenzil hidrazida (3-MC), etil carbazato (EC), *terc*-butil carbazato (TC) ou ácido 4-hidroxifenilacético hidrazida (4-HH). As estruturas dos ligantes e de seus respectivos complexos podem ser observadas nas Figuras 24 e 25, respectivamente.



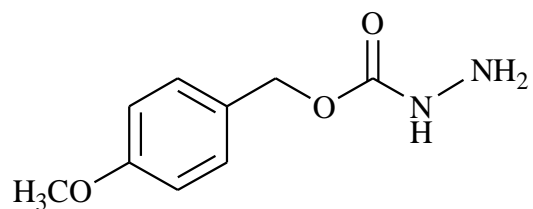
4-FH



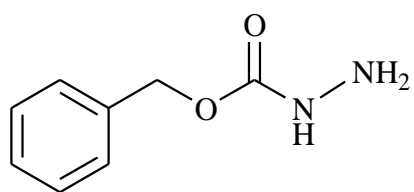
3-MH



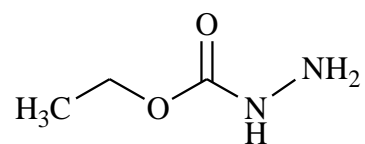
4-HH



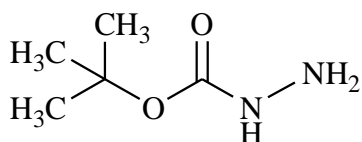
4-MC



BC

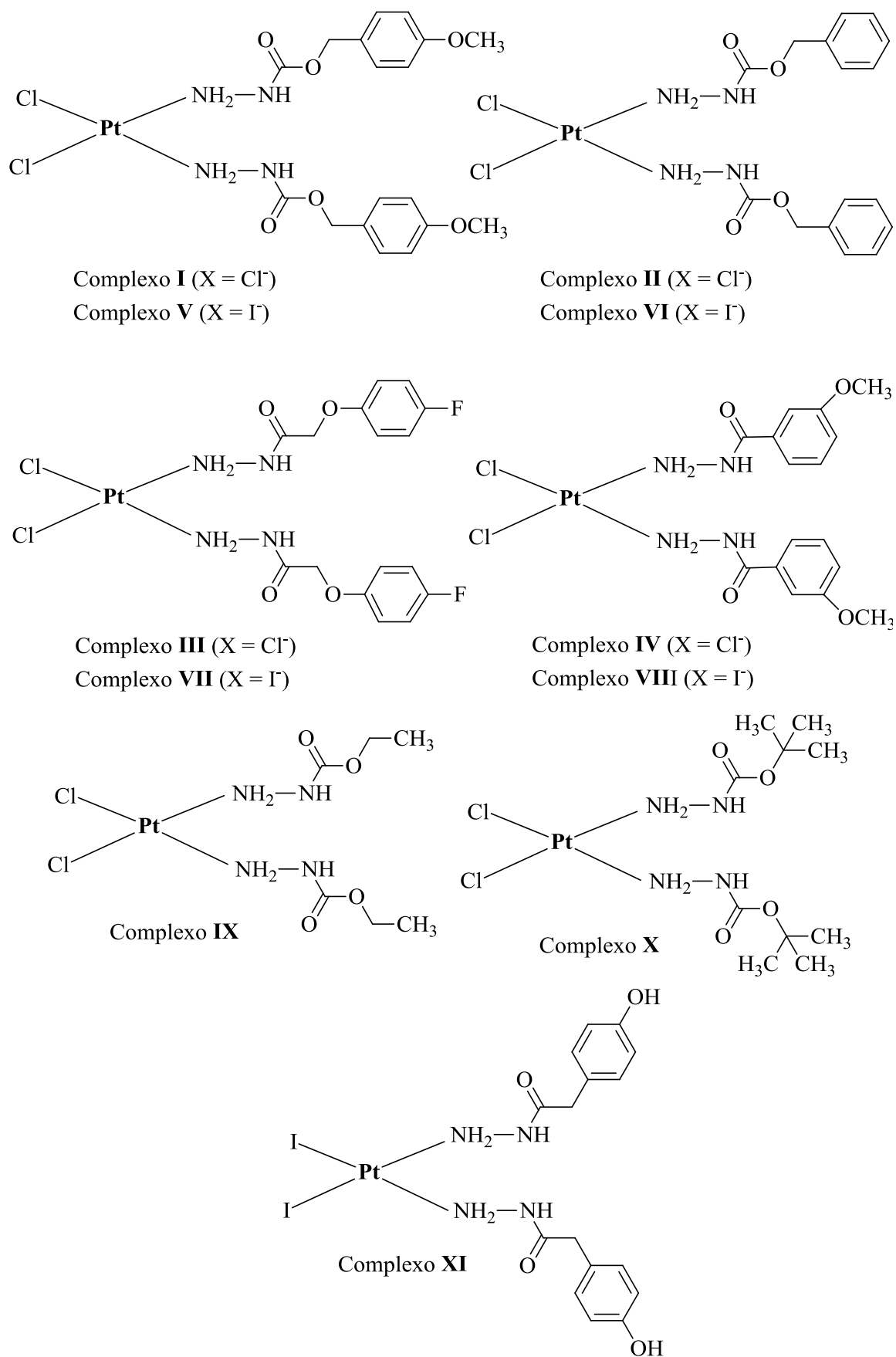


EC



TC

**Figura 24.** Estruturas dos ligantes.



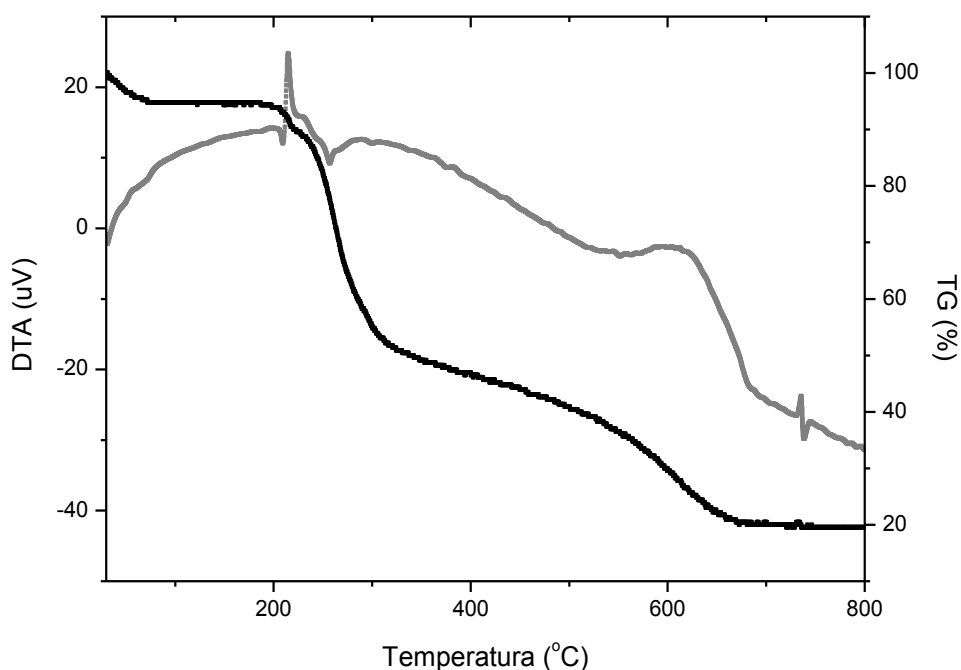
**Figura 25.** Estruturas dos complexos obtidos neste trabalho.

### 5.1. Análise elementar

Os resultados obtidos por análise elementar de CHN (Tabela 03) corroboram com as estruturas propostas e refletem a pureza dos compostos obtidos. Contudo, de acordo com os dados de análise elementar, verifica-se que o complexo **XI** apresenta aproximadamente 2,5 moléculas de água de hidratação. Provavelmente, isto se deve a presença de uma hidroxila no anel aromático do ligante 4-hidroxifenilacético hidrazida que é capaz de realizar ligações de hidrogênios com moléculas de água presentes no meio reacional. A presença de moléculas de água foi confirmada pelas curvas TG/DTA (Figura 26) uma vez que ocorrem perdas de massa abaixo dos 100 °C, caracterizando a perda de águas de hidratação. A porcentagem de água calculado (5,44%) está de acordo com o valor experimental encontrado (5,61%). Os picos observados na curva DTA são atribuídos a processos exotérmicos e endotérmicos referentes às sucessivas perdas de massas e processos de degradação que ocorrem durante a decomposição do complexo.

**Tabela 03.** Dados das análises de CHN dos complexos.

Complexo	%C <sub>teór.</sub>	%C <sub>exp.</sub>	%H <sub>teór.</sub>	%H <sub>exp.</sub>	%N <sub>teór.</sub>	%N <sub>exp.</sub>
<b>I</b>	32,84	32,35	3,68	3,42	8,51	8,43
<b>II</b>	32,12	32,49	3,38	3,67	9,36	9,44
<b>III</b>	30,29	30,19	2,87	2,55	8,83	8,68
<b>IV</b>	32,13	32,05	3,38	3,25	9,36	9,17
<b>V</b>	25,70	25,58	2,88	2,84	6,66	6,53
<b>VI</b>	24,60	24,30	2,59	2,70	7,17	7,00
<b>VII</b>	23,51	23,24	2,22	2,32	6,85	6,59
<b>VIII</b>	24,61	24,69	2,59	2,10	7,17	7,10
<b>IX</b>	10,97	10,79	2,46	2,31	8,52	8,27
<b>X</b>	16,84	16,91	3,40	3,62	7,85	7,77
<b>XI</b>	23,26	22,70	3,05	3,40	6,78	6,51



**Figura 26.** Curvas TG/DTA do complexo **XI**.

## 5.2. Análise condutimétrica

Os valores de condutividade molar ( $1.10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ , solvente DMSO, temperatura ambiente) para todos os complexos foram inferiores ao do eletrólito padrão 1:1, indicando que os mesmos são neutros. [GEARY, 1971; KHAN, 1990]. Os valores de condutividade molar foram analisados novamente após 20 minutos e para todas as amostras foram obtidos os mesmos valores de condutividade, indicando que os complexos são estáveis em DMSO durante o intervalo de tempo pré-estabelecido.

É interessante observar que para os complexos contendo iodo como grupo abandonador foram obtidos valores maiores de condutividade em relação aos complexos contendo cloro, indicando que esses complexos apresentam solvólise mais significativa, o que já era esperado, devido a maior labilidade do iodo em relação ao cloro.

Os valores de condutividade são apresentados na Tabela 04.



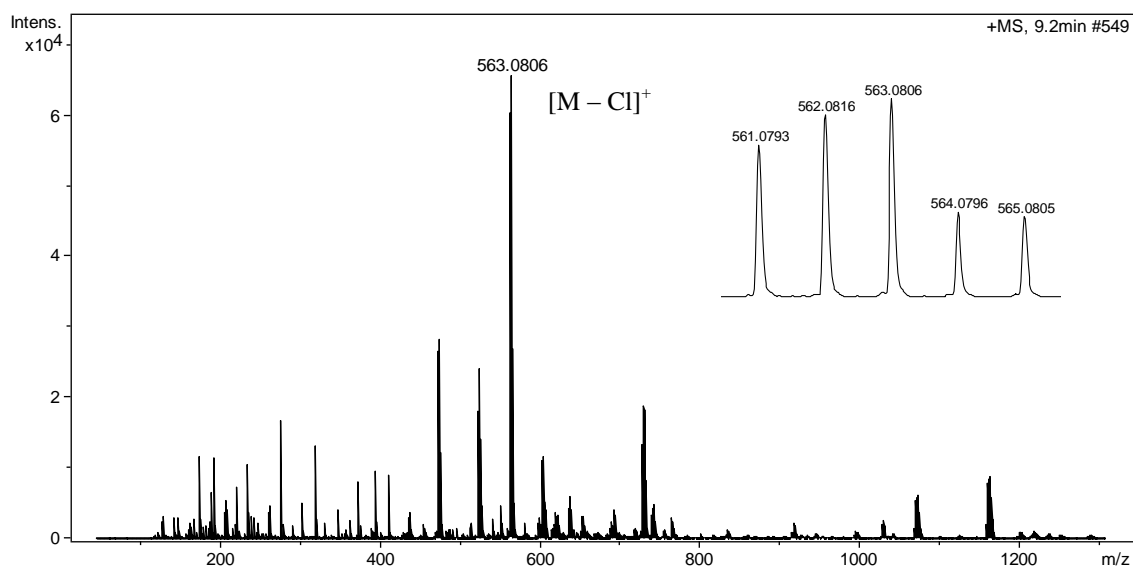
**Tabela 04.** Valores de condutividade molar para os complexos.

Complexo	$\Lambda_M (\mu\text{s cm}^{-1})$	Complexo	$\Lambda_M (\mu\text{s cm}^{-1})$
<b>I</b>	6,55	<b>VII</b>	27,81
<b>II</b>	3,87	<b>VIII</b>	24,52
<b>III</b>	9,77	<b>IX</b>	17,08
<b>IV</b>	13,63	<b>X</b>	14,43
<b>V</b>	10,03	<b>XI</b>	29,37
<b>VI</b>	9,86		

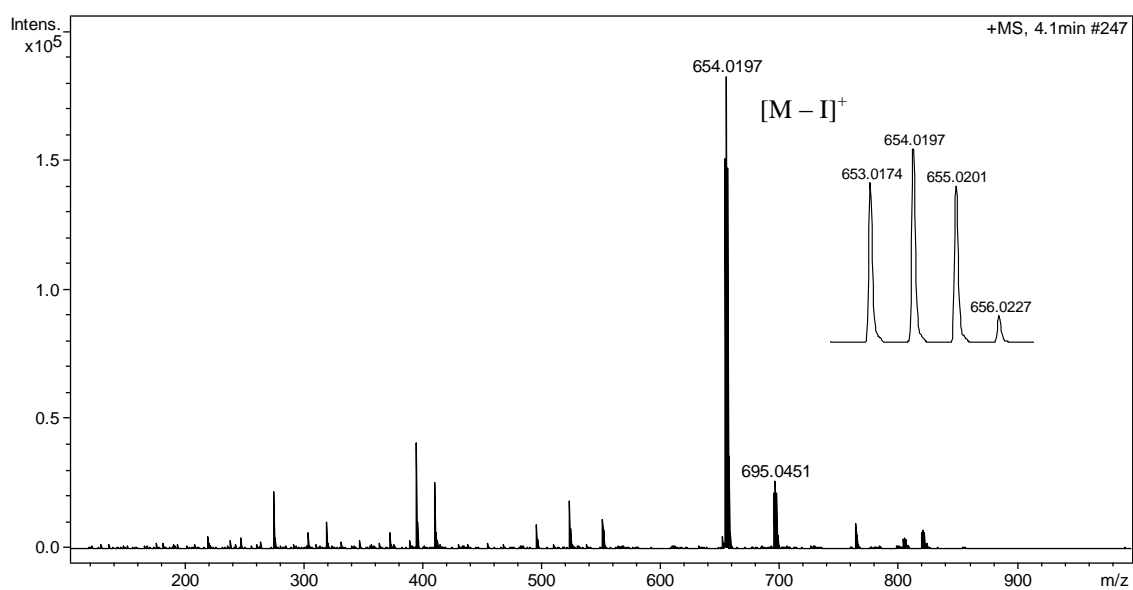
### 5.3. Espectrometria de massas de alta resolução (HRESIMS)

Os espectros de massas dos compostos de platina(II) indicam a presença dos isótopos  $^{194}\text{Pt}$  (32,97 %),  $^{195}\text{Pt}$  (33,83%) e  $^{196}\text{Pt}$  (25,24 %). Para os complexos que contêm cloro, também podem ser observados os isótopos  $^{35}\text{Cl}$  (75,77 %) e  $^{37}\text{Cl}$  (24,23 %), com a respectiva abundância em parênteses (A %). Os valores de  $m/z$  obtidos são referentes aos picos atribuídos aos isótopos  $^{195}\text{Pt}$  e  $^{35}\text{Cl}$ . Os espectros registrados para os complexos estão de acordo com as estruturas propostas e revelam as espécies majoritárias  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$  ou  $[\text{M} - \text{I}]^+$ , a partir da perda de um íon cloreto ou iodeto. [HENDERSON, W.; EVANS, C., 1999; BACH, *et al.*, 2007; MINDICH, A. L.; HAUKKA, M.; BOKACH, N. A., 2013]. Como exemplo, o espectro de massas (Figura 27) do complexo **II** possui um pico com  $m/z$  igual a 563,0806 referente ao íon  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$  (calculado para  $[\text{Pt}(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+$ , 563,0822). Por sua vez o complexo **VI**, Figura 28, possui um pico com  $m/z$  igual a 654,0197 referente ao íon  $[\text{M} - \text{I}]^+$  (calculado para  $[\text{Pt}(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{I}]^+$ , 654,0177). As demais espécies observadas não foram atribuídas.

Os valores de  $m/z$  teórico e experimental bem como as espécies majoritárias observadas para os complexos podem ser encontrados na Tabela 05.



**Figura 27.** Espectro de massas para o complexo II.



**Figura 28.** Espectro de massas para o complexo VI.

**Tabela 05.** Valores de  $m/z$  teórico e experimental (ppm) e espécies majoritárias observadas para os complexos.

Complexo	Espécie majoritária	$m/z$ teórico	$m/z$ experimental	Erro* (ppm)
II	$[M - Cl]^+$	563,0822	563,0806	2,8415
III	$[M - Cl]^+$	599,0634	599,0626	1,33542
IV	$[M - Cl]^+$	563,0822	563,0820	0,35519
VI	$[M - I]^+$	654,0177	654,0197	3,058021
VII	$[M - I]^+$	689,9989	690,0020	4,492761
VIII	$[M - I]^+$	654,0177	654,0200	3,516724
IX	$[M - I]^+$	529,9864	529,9874	1,886841
X	$[M - I]^+$	586,0490	586,0510	3,412684
XI	$[M - I]^+$	654,0177	654,0199	3,363823

\* Erro (ppm) =  $\frac{(M_{\text{adquirida}} - M_{\text{exata}})}{M_{\text{exata}}} \times 10^6$ ; aceitável até 10 ppm.

#### 5.4. Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Os compostos orgânicos utilizados nesse trabalho também foram caracterizados por IV para posterior comparação com seus respectivos complexos. Para todos os ligantes foram observadas absorções características na região de 3300 a 3100  $\text{cm}^{-1}$ , correspondentes ao  $\nu_{\text{NH}_2}$  (simétrico e assimétrico do grupo  $\text{NH}_2$ ) e  $\nu_{\text{NH}}$ . Frequências vibracionais encontradas entre 1700 e 1640  $\text{cm}^{-1}$  são atribuídas ao grupo C=O. Essas bandas são importantes e devem ser atribuídas, pois definem modos vibracionais característicos dos potenciais sítios de coordenação. Além das bandas já citadas, também foram observadas absorções características dos grupos C-H (3097 – 2834  $\text{cm}^{-1}$ ) e C-O (1297 – 1134  $\text{cm}^{-1}$ ). [PAVIA, 2010]. Para o ligante 4-HH, observa-se também uma banda característica na região de 3450, referente ao estiramento OH proveniente da hidroxila. As principais atribuições realizadas nos espectros de infravermelho são disponibilizadas na Tabela 06.

**Tabela 06.** Principais bandas observadas para os ligantes e complexos na região do infravermelho.

Composto	$\nu(\text{NH}_2)$ , $\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{Pt-N})$	$\nu(\text{Pt-X})$
4-MC	3330m	3030f				
	3305f	2970f	1686i	1279i	-	-
	3217f	2944f		1249i		
	3204f	2840f		1173i		
I		3075f				
	3267m	2958f				
	3219f	2930f	1690i	1256i	574f	341f
	3180f	2900f		1178i		334f
		2836f				
V		3075f				
		3032f				
	3276f	2981f	1691i	1295i	576f	-
	3235f	2931f		1251i		
	3192f	2900f		1176i		
		2834f				
BC	3331m	3063f				
	3292m	3030f	1688i	1278i	-	-
	3212f	2954f		1192i		
	3187f	2900f				
II	3277m					
		3060f		1297i		
	3213m	3030f	1693i	1251i	536f	335f
	3184f	2953f		1135i		330f
	3130f					
VI	3265m			1296i		
	3189f	3034f	1690i	1276i	514f	-
	3118f	2942f		1134i		

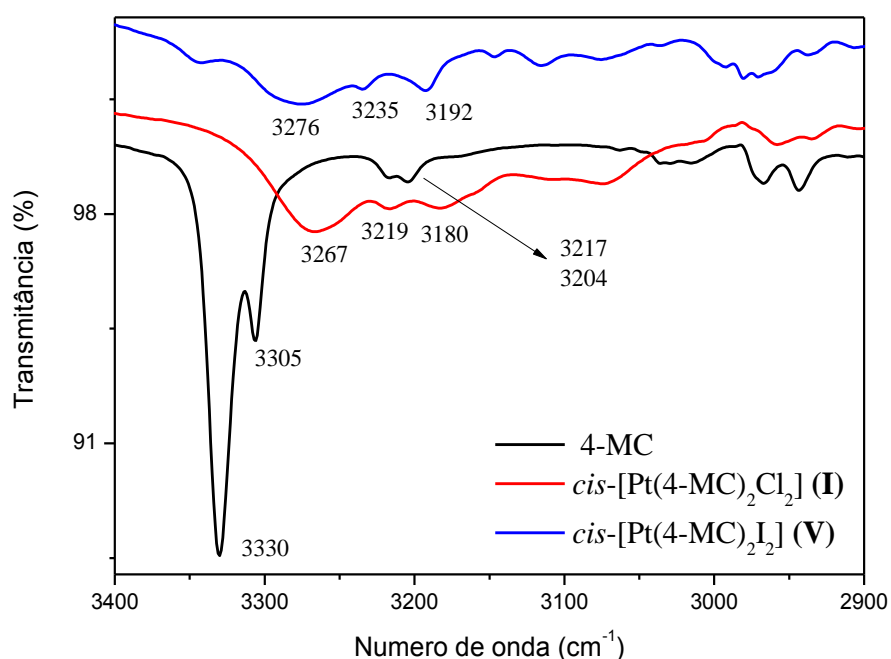
4-FH	3312f	3058f		1222i		
	3209f	2912f	1666i	1167i	-	-
	3058f	2839f				
III	3334f			1220i		332f
	3159f	2918f	1702i	1207i	513f	323f
	3096f					
VII	3301f			1219i		
	3148f	2915	1704i	1209i	564f	-
	3090f					
3-MH		3072f				
	3304o	3000f				
	3291m	2942f	1639i	-	-	-
	3208f	2841f				
IV		3072f				
	3273m	2999f				
	3193m	2943f	1668m	-	552f	*338f
	3166f	2835f				327f
VIII		3097f				
	3228f	3060m				
	3209o	2966f	1643i	-	522f	*193f
	3180f	2834f				185f
EC	3319m			1281i		
	3232f	-	1709i	1069i	-	-
	3165f					
IX	3292m			1286i		
	3186f	-	1690i	1136i	551f	-
	3158f					

	3378i			1288i		
TC	3326f	-	1694i	1169i	-	-
	3209f					
	3301m					
X	3244f			1252i		
	3150f	-	1703i	1157i	-	-
	3111f					
	3325m					
	3308m					
4-HH	3273o		1649i	-	-	-
	3197f					
	3273f					
XI	3167f		1655i	-	552f	-
	3065f					

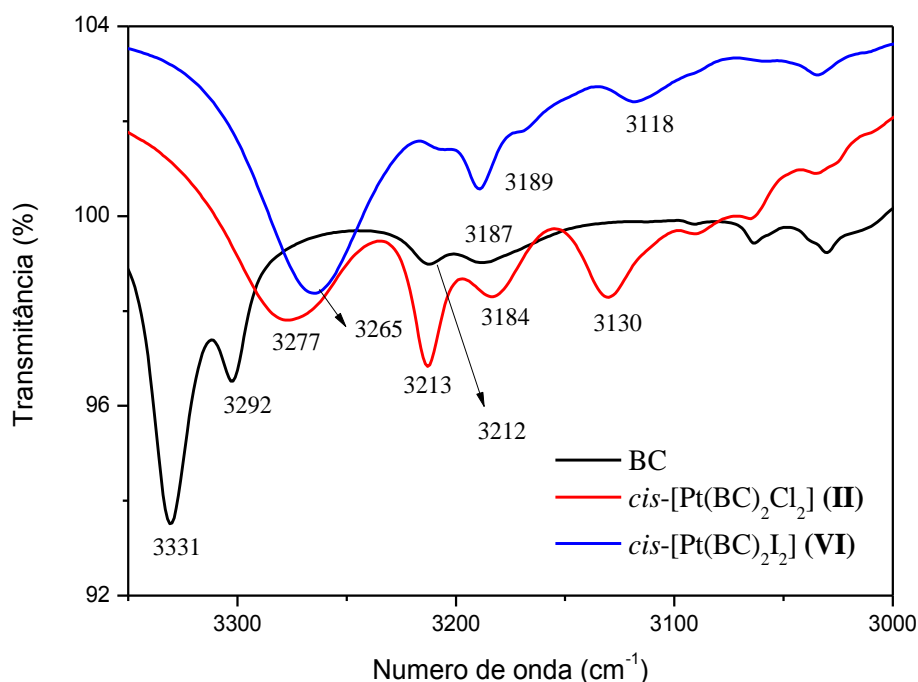
<sup>a</sup> Abreviações: i, intensa; m, média; f, fraca; o, ombro. \* Valores de infravermelho a baixa frequência já reportados na literatura [DODOFF *et al*, 1994].

Em comparação aos espectros dos ligantes livres, é possível verificar que nos espectros dos complexos de Pt(II), as bandas referentes aos  $\nu_{\text{NH}_2}$  e  $\nu_{\text{NH}}$  foram deslocadas para frequências mais baixas. Por exemplo, no ligante BC essas bandas ocorrem em 3331, 3292, 3212 e 3187  $\text{cm}^{-1}$  e no complexo **II** são encontradas em 3277, 3213, 3184, 3130  $\text{cm}^{-1}$ , apresentando um deslocamento médio entre 25 – 60  $\text{cm}^{-1}$ . Assim, é possível propor que em todos os compostos a coordenação dos ligantes ao íon metálico ocorre via átomos de nitrogênio. [DODOFF *et al*, 1995]. Uma observação importante refere-se às bandas características do grupo C=O, que também encontram-se deslocadas nos complexos, entretanto, essas variações são bem menos acentuadas quando comparadas aos deslocamentos das bandas referentes aos grupos  $\text{NH}_2$  e  $\text{NH}$ . De acordo com os dados teóricos encontrados e mostrados no tópico 5.6, pode-se especular que ligações de hidrogênio no estado sólido estejam provocando os deslocamentos observados para este grupo.

Nos espectros dos complexos observa-se também uma nova banda na região compreendida entre 570 e 510  $\text{cm}^{-1}$ , que se refere ao estiramento  $\nu_{\text{Pt-N}}$  evidenciando novamente a coordenação do ligante ao metal via átomos de nitrogênio. Como esperado, nenhuma banda característica de  $\nu_{\text{Pt-O}}$  (380  $\text{cm}^{-1}$ ) foi observada. [GUERRA, *et al.*, 2007; NAKAMOTO, 1997]. As demais bandas características dos ligantes livres não foram afetadas pelo processo de coordenação e estes resultados sugerem que os ligantes coordenam-se aos íons metálicos através de um dos átomos de nitrogênio. Os espectros de infravermelho dos ligantes 4-MC e BC e seus complexos podem ser observados nas Figuras 29 e 30. Os espectros de infravermelho para os demais ligantes e complexos podem ser visualizados no Anexo A.



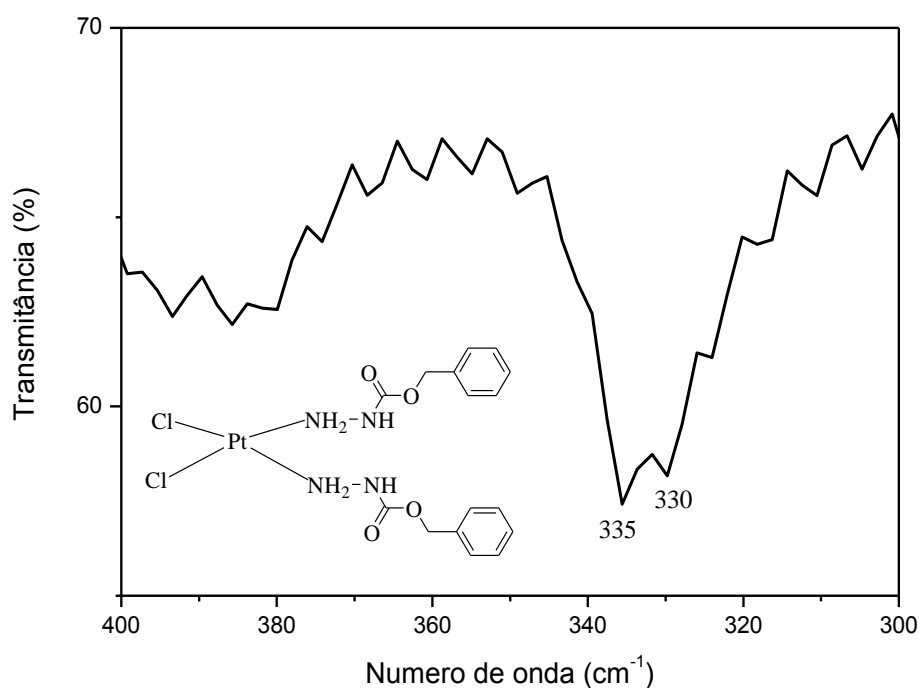
**Figura 29.** Espectro no IV do ligante 4-MC e seus complexos na região entre 3400 e 2900  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figura 30.** Espectro no IV do ligante BC e seus complexos na região de 3350 – 3000  $\text{cm}^{-1}$ .

As análises no infravermelho entre 400 e 200  $\text{cm}^{-1}$  corroboram com a geometria *cis* proposta para os complexos, pois, todos os compostos de coordenação com cloro apresentaram uma nova banda, desdobrada e de baixa intensidade, entre 340 e 323  $\text{cm}^{-1}$  referentes ao estiramento Pt–Cl. [DODOFF *et al.*, 1994; DODOFF *et al.*, 1995, NAKAMOTO, 1997]. Esse comportamento já era esperado considerando-se o efeito *trans*, que consiste na capacidade de certos ligantes de promover substituições em posições *trans* às suas nos complexos. Uma vez que os compostos contendo cloro apresentaram geometria *cis*, os compostos contendo iodo também devem apresentar, tendo em vista que o iodo apresenta efeito *trans* maior que o cloro ( $\text{I}^- > \text{Cl}^- > \text{NH}_3$ ). [SHRIVER; ATKINS, 2008], como evidenciado por Dodoff *et al.*, especificamente para o complexo **VIII** [DODOFF, *et al.*, 1994]. A Figura 31 apresenta o espectro de IV do complexo **II** contendo o ligante BC.





**Figura 31.** Espectro no IV ( $400 - 200 \text{ cm}^{-1}$ ; CsI) do complexo II, mostrando o  $\nu_{\text{Pt-Cl}}$ .

### 5.5. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Uma análise detalhada dos espectros de absorção no infravermelho permite concluir que os ligantes coordenam-se à platina via um de seus átomos de nitrogênio (NH e  $\text{NH}_2$ ), entretanto, hidrazidas e carbazatos possuem dois nitrogênios diferentes, resultando em dois possíveis sítios de coordenação.

Para propor de forma correta a estrutura dos complexos e o sítio de coordenação foram feitas análises de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{195}\text{Pt}$ . Essas duas técnicas fornecem dados conclusivos quanto ao sítio e esfera de coordenação.

### 5.5.1. RMN de $^1\text{H}$

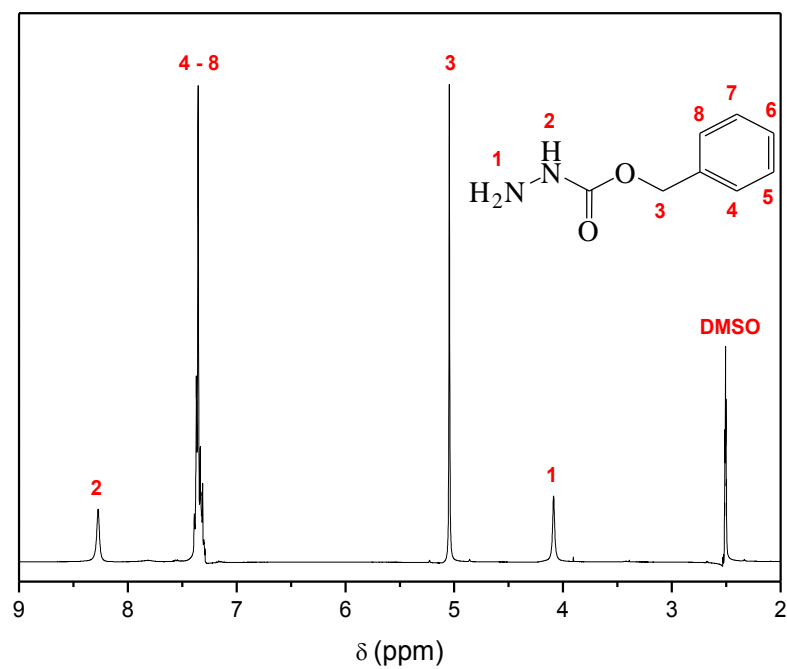
Foram obtidos os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos complexos **I**, **II** e **III** e de seus respectivos ligantes em  $\text{DMSO-}d_6$ .

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos ligantes livres observa-se um sinal (singlete) entre 4,95 – 5,71 ppm, dependendo do ligante, que pode ser atribuído aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2$ . Um singlete geralmente largo em aproximadamente  $\delta$  4,00 ppm corresponde aos hidrogênios do grupo  $\text{NH}_2$  e outro encontrado entre 8,00 – 9,00 ppm é característico do grupo  $\text{NH}$ . Por fim, sinais encontrados entre 6,98 – 7,27 ppm podem ser atribuídos aos hidrogênios do anel aromático.

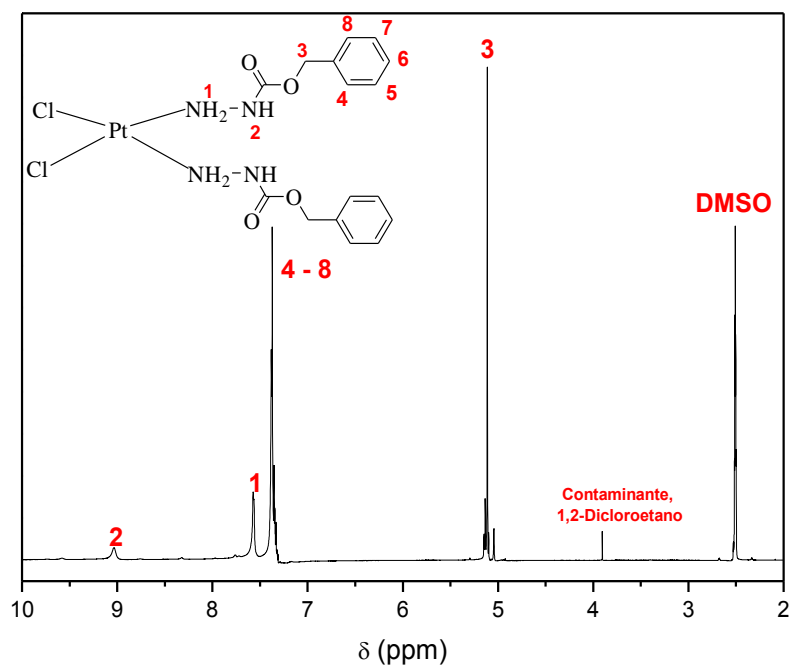
Para os complexos, os sinais referentes aos hidrogênios dos grupos  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$  e anel aromático não sofrem alterações relevantes. Por sua vez, o sinal correspondente ao grupo  $\text{NH}_2$  encontra-se bastante deslocado ( $\sim$  3,5 ppm), por volta de  $\delta$  7,50. Essa grande variação indica a coordenação do ligante à platina através do grupo  $\text{NH}_2$ , sendo os hidrogênios desse grupo mais afetados pela complexação. Em todos os espectros dos complexos o sinal referente ao hidrogênio do grupo  $\text{NH}$  também apresentou alterações ( $\sim$  0,7 ppm), porém menos significativas. Estas alterações observadas para o grupo  $\text{NH}$  são atribuídas à proximidade com o grupo coordenante da molécula.

Por fim, os espectros foram obtidos em  $\text{DMSO}$ , um solvente coordenante. A solvólise de complexos de platina dissolvidos em  $\text{DMSO}$  é bem documentada na literatura. [KERRISON, SADLER, 1985; FANIZZI, *et al.*, 1990; FARREL, KILEV, HACKER, 1990, ALMEIDA, *et al.*, 2000]. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , a ligação do  $\text{DMSO}$  à platina é evidenciada pelo surgimento de um sinal de ressonância por volta de  $\delta$  3,5, correspondente aos hidrogênios metílicos do  $\text{DMSO-}d_6$ , que no solvente livre ocorre por volta de 2,5 ppm.

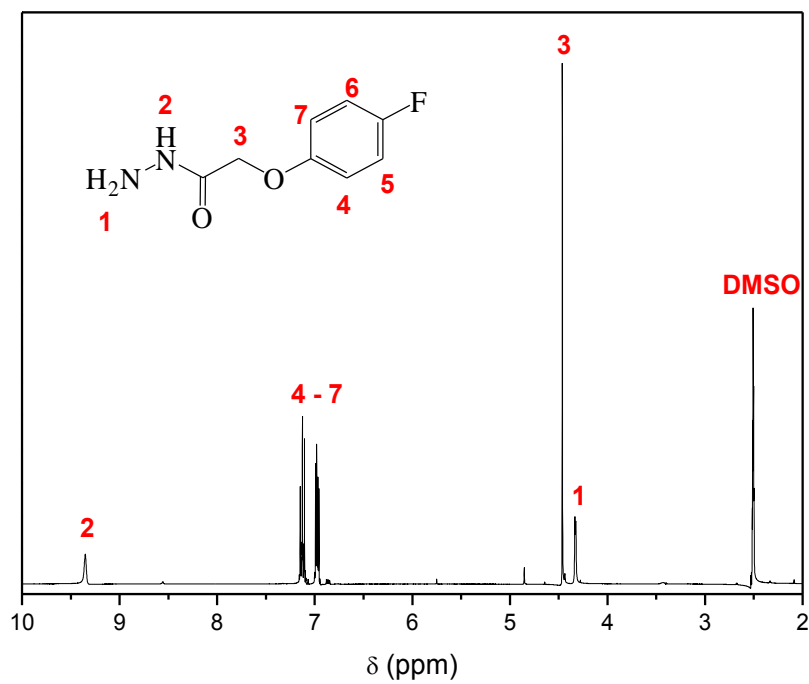
Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos ligantes BC, 4-FH e dos complexos **II** e **III** estão expostos nas Figuras 32 – 35.



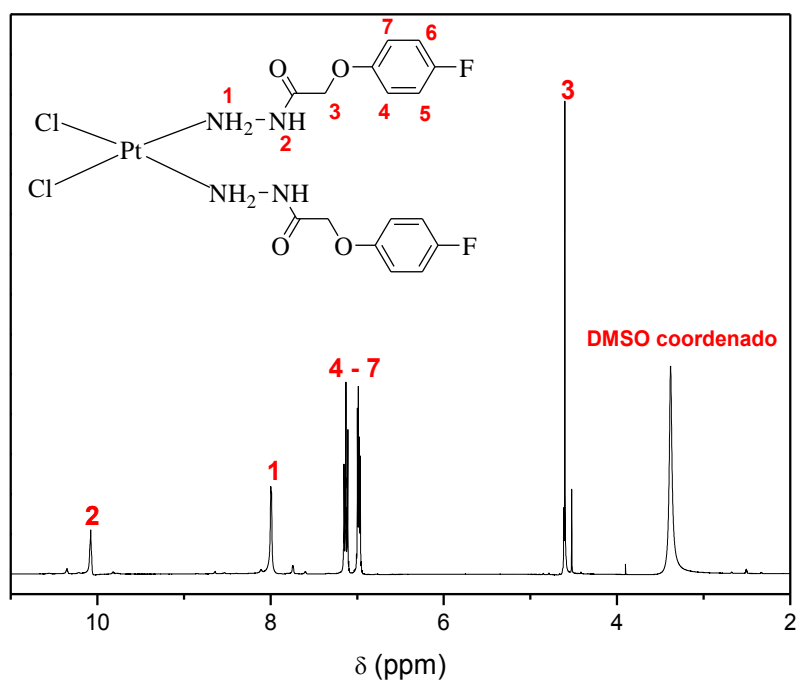
**Figura 32.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante BC em  $\text{DMSO}-d_6$ .



**Figura 33.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo II em  $\text{DMSO}-d_6$ .



**Figura 34.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ligante 4-FH em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



**Figura 35.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do complexo **III** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Após analisar os espectros de cada ligante e complexo, conclui-se que em todos os complexos a coordenação do ligante à platina(II) ocorre via o átomo de nitrogênio do grupo NH<sub>2</sub>. Em todos os complexos, os hidrogênios das aminas encontram-se mais desblindados e em maiores valores de deslocamento; isso ocorre devido à complexação do metal ao ligante, de forma que todos os átomos pertencentes ou próximos ao grupo coordenante serão afetados.

Os espectros dos compostos contendo os valores de integrais dos sinais observados podem ser encontrados nos anexos D e E.

Para uma análise mais detalhada dos dados obtidos por RMN de <sup>1</sup>H foi construída a Tabela 07.

**Tabela 07.** Deslocamentos químicos ( $\delta$ , ppm) dos espectros de RMN <sup>1</sup>H dos ligantes e seus complexos em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Composto	NH <sub>2</sub>	NH	H <sub>ar</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
4-MC	4,06s <sup>a</sup>	8,18s	7,29 – 7,27m 6,92 – 6,90m	4,95s	3,75s
Complexo I	7,53s	8,93s	7,32 – 7,30m 6,94 – 6,90m	5,02s	3,75s
BC	4,08s	8,27s	7,37 – 7,31m	5,04s	-
Complexo II	7,57s	9,02s	7,38 – 7,37m	5,10s	-
4-FH	4,32s	9,36s	7,14 – 6,99m 6,98 – 6,96m	4,46s	-
Complexo III	8,00s	10,08s	7,15 – 7,00m 6,99 – 6,96m	4,59s	-

<sup>a</sup> Abreviações: s, singlete e m, multipeto.

### 5.5.2. RMN de $^{195}\text{Pt}$

Os complexos **I**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII** e **VIII** também foram caracterizados por RMN de  $^{195}\text{Pt}$  e os sinais obtidos para os complexos citados podem ser observados na Tabela 08.

**Tabela 08.** Deslocamentos químicos ( $\delta$ , ppm) dos espectros de RMN de  $^{195}\text{Pt}$  dos complexos em  $\text{DMSO-}d_6$ .

Complexo	$\delta$ $^{195}\text{Pt}$
<b>I</b>	-2253
<b>III</b>	-2247
<b>IV</b>	-2212
<b>V</b>	-3230
<b>VI</b>	-3198
<b>VII</b>	-3263
<b>VIII</b>	-3171

Corroborando com os dados de **IV** e RMN de  $^1\text{H}$ , as análises de RMN de  $^{195}\text{Pt}$  permitem propor de forma inequívoca a esfera de coordenação dos complexos estudados e ainda inferir sobre a pureza dos mesmos, uma vez que cada núcleo de platina gera um único sinal.

Os espectros de RMN de  $^{195}\text{Pt}$  dos complexos com cloro apresentaram um sinal por volta de -2200 ppm. Os valores de deslocamento encontrados confirmam a esfera de coordenação proposta para os complexos, onde a platina possui dois cloretos e dois átomos de nitrogênio. Compostos semelhantes já foram caracterizados e descritos na literatura e seus valores de deslocamento estão condizentes com os complexos aqui reportados. Como exemplo, complexos do tipo *cis*- $[\text{Pt}(\text{R-NH}_2)_2\text{Cl}_2]$  apresentam valores de deslocamento por volta de -2200 ppm, como é o caso do complexo *cis*- $[\text{Pt}(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Cl}_2]$  que apresenta um sinal em -2222 ppm. [ROCHON, *et al.*, 1993; PÉREZ-CABRÉ *et al.*, 2004; GABANO, *et al.*, 2006; ROCHON, *et al.*, 2009; ROCHON, F. D.; BEAUCHAMP, A. L.; DION, C., 2009; SCHAFFER, *et al.*, 2010]. Por sua vez, os espectros de RMN de  $^{195}\text{Pt}$  para os complexos com iodo mostraram um

sinal próximo de  $-3200$  ppm. Estes valores de deslocamento químico também estão condizentes com complexos similares encontrados na literatura, dos quais a platina tem em sua esfera de coordenação dois iodetos e dois átomos de nitrogênio. Por exemplo, o complexo *cis*-[Pt((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] que apresenta um sinal em  $-3211$  ppm. [ROCHON, GRUIA, 2000; TESSIER, ROCHON, 1999; GABANO, *et al.*, 2006]. O fato de os complexos com iodo apresentarem um sinal em menores valores de deslocamento quando comparado aos complexos contendo cloro pode ser explicado pela sua maior polarizabilidade, de modo que nos complexos com iodo o núcleo de platina encontra-se mais blindado que nos complexos com cloro. Nenhum sinal adicional foi observado, o que elimina a possibilidade de isômeros ou impurezas inorgânicas advindas do processo de síntese.

## 5.6. Modelagem molecular

Para os complexos sintetizados, dois isômeros são possíveis, pois um ligante orgânico pode ocupar uma posição *cis* ou *trans* em relação ao outro. A fim de contribuir com os dados espectroscópicos, cálculos teóricos foram realizados para os complexos **I**, **II** e **IV** com o intuito de determinar teoricamente qual geometria (*cis* ou *trans*) é a mais favorável. Para a realização das análises foram considerados os efeitos relativísticos e de solvente devido às pequenas diferenças de energia entre estas conformações e a importância destes efeitos para a previsão teórica das propriedades eletrônicas de complexos de metais de transição. [AMATI, *et al.*, 2007]. Os resultados obtidos para as conformações *cis* ou *trans* podem ser observados na Tabela 09.

De acordo com os dados obtidos, observa-se para todos os complexos que as estruturas *trans* se mostram termodinamicamente mais estáveis na fase gasosa. Estes resultados podem ser atribuídos ao grande tamanho dos ligantes coordenados à platina(II), que proporcionam um aumento do efeito estérico na conformação *cis*.

As estruturas dos complexos também foram realizadas usando o método PCM. Como se pode observar na Tabela 09, os efeitos do solvente alteram consideravelmente as diferenças de energia, tornando a estrutura *cis* termodinamicamente mais estável do que a conformação *trans* em solução. Além disso, as correções relativísticas escalares aumentam ainda mais as diferenças de energia o que favorece a estabilização da

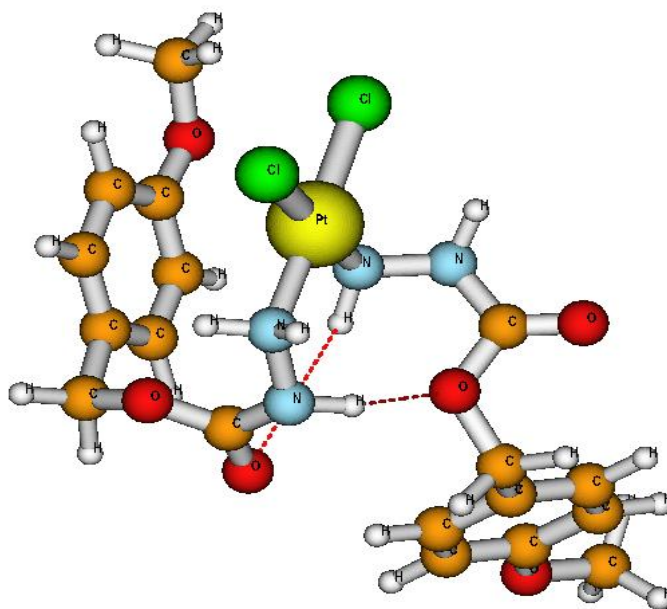
estrutura *cis* para os complexos. Estes resultados estão de acordo com estudos reportados anteriormente para complexos de platina, onde os efeitos relativísticos mostraram-se de grande importância para descrever as propriedades eletrônicas desses sistemas. [AMATI, *et al.*, 2007].

**Tabela 09.** Diferenças de energia ( $\Delta E$ )\* dos complexos *trans-cis* em kcal mol<sup>-1</sup>.

Complexo	Fase gasosa	Efeito do solvente	Correções relativísticas
[Pt(4-MC) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] ou <b>I</b>	-9,34	2,78	8,62
[Pt(BC) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] ou <b>II</b>	-8,45	3,29	8,01
[Pt(3-MH) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] ou <b>IV</b>	-9,35	2,34	6,43

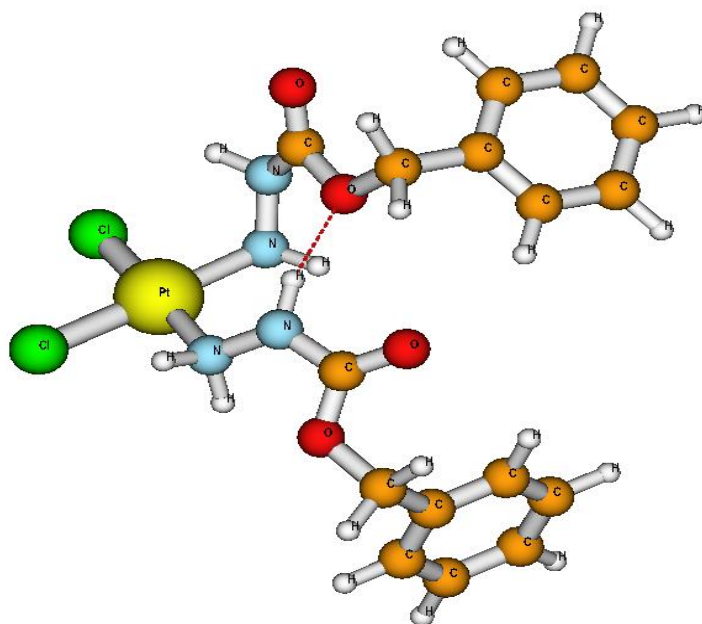
\*  $\Delta E = E_{trans} - E_{cis}$

As estruturas otimizadas das conformações *cis* dos complexos **I**, **II** e **IV** podem ser observadas nas Figuras 36, 37 e 38, respectivamente.

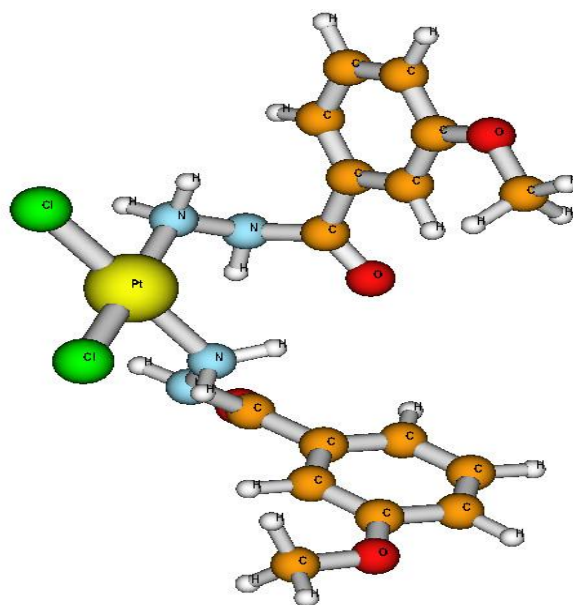


**Figura 36.** Estrutura otimizada da conformação *cis* do complexo **I**.





**Figura 37.** Estrutura otimizada da conformação *cis* do complexo **II**.



**Figura 38.** Estrutura otimizada da conformação *cis* do complexo **IV**.

Os comprimentos de ligação e ângulos de ligação dos complexos *cis* estão reunidos nas Tabelas 10 e 11. Em geral, os resultados indicam que a geometria dos complexos é quadrado planar distorcida. A distorção molecular nos complexos de platina(II) pode ser visualizada pelos ângulos Cl–Pt–Cl e N–Pt–N, cujos valores

calculados são aproximadamente 95° e 98°, respectivamente. Em geral uma pequena diferença foi observada entre os resultados dos comprimentos de ligação e ângulos de ligação envolvendo o centro metálico nos complexos de platina, quando se compara um com outro. Os comprimentos de ligação Pt–N e Pt–Cl calculados estão em torno de 2,34 e 2,12 Å, respectivamente. Os resultados da otimização dos complexos, considerando o método PCM são mostrados entre parênteses na Tabela 10 e 11. Como pode ser observado, pequenas diferenças foram encontradas quando efeitos do meio foram levados em conta, sendo o maior efeito visualizado na energia destas estruturas.

**Tabela 10.** Comprimentos e ângulos de ligação das conformações *cis* dos complexos **II** e **IV** (B3LYP/SDD).

Complexos	Parâmetros	Comprimento		Ângulos de
		de ligação (Å)	Parâmetros	ligação (Graus)
<i>cis</i> -[Pt(BC) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] ou <b>II</b>	Cl–Pt	2,340(35)	Cl–Pt–Cl	95,29
	Pt–N	2,117(15)	N–Pt–N	98,36
	N–N	1,421(41)	Pt–N–N	118,80
	N–C	1,380(73)	N–N–C	122,70
	C–O	1,210(01)	N–C–O	110,77(75)
	C–O	1,346(63)	C–O–C	116,84(48)
	O–C	1,478(66)	O–C–C	111,33
				110,85
<i>cis</i> -[Pt(3-MH) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] ou <b>IV</b>	Cl–Pt	2,338(34)	Cl–Pt–Cl	95,64
	Pt–N	2,125 (12)	N–Pt–N	98,206
	N–N	1,432(49)	Pt–N–N	114,69(83)
	N–C	1,397(412)	N–N–C	115,77(25)
	C–O	1,218(14)	N–C–O	119,36(44)
	C–C	1,485(94)	O–C–C	123,85(82)
	C–O	1,358(54)	C–O–C	118,79(68)
	O–C	1,425(26)		

**Tabela 11.** DFT/B3LYP otimizado dos comprimentos e ângulos de ligação dos complexo **I**.

Complexos	Parâmetros	Comprimento		Ângulos de
		de ligação (Å)	Parâmetros	ligação (Graus)
<i>cis</i> -[Pt(4-MC) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] ou <b>I</b>	Pt–Cl	2,341(52)	Cl–Pt–Cl	95,76
	Pt–N	2,107(10)	N–Pt–N	98,35
	N–N	1,467(39)	Pt–N–N	115,72
	N–C	1,380(88)		121,10
	C–O	1,362(43)	N–N–C	119,74
	O–C	1,476(77)		117,72
	C–C	1,498(500)	N–C–O	111,06
	C–O	1,359(54)		110,85
	O–C	1,429(22)	O–C–C	111,43
				109,52
			C–O–C	118,63(65)

Nas Figuras 36, 37, e 38, ainda podem ser observadas ligações de hidrogênio entre os dois ligantes orgânicos nas estruturas *cis* otimizadas dos complexos **I** e **II**, favorecendo o processo de estabilização termodinâmica. Os comprimentos da ligação H–O nos complexos **I** e **II** se encontram entre 1,132 e 1,423 Å. No complexo **IV** esse valor é 1.452 Å, indicando não uma ligação de hidrogênio, mas apenas uma interação ligeiramente mais fraca. No geral, os resultados computacionais de energia estão de acordo com os resultados experimentais obtidos no presente trabalho, indicando que a conformação *cis* é a mais estável para as estruturas moleculares dos complexos investigados.

## 6. Avaliação preliminar da atividade biológica dos complexos

### 6.1. Atividade citotóxica

O estudo da atividade citotóxica dos compostos foi realizado apenas para complexos contendo cloretos como ligantes abandonadores. Os testes foram realizados frente a células de leucemia mieloide crônica, (células K562) e os resultados obtidos encontram-se expressos na Tabela 12.

**Tabela 12.** Valores de  $CI_{50}$  para os ligantes livres, seus complexos correspondentes, cisplatina e carboplatina frente a células de leucemia mieloide crônica (células K562).

Composto	$CI_{50}^a$ ( $\mu\text{mol L}^{-1}$ )
4-MC	$38,0 \pm 3,8$
BC	$> 100$
4-FH	$> 100$
I	$32,0 \pm 3,2$
II	$25,5 \pm 2,5$
III	$7,0 \pm 0,7$
Cisplatina	$1,1 \pm 0,1$
Carboplatina	$10,0 \pm 1,2$

<sup>a</sup>  $CI_{50}$  = concentração necessária para inibir 50% das células tumorais.

A partir dos dados obtidos observa-se que todos os complexos inibiram o crescimento de células K562, apresentando valores de  $CI_{50}$  entre 7,0 e 32,0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ . Por sua vez, apenas o ligante 4-MC exibiu boa atividade citotóxica. O complexo **I** apresenta um valor de  $CI_{50}$  próximo ao valor observado para o ligante livre. Os valores encontrados indicam que o complexo **III** ou *cis*-[Pt(4-FH)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] é o mais ativo e é pelo menos 14 vezes mais ativo que o ligante livre. Para todos os complexos observam-se valores de  $CI_{50}$  abaixo dos valores obtidos para os ligantes livres correspondentes, entretanto, o complexo **I** é pouco mais ativo que o ligante livre. Este fato está de acordo com relatos obtidos da literatura, que reporta o aumento da atividade biológica dos ligantes a partir de sua coordenação a íons metálicos. [SINGH, SRIVASTAVA,

NARANG, 2000; CYMERMAN-CRAIG, *et al.*, 1995; MALHOTRA, KUMAR, DHINDSA, 1993; MUHI-ELDEEN, AL-OBAIDI, NADIR, 1992].

Em comparação com a cisplatina e a carboplatina, pode-se observar que o complexo **III** é menos ativo que a cisplatina, porém é mais ativo que a carboplatina. Desta forma, pode ser considerado um potencial candidato a estudos posteriores. É interessante ressaltar que, embora a cisplatina seja um agente quimioterápico importante, seus efeitos colaterais levaram ao desenvolvimento e uso clínico da carboplatina. Os complexos **I** e **II** apresentaram bons valores de  $CI_{50}$ , mas foram menos ativos que cisplatina e a carboplatina. No entanto, vale ressaltar que o complexo **II** foi aproximadamente 4 vezes mais ativo que o ligante BC livre. Por fim, os complexos **I**, **II** e **III** podem ser menos tóxicos que os fármacos de platina usados na clínica médica, portanto, um estudo do perfil toxicológico desses complexos de platina representa mais um passo na avaliação da sua utilidade na terapia do câncer, além, é claro, da avaliação destes em outras linhagens celulares.

## **6.2. Atividade antimicobacteriana**

Como discutido anteriormente, algumas hidrazidas são amplamente empregadas no tratamento da tuberculose. Além disso, alguns complexos são bem promissores. [MAIA, *et al.*, 2010; OLIVEIRA, *et al.*, 2014]. Considerando esta constatação, avaliamos o potencial dos complexos obtidos contra *Mycobacterium Tuberculosis*. Os valores de concentração inibitória mínima (CIM) para os ligantes e complexos foram todos maiores do que  $25 \mu\text{g mL}^{-1}$ , indicando que eles não são ativos. [PALOMINO, *et al.*, 2002].

## 7. Conclusões

Novos complexos de Pt(II) contendo hidrazidas ou carbazatos foram sintetizados e caracterizados por métodos usuais de análise. Os dados de espectroscopia mostraram que em todos os complexos dois ligantes orgânicos se coordenaram à platina(II) de forma monodentada via nitrogênio do grupo NH<sub>2</sub>. Os dados de espectroscopia na região do infravermelho a baixa frequência indicam que os complexos sintetizados possuem geometria *cis*. Dados de análise elementar indicam que os compostos estão puros.

A atividade citotóxica dos ligantes e dos seus respectivos complexos foi analisada frente a células K562. O complexo **III** apresentou alta atividade citotóxica contra células de leucemia mielóide crônica. Os complexos **II** e **III** foram bem mais ativos que os ligantes livres e, devido a sua promissora atividade anticâncer, são candidatos a estudos posteriores. Por outro lado, os ensaios microbiológicos contra a bactéria *M. tuberculosis* mostraram que todos os complexos testados exibiram baixa atividade antimicobacteriana.

É interessante ressaltar que este é um dos primeiros trabalhos a reportar a síntese de complexos de platina(II) contendo carbazatos que apresentam atividade citotóxica.

## 8. Referências bibliográficas

ABADI, A. H.; EISSA, A. A. H.; HASSAN, G. S. Synthesis of novel 1, 3, 4-trisubstituted pyrazole derivatives and their evaluation as antitumor and antiangiogenic agents. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 51, p. 838-844, 2003.

ABD EL-WAHED, M. G. *et al.* The electrical conductivity of o-aminobenzoic acid hydrazide and its complexes with  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  e  $\text{Cu}^{2+}$ . **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 13, p. 113-116, 1992.

ABDEL GHANI, N. T.; MANSOUR, A. M. Palladium(II) and platinum(II) complexes containing benzimidazole ligands: molecular structures, vibrational frequencies and cytotoxicity. **Journal of Molecular Structure**, v. 991, n. 1, p. 108-126, 2011.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Global Cancer Facts & Figures**. 2. ed. Atlanta, ACS, 2011. 60f. Disponível em: <  
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf>> Acessado em 17/11/2014.

AIN, Q. U. *et al.* Synthesis, spectroscopic and radical scavenging studies of palladium(II)-hydrazide complexes. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 115, p. 683-689, 2013.

ALBERTO, M. E., BUTERA, V. e RUSSO, N. Which one among the Pt-containing anticancer drugs more easily forms monoadducts with G and A DNA bases? A comparative study among oxaliplatin, nedaplatin, and carboplatin. **Inorganic Chemistry**, v. 50, n. 15, p. 6965-6971, 2011.

ALDERDEN, R. A.; HALL, M. D.; HAMBLEY, T. W. The discovery and development of cisplatin. **Journal of Chemical Education**, v. 83, n. 5, p. 728-734, 2006.

AL-HAZMI, G. A.; EL-METWALLY, N. A series of nickel(II) complexes derived from hydrazide derivatives, electrochemical, thermal and spectral studies. **Arabian Journal of Chemistry**, 2013.

ALMEIDA, M. V. *et al.* Synthesis of platinum complexes from N-benzyl ethylenediamine derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 11, n. 2, p. 154-158, 2000.

AMATI, M. *et al.* 8-Hydroxyquinoline monomer, water adducts, and dimer. Environmental influences on structure, spectroscopic properties, and relative stability of cis and trans conformers. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 51, p. 13403-13414, 2007.

APPLETON, T. G. *et al.* NMR study of the reactions of the *cis*-diamminediaquaplatinum(II) cation with glutathione and amino acids containing a thiol group. **Inorganic Chemistry**, v. 28, n. 11, p. 2030-2037, 2008.

BACH, S. B. H. *et al.* . Complexes of dichloro (ethylenediamine) palladium(II) observed from aqueous solutions by electrospray mass spectrometry. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 18, p. 769-777, 2007.

BARNARD, C. F. J. Platinum anti-cancer agents; twenty years of continuing development. **Platinum Metals Reviews**, v. 33, p. 162-167, 1989.

BARNARD, C. F. J.; CLEARE, M. J.; HYDES, P. C. Second generation anticancer platinum compounds. **Chemistry in Britain**, v. 22, p. 1001-1004, 1986.

BARRY, N. P.; SADLER, P. J. 100 years of metal coordination chemistry: from Alfred Werner to anticancer metallodrugs. **Pure and Applied Chemistry**, v. 86, n. 12, p. 1897-1910, 2014.

BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A**, v. 38, n. 6, p. 3098, 1988.



BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648-5652, 1993.

BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. Considerações sobre a química bioinorgânica medicinal. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 4, n. 2, p. 131-142, 2007.

BERNERS-PRICE, S. J.; RONCONI, L.; SADLER, P. J. Insights into the mechanism of action of platinum anticancer drugs from multinuclear NMR spectroscopy. **Progressing in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy**, v. 45, p. 65-98, 2006.

BLOEMINK, M. J. *et al.* Metal Ions in Biological Systems. **Marcel dekker, New York**, v. 32, p. 641-685, 1996.

BONTCHEV, P. R. *et al.* Platinum(II) complexes of hydrazides of aspartic and glutamic acids. **Polyhedron**, v. 4, n. 7, p. 1315-1318, 1985.

BOULIKAS, T. Low toxicity and anticancer activity of a novel liposomal cisplatin (Lipoplatin) in mouse xenografts. **Oncology Reports**, v. 12, p. 3-12, 2004.

BRISTOL, M. S.; JOHNSON, M. **Drugs of the Future**, v. 15, p. 739, 1990.

BRUIJNINCX, P. C., SADLER, P. J. New trends for metal complexes with anticancer activity. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 12, n. 2, p. 197-206, 2008.

CASTELO FILHO, A. *et al.* II Consenso Brasileiro de Tuberculose. Normas Brasileiras para Tuberculose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, n. 1, p. 54-56, 2004.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. ***Pseudomonas aeruginosa* in Healthcare Settings.** Disponível em: <<http://www.cdc.gov/hai/organisms/pseudomonas.html>> Acessado em 31/11/2014.

CHOHAN, Z. H. *et al.* Antibacterial dimeric copper(II) complexes with chromone-derived compounds. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 2, p. 223-231, 2012.

CHOHAN, Z.; SHERAZI, S. K. A.; PRAVEEN, M. Synthesis, ligational and biological properties of cobalt(II), copper(II), nickel(II) and zinc(II) complexes with pyrazinedicarboxamide derived furanyl, thienyl and pyrrolyl compounds. **Metal-Based Drugs**, v. 5, n. 6, p. 347-354, 1998.

COHEN, S. M. New approaches for medicinal applications of bioinorganic chemistry. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 11, n. 2, p. 115-120, 2007.

COTTON, F. A.; WILKINSON, G.; GAUS, P. L. **Basic Inorganic Chemistry**. 3.ed. New York: Wiley, 1995.

CYMERMAN-CRAIG, J; WILLIS, D.; RUBBO, S. P.; EDGAR, S. **Nature**, v. 176, p. 34-35, 1995.

DALCOLMO, M. P.; NORONHA DE ANDRADE, M. K.; PICON, P. D. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 1, p. 34-42, 2007.

DEKEYSER, M. A.; MCDONALD, P. T.; ANGLE, G. W. The discovery of bifenazate, a novel carbazate acaricide. **Chimia International Journal for Chemistry**, v. 57, n. 11, p. 702-704, 2003.

DEMICHELI, C.; FRÉZARD, F. Novas embalagens para medicamentos à base de antimônio usados no tratamento de leishmaniose e esquistossomose. **Cadernos Temáticos de Química Nova Na Escola**, v. 6, p. 24-30, 2005.

DIANU, L. *et al.* Transition metal M(II) complexes with isonicotinic acid 2-(9-anthrylmethylene)-hydrazide. **Journal of the Serbian Chemical Society**, v. 75, n. 11, p. 1515-1531, 2010.

DINSMORE, C. J.; BELL, I. M. Inhibitors of farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase-I for antitumor therapy: Substrate-based design, conformational constraint and biological activity. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 3, n. 10, p. 1075-1093, 2003.

DODOFF, N., GRANCHAROV, K., & SPASSOVSKA, N. Platinum(II) complexes of 4-methoxy- and 4-chlorobenzoic acid hydrazides. Synthesis, characterization, and cytotoxic effect. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 60, n. 4, p. 257-266, 1995.

DODOFF, N.; GRANCHAROV, K.; GUGOVA, R.; SPASSOVSKA, N. Platinum(II) complexes of benzoic- and 3-methoxybenzoic acid hydrazides. Synthesis, characterization, and cytotoxic effect. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 54, n. 3, p. 221-233, 1994.

DOLEŽEL, P.; KUBÁŇ, V. Mass spectrometric study of platinum complexes based on cisplatin. **Chemical Papers**, v. 56, n. 4, p. 236-240, 2002.

DOLG, M. In **Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry**; GROTEENDORST, J., E.; John von Neumann Institute for Computing: Julich, Germany, v. 1, p. 479 – 508, 2000.

DROŽDŽEWSKI, P. *et al.* Synthesis, structure and vibrational spectroscopy of palladium(II) complexes with 2-thiophenecarboxylic hydrazide (tch): Crystal structure of  $[\text{PdCl}_2(\text{tch})_2] \cdot 2\text{dmf}$ . **Vibrational Spectroscopy**, v. 40, n. 1, p. 118-126, 2006.

ESDAILE, L. J. *et al.* Modified porphyrinoids from carbazates and hydrazones and the first crystal structure of a di-iminoporphodimethene. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 40, p. 6931-6935, 2005.

FANIZZU, F. P. *et al.* Solvolysis of platinum complexes with substituted ethylenediamines in dimethyl sulfoxide. **Inorganic Chemistry**, v. 29, n. 1, p. 29-33, 1990.

FARRELL, N. Biomedical uses and applications of Inorganic Chemistry. An overview. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 232, n. 1-2, p. 1-4, 2002.

FARRELL, N. *et al.* Effects of geometric isomerism and ligand substitution in bifunctional dinuclear platinum complexes on binding properties and conformational changes in DNA. **Biochemistry**, v. 34, n. 47, p. 15480-15486, 1995.

FARRELL, N. *et al.* Chemical properties and antitumor activity of complexes of platinum containing substituted sulfoxides  $[\text{PtCl}(\text{R}'\text{R}''\text{SO})(\text{diamine})]\text{NO}_3$ . Chirality and leaving-group ability of sulfoxide affecting biological activity. **Inorganic Chemistry**, v. 29, n. 3, p. 397-403, 1990.

FARRELL, N. P.; DE ALMEIDA, S. G.; SKOV, K. A. Bis (platinum) complexes containing two platinum *cis*-diammine units. Synthesis and initial DNA-binding studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 15, p. 5018-5019, 1988.

FERRAZ, K. O. *et al.* N(4)-tolyl-2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones and their palladium(II) and platinum(II) complexes: cytotoxicity against human solid tumor cells. **Polyhedron**, v. 30, n. 2, p. 315-321, 2011.

FICHTINGER-SCHEPMAN, A. M. J. *et al.* .. Adducts of the antitumor drug *cis*-diamminedichloroplatinum(II) with DNA: formation, identification, and quantitation. **Biochemistry**, v. 24, n. 3, p. 707-713, 1985.

FONTES, A. P. S. *et al.* Síntese e caracterização de complexos de platina(IV) com derivados n-benzilados da 1, 3-propanodiamina. **Química Nova**, v. 33, n. 6, p.1259-1262, 2010.

FONTES, A. P. S. *et al.* Synthesis, characterization, and cytotoxicity of trifunctional dinuclear platinum complexes: comparison of effects of geometry and polyfunctionality on biological activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 16, p. 3189-3192, 2000.

FONTES, A. P. S. et.al. New copper(II) complexes containing 2-furoic hydrazide and 5-nitro-2-furoic hydrazide ligands: synthesis, thermal, magnetic and spectroscopic characterization. **Transition Metal Chemistry**, v. 29, p. 382-387, 2004.

FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H. A química inorgânica na terapia do câncer. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p.13-18, 2005.

FONTES, A. P. S.; DE ALMEIDA, S. G.; NADER, L. D. Platinum complexes in cancer chemotherapy. **Química Nova**, v. 20, n. 4, p. 398-406, 1997.

FRICKER, S. P. The therapeutic application of lanthanides. **Chemical Society Reviews**, v. 35, n. 6, p. 524-533, 2006.

FRICKER, S. P. Metal based drugs: from serendipity to design. **Dalton Transactions**, v. 43, p. 4903-4917, 2007.

GABANO, E. *et al.*  $^{195}\text{Pt}$  NMR spectroscopy: A chemometric approach. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 250, n. 15, p. 2158-2174, 2006.

GALAL, S. A. *et al.* New transition metal ion complexes with benzimidazole-5-carboxylic acid hydrazides with antitumor activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 4, p. 1500-1508, 2009.

GAROUFIS, A.; HADJIKAKOU, S. K.; HADJILIADIS, N. Palladium coordination compounds as anti-viral, anti-fungal, anti-microbial and anti-tumor agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, n. 9-10, p. 1384-1397, 2009.

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

GÓMEZ-RUIZ, S. *et al.* .. On the discovery, biological effects, and use of cisplatin and metallocenes in anticancer chemotherapy. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v. 2012, p. 1-14, 2012.

GOTTLIEB, H. E.; KOTLYAR, V.; NUDELMAN, A. NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 21, p. 7512-7515, 1997.

GOWDA K. R. S. *et al.* . Mechanism of DNA binding and cleavage. **Biomedicine and Biotechnology**, v. 2, n. 1, p. 1-9, 2014.

GREEN, M.; GARNER, M.; ORTON, D. M.; Literature highlights cisplatin the last five years. **Transition Metal Chemistry**, v.17, n.2, p. 164-176, 1992.

GUERRA, W. *et al.* A New Complex of Palladium(II) with 2-furoic hydrazide: Synthesis, characterization, theoretical calculations and biological studies. **Croatica Chemica Acta**, v. 86, n. 2, p. 201-206, 2013.

GUERRA, W. *et al.* Platinum and palladium complexes with 2, 4-Dinitrophenylhydrazine: synthesis and cytotoxic activity. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 31, n. 4, p. 620-624, 2012.

GUERRA, W. *et al.* Complexes of platinum and palladium with 4-nitrobenzoic hydrazide: synthesis and cytotoxic activity. **Central European Journal of Chemistry**, v. 11, n. 2, p. 290-294, 2013.

GUERRA, W. *et al.* Síntese e caracterização de novos complexos de platina(II) com ligantes derivados do furano e nitrofurano. **Química Nova**, v. 28, n. 5, 809, 2005.

GUERRA, W.; SILVA, H.; ALMEIDA, M. V; FONTES, A. P. S. Síntese e Caracterização de um Novo Complexo de Platina(IV) a partir de seu Análogo de Platina(II) Utilizando Iodo Molecular como Agente Oxidante: uma Rota Sintética Interessante para obtenção de Complexos de Platina. **Química Nova**, v. 30, n. 1, p. 56-58, 2007.

GÜRSOY, A.; KARALI, N. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of 3-[(3-phenyl-4(3*H*)-quinazolinone-2-yl)mercaptoacetyl]hydrazono]-1*H*-2-indolinones.

**European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, p. 633-643, 2003.

GÜRSOY, E.; GÜZELDEMIRCI-ULUSOY, N. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2 , 1 - b]thiazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, p. 320-326, 2007.

HALL, M. D.; HAMBLEY, T. W. Platinum(IV) antitumor compounds: their bioinorganic chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 232, p. 49-67, 2002.

HAMBLEY, T. W. Platinum binding to DNA: structural controls and consequences. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, v., n. 19, p. 2711-2718, 2001.

HAMBLEY, T.W. The influence of structure on the activity and toxicity of Pt anti-cancer drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 166, p. 181-223, 1997.

HENDERSON, W.; EVANS, C. Electrospray mass spectrometric analysis of transition-metal halide complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 294, n.2, p. 183-192, 1999.

HERNANDES, M. *et al.* Recent insights on the medicinal chemistry of metal-based compounds: hints for the successful drug design. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 31, p. 3739-3750, 2010.

HUANG, W. *et al.* Efficacy and tolerability of lanthanum carbonate in treatment of hyperphosphatemia patients receiving dialysis--a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Current Medical Research And Opinion**, v. 30, n. 1, p. 99-108, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **ABC do câncer**. Abordagens básicas para o controle do câncer. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2012. 134f. Disponível em: < [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro\\_abc\\_2ed.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_abc_2ed.pdf) > Acessado em 10/04/2014.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **O câncer e seus fatores de riscos.** O que a educação pode evitar? 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2013. 56f. Disponível em: < [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/pdf\\_final\\_Cancerfatoresrisco.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/pdf_final_Cancerfatoresrisco.pdf) > Acessado em 10/04/2014.

JAMIESON, E. R., & LIPPARD, S. J. Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2467-2498, 1999.

JONG, J. C. *et al.* Carbazates as potent inhibitors of hormone-sensitive lipase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 7, p. 1741-1744, 2004.

KAPDI, A. R.; FAIRLAMB, I. J. S. Anti-cancer palladium complexes: a focus on  $PdX_2L_2$ , palladacycles and related complexes. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 13, p. 4751-4777, 2014.

KATHIRESAN, A. *et al.* Synthesis and characterization of cobalt(II), nickel(II), copper(II) and zinc(II) complexes of 2-nitrobenzoic acid with methyl carbazate as ancillary ligand. Crystal structure of the copper(II) complex. **Transition Metal Chemistry**, v. 37, n. 4, p. 393-397, 2012.

KERRISON, S. J. S.; SADLER, P. J. Solvolysis of *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] in dimethyl sulphoxide and reactions of glycine with [PtCl<sub>3</sub>(Me<sub>2</sub>SO)]—as probed by <sup>195</sup>Pt nuclear magnetic resonance shifts and <sup>195</sup>Pt–<sup>15</sup>N coupling constants. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v. 23, p. 861-863, 1977.

KERRISON, S. J. S.; SADLER, P. J. <sup>195</sup>Pt NMR studies of platinum(II) dimethylsulphoxide complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 104, n. 3, p. 197-201, 1985.

KHAN, B. T. *et al.* Mixed ligand complexes of *cis*-dichloroethionine palladium(II) with purines, pyrimidines and nucleosides. **Inorganica Chimica Acta**, v. 170, n. 1, p. 129 - 131, 1990.



KOSTOVA, I. Platinum complexes as anticancer agents. **Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery**, v. 1, n. 1, p. 1-22, Jan. 2006.

KOSTOVA, I. Platinum complexes as anticancer agents. **Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery**, v. 1, n. 1, p. 1-22, Jan. 2006.

KRIZA, A. *et al.* Synthesis and structural studies of complexes of Cu, Co, Ni and Zn with isonicotinic acid hydrazide and isonicotinic acid (1-naphthylmethylene) hydrazide. **Journal of the Serbian Chemical Society**, v. 75, n. 2, p. 229-242, 2010.

KUSHEV, D. *et al.* Synthesis and cytotoxic of platinum(II) complexes of 3-aminocyclopentanespiro-5-hydantoin and 3-aminocycloheptanespiro-5-hydantoin. **Z. Naturforsch.**, v. 58c, n. 1-2, p. 103-108, 2003.

KUSHEV, D. *et al.* Synthesis, cytotoxicity and antitumor activity of platinum(II) complexes of cyclopentanecarboxylic acid hydrazide. **Biological Chemistry**, v. 380, n. 11, p. 1287-1294, 1999.

KUSHEV, D. *et al.* Synthesis, cytotoxicity, antibacterial and antitumor activity of platinum(II) complexes of 3-aminocyclohexanespiro-5-hydantoin. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 89, p. 3-4, 2002.

KUSHEV, D. *et al.* Unusual reactivity of cytotoxic *cis*-dihydrazide Pt(II) complexes in aqueous solution. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 96, n. 4, p. 469-477, 2003.

KUSHEV, D.N. *et al.* Cytotoxic and antitumor activity of platinum(II) complexes of aromatic and cycloalkanecarboxylic acid hydrazides. **Z. Naturforsch.**, v. 52c, p. 49-54, 1997.

LAGHA, A. *et al.* Systemic therapy in the management of metastatic or advanced salivary gland cancers. **Head Neck Oncology**, v. 4, n. 19, p. 1-12, 2012.

LEGENDRE, F. *et al.* A complete kinetic study of GG versus AG platination suggests that the doubly aquated derivatives of cisplatin are the actual DNA binding species. **Chemistry – A European Journal**, v. 6, n. 11, p. 2002-2010, 2000.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785, 1988.

LI, LI-JUN *et al.* Synthesis, characterization and cytotoxicity studies of platinum(II) complexes with reduced amino acid ester Schiff-bases as ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 419, p. 135-140, 2014.

LI, X. S.; FRISCH, M. J. J. **Chemical Theory and Computation**., v. 2, p. 835-839, 2006.

MA, G.; ZHANG, T.; YU, K. Synthesis, X-ray crystal structure and thermal decomposition mechanism of  $[\text{Zn}(\text{MCZ})_3](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (MCZ= Methyl Carbazate). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 4, p. 796-800, 2005.

MAHALINGAM, V. *et al.* Ru(II)–DMSO complexes containing aromatic and heterocyclic acid hydrazides: Structure, electrochemistry and biological activity. **Polyhedron**, v. 28, n. 8, p. 1532-1540, 2009.

MAIA, P. I. S. *et al.* Palladium(II) complexes with thiosemicarbazones: syntheses, characterization and cytotoxicity against breast cancer cells and Anti-Mycobacterium tuberculosis activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 7, p. 1177-1186, 2010.

MALHOTRA, R.; KUMAR, S.; & DHINDSA, K. S. Synthesis spectral, Redox and antimicrobial activity of metal complexes. **Indian Journal of Chemistry**, v. 32, p. 457, 1993.

MANJUNATHA, K.; *et al.* Synthesis and biological evaluation of some 1, 3, 4-oxadiazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 5225-5233, 2010.

MARKOVIĆ, V. *et al.* . Synthesis, cytotoxic activity and DNA-interaction studies of novel anthraquinone–thiosemicarbazones with tautomerizable methylene group. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, p. 228-238, 2013.

[MARQUES](#), M. P. M. Platinum and palladium polyamine complexes as anticancer agents: The structural factor. **International Scholarly Research Notices Spectroscopy**, v. 2013, p. 1-29, 2013.

MARTINEZ, A. J. *et al.* Synthesis, thermal and spectral study of oxovanadium(IV) complexes with benzoic acid hydrazine and p-hydroxybenzoic acid hydrazide. **Synthesis Reactivity in Inorganic Metal-Organic Chemistry**, v. 18, n. 9, p. 881-901, 1988.

MARZANO, C. *et al.* .. New copper(I) phosphane complexes of dihydridobis(3-nitro-1,2,4-triazolyl)borate ligand showing cytotoxic activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 100, n. 2, p. 299-304, 2006.

MILENKOVIĆ, M. *et al.* Synthesis, characterisation and biological activity of Co(III) complex with the condensation product of 2-(diphenylphosphino) benzaldehyde and ethyl carbazate. **Inorganica Chimica Acta**, v. 395, p. 33-43, 2013.

MINDICH, A. L.; HAUKKA, M.; BOKACH, N. A. Synthesis and Crystal Structure of trans-Diiodobis (piperidine-1-carbonitrile) platinum (II). **Journal of Crystallography**, v. 2013, p. 1-4, 2013.

MUHI-ELDEEN, Z. *et al.* Synthesis and antimicrobial activity of Ni(II), Co(II), Zn(II) and Cd(II) complexes of 4-substituted-3-mercapto-5-phenyl-4H-1, 2, 4-triazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 2, p. 101-106, 1992.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds**. Part B: Applications in coordination, organometallic and bioinorganic chemistry. 5. ed. New York: Wiley, 1997.

NARANG, K. K.; SINGH, V. P. Synthesis, characterization, thermal studies and biological activity of iron(III) complexes with some acylhydrazines. **Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry**, v. 23, n. 6, p. 971-989, 1993.

NARANG, R.; NARASIMHAN, B.; SHARMA, S. A review on biological activities and chemical synthesis of hydrazide derivatives. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 4, p. 569-612, 2012.

NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Complexos de platina(II) na terapia do câncer. **Revista Virtual de Química**, v.3, n.3, p. 196-209, 2011.

OLIVEIRA, G. *et al.* Cobalt(III) complexes with thiosemicarbazones as potential anti-Myco bacterium tuberculosis agents. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 10, p. 1848-1856, 2014.

ORVIG, C.; ABRAMS, M. J. Medicinal inorganic chemistry: introduction. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2201-2204, 1999.

ÖZDEMİR, U. Ö.; AKKAYA, N.; ÖZBEK, N. New nickel(II), palladium(II), platinum(II) complexes with aromatic methanesulfonylhydrazone based ligands. Synthesis, spectroscopic characterization and in vitro antibacterial evaluation. **Inorganica Chimica Acta**, v. 400, n. 1, p. 13-19, 2013.

PALOMINO, J. C. *et al.* Resazurin microtiter assay plate: Simple and inexpensive method for detection of drug resistance in Myco bacterium tuberculosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 40, n. 8, p. 2720-2722, 2002.

PASETTO, L. M. *et al.* The development of platinum compounds and theirs possible combination. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 60, n. 1, p. 59-75, 2006.

PASINI, A.; ZUNINO, F. New cisplatin analogues - on the way to better antitumor agents. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 26, n. 7, p. 615-624, 1987.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ G. S.; VYVYAN, J. R. Introdução à Espectroscopia, 4ª edição, **CENGAGE Learning**, 2010.

PEREIRA-MAIA, E.; GARNIER-SUILLEROT, A. Impaired hydrolysis of cisplatin derivatives to aquated species prevents energy-dependent uptake in GLC4 cells resistant to cisplatin. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 8, n. 6, p. 626-634, 2003.

PÉREZ-CABRÉ, M. *et al.* Pd(II) and Pt(II) complexes with aromatic diamines: study of their interaction with DNA. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 98, n. 3, p. 510-521, 2004.

PÉREZ, R. P. Cellular and molecular determinants of cisplatin resistance. **European Journal of Cancer**, v. 34, p. 1535-1542.

POPLE, J. A.; HEAD-GORDON, M.; RAGHAVACHARI, K. Quadratic configuration interaction. A general technique for determining electron correlation energies. **The Journal of Chemical Physics**, v. 87, n. 10, p. 5968-5975, 1987.

PRASAD, K. S. *et al.* Palladium(II) complexes as biologically potent metallo-drugs: Synthesis, spectral characterization, DNA interaction studies and antibacterial activity, **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 107, p. 108-116, 2013.

QUAEYHAEGENS, F; HOFMANS, H; DESSEYN, H. O. The vibrational spectra of the Ni(II) and Cu(II) complexes with oxamic hydrazide. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy**, v. 43, n. 4, p. 531-537, 1987.

RAVEENDRAN, R.; PAL, S. Ortho-metallated ruthenium(III) complexes with some acid hydrazide based Schiff bases. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 692, n. 4, p. 824-830, 2007.

ROCHON, F. D.; DION, C.; BEAUCHAMP, A. L.; Multinuclear magnetic resonance studies of the reactions of the antitumor complexes *cis*-Pt(L)<sub>2</sub>X<sub>2</sub> and *cis*-Pt(NH<sub>3</sub>)(L)X<sub>2</sub> (L = cyclobutylamine and cyclopentylamine) with guanosine and other bases and crystal structures of Pt(cyclopentylamine)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>. **Inorganica Chimica Acta**, v. 362, n. 11, p. 3885-3895, 2009.

ROCHON, F. D.; BEAUCHAMP, A. L.; DION, C. Multinuclear magnetic resonance studies of the hydrolyzed and aquated species of the antitumor complexes *cis*-Pt(cyclobutylamine)<sub>2</sub>X<sub>2</sub> and *cis*-Pt(NH<sub>3</sub>)(cyclobutylamine)X<sub>2</sub> and antitumor testing of mixed-amine Pt(II) compounds. **Inorganica Chimica Acta**, v. 362, n. 6, p. 1887-1894, 2009.

ROCHON, F. D.; GRUIA, L. M. Synthesis and characterization of Pt(II) complexes with amine and carboxylato ligands. Crystal structure of (1, 1-cyclobutanedicarboxylato) di (ethylamine) platinum(II)·H<sub>2</sub>O. **Inorganica Chimica Acta**, v. 306, n. 2, p. 193-204, 2000.

ROCHON, F. D.; DOYON, M.; BUTLER, I. S. Synthesis and characterization of platinum(II) complexes with adamantanamine derivatives and related ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 32, n. 12, p. 2717-2723, 1993.

RODRIGUES, F. S. S.; POLIDORI, M. M. Enfrentamento e Resiliência de Pacientes em Tratamento Quimioterápico e seus Familiares. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 58, n. 4, p. 619-627, 2012.

RODRIGUES, M. A.; RUGGIERO, R.; GUERRA, W. Compostos inorgânicos como fármacos. **Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, v. 115, p. 25-30, 2009.

ROLLAS, S.; GÜLERMAN, N.; ERDENIZ, H. Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazolines. **Farmaco**, v. 57, n. 2, p. 171-174, 2002.

ROLLAS, S.; KÜÇÜKGÜZEL, G. Biological activities of hydrazone derivatives. **Molecules**, v. 12, n. e, p. 1910-1939, 2007.

RONCONI, L.; SADLER, P. J. Applications of heteronuclear NMR spectroscopy in biological and medicinal inorganic chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 252, n. 21, p. 2239-2277, 2008.

ROSENBERG, B. *et al.* .. Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. **Nature**, v. 222, n. 5191, p. 385-386, 1969.

ROSENBERG, B. Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy. **Naturwissenschaften**, v. 60, n. 9, p. 399-406, 1973.

ROSENBERG, B.; CAMP, L. V.; KRIGAS, T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. **Nature**, v. 205, p. 698-699, 1965.

ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L. The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds. **Cancer Research**, v. 30, p. 1799-1802, 1970.

SCHAFFER, D. J. *et al.* Syntheses and crystal structures of a series of palladium(II) and platinum(II) complexes bearing new hydrazine-based bisphosphinite ligands equipped with pyridyl arms. **Polyhedron**, v. 29, n. 6, p. 1660-1666, 2010.

SCHOBERT, R.; BIRSACK, B. *cis*-Dichloroplatinum(II) complexes with aminomethylnicotinate and-isonicotinate ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 358, n. 12, p. 3369-3376, 2005.

SEKHON, B. S.; GANDHI, L. Medicinal uses of inorganic compounds - 1. **Resonance**, v. 11, p. 75-89, issue 4, 2006.

SHEIKH, J. *et al.* Synthesis and in vitro biology of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zinc(II) complexes of functionalized beta-diketone bearing energy buried potential antibacterial and antiviral O,O pharmacophore sites. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 17, p. 269-276, 2013.

SHENG, G. H. *et al.* Synthesis, crystal structures, and biological activity of oxovanadium(V) complexes with similar tridentate hydrazone ligands. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 67, n. 10, p. 1760-1770, 2014.

SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. **Química Inorgânica**. 4. Ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.

SILVA, G. B.; VARGAS, M. D. Complexos de  $Pt^{4+}$ : Estratégia Molecular no Combate ao Câncer. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 2, p. 102-117, 2012.

SILVA, H. *et al.* Synthesis, characterization, and cytotoxic activity of novel platinum(II) complexes derived from n-benzyl-ethylenediamine and oxalate. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 75, n. 4, p. 407-411, 2010.

SILVA, P. P. *et al.* .. [Two new ternary complexes of copper\(II\) with tetracycline or doxycycline and 1,10-phenanthroline and their potential as antitumoral: Cytotoxicity and DNA cleavage](#). **Inorganic Chemistry**, v. 50, n. 14, p. 6414-6424, 2011.

SILVA, P. P. *et al.* Correlation between DNA interactions and cytotoxic activity of four new ternary compounds of copper(II) with N-donor heterocyclic ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 132, p. 67-76, 2014.

SINGH, B.; SRIVASTAVA, R.; NARANG, K. K. Synthesis and Spectral Studies of Zinc Chloride Complexes with Some Acetophenone and 4-Hydroxy-Acetophenone Acylhydrazones. **Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry**, v. 30, n. 7, p. 1175-1192, 2000.

SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A. Drugs against tuberculosis: past, present and future. **Química Nova**, v. 28, n. 4, p. 678-682, 2005.

SUR. P. *et.al.* Nitrofurán derivatives of fatty acid hydrazides induce differentiation in human myeloid leukaemic cell lines. **Cancer Letters**, v. 94, n. 1, p. 27-32, 1995.



SZACHOWICZ-PETELSKA, B.; FIGASZEWSKI, Z.; LEWANDOWSKI, W. Mechanisms of transport across cell membranes of complexes contained in antitumour drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 222, n. 2, p. 169-182, 2001.

TAVARES, T. T. *et al.* Platinum(II) and palladium(II) aryl-thiosemicarbazone complexes: synthesis, characterization, molecular modeling, cytotoxicity, and antimicrobial activity. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 67, n. 6, p. 956-968, 2014.

TAVARES, T. T. *et al.* Platinum(II) complexes containing long-chain hydrophobic *N*-alkyl-diamine ligands: Synthesis, characterization, molecular modeling, and cytotoxic activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 115, p. 13-19, 2012.

TERZIOĞLU, N.; GÜRSOY, A. Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2, 6-dimethylimidazo[2, 1 - b]-[1, 3, 4]thiadiazole-5-carbohydrazide. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, p. 781-786, 2003.

TESSIER, C.; ROCHON, F. D. Multinuclear NMR study and crystal structures of complexes of the types *cis* and *trans*-Pt(Ypy)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>, where Ypy = pyridine derivative and X= Cl and I. **Inorganica Chimica Acta**, v. 295, n. 1, p. 25-38, 1999.

THOMPSON, K. H.; ORVIG, C. Boon and bane of metal ions in medicine. **Science**, v. 300, n. 5621, p. 936-939, 2003.

UNGER, Y.; STRASSNER, T. Platinum(II) complexes with amide-functionalized NHC ligands. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 713, p. 203-208, 2012.

VAN DER VEER, J. L.; REEDIJK, J.; Investigating antitumour drug mechanisms. **Chemistry In Britain**, v. 24, p. 775-780, 1988.

VAN ELDIK, R. Fascinating inorganic/bioinorganic reaction mechanisms. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 251, n. 13, p. 1649-1662, 2007.

VICINI, P. *et al.* Synthesis and antiproliferative activity of benzo[d]isothiazole hydrazones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 624-632, 2006.

WANG, D.; LIPPARD, S. J. Cellular processing of platinum anticancer drugs. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, p. 307-320, 2004.

WHEATE, N. J. *et al.* .. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. **Dalton Transactions**, v. 39, n. 35, p. 8097-8340, 2010.

[WILSON](#), J. J.; LIPPARD, S. J. In vitro anticancer activity of *cis*-diammineplatinum(II) complexes with  $\beta$ -diketonate leaving group ligands. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 11, p. 5326-5336, 2012.

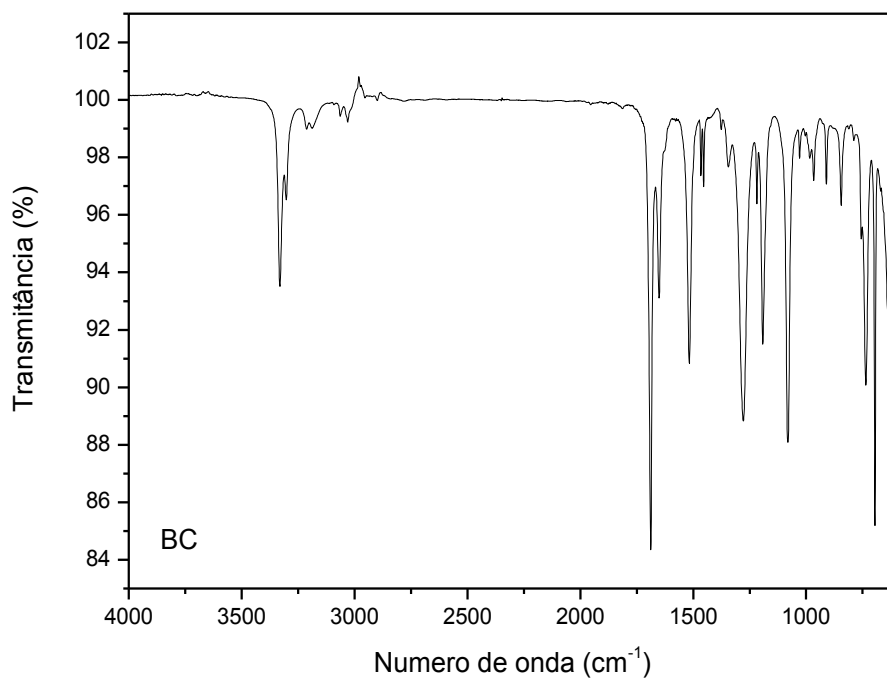
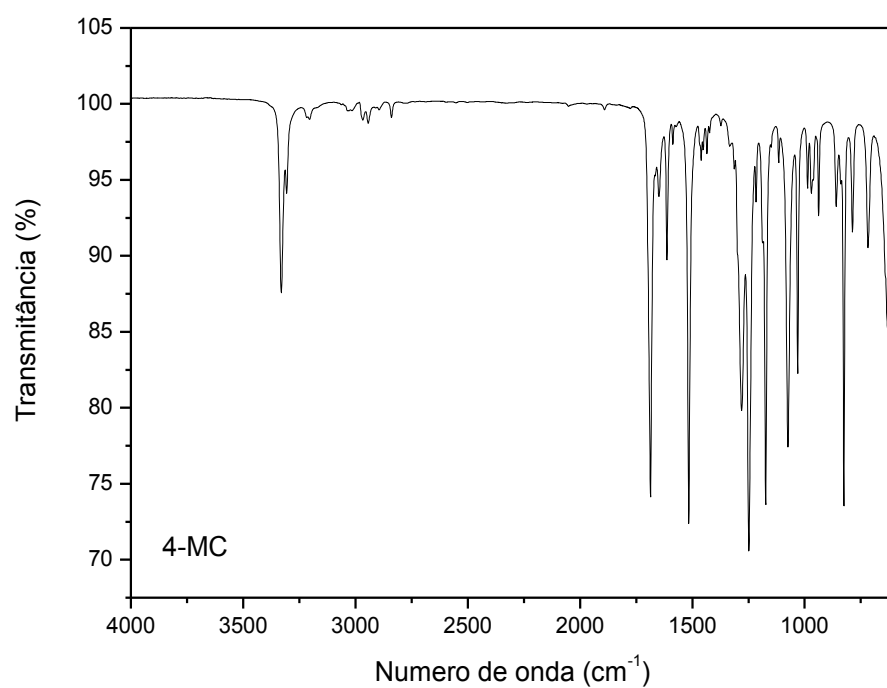
WONG, E.; GIANDOMENICO, C. M. [Current status of platinum-based antitumor drugs](#). **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2451-2466, 1999.

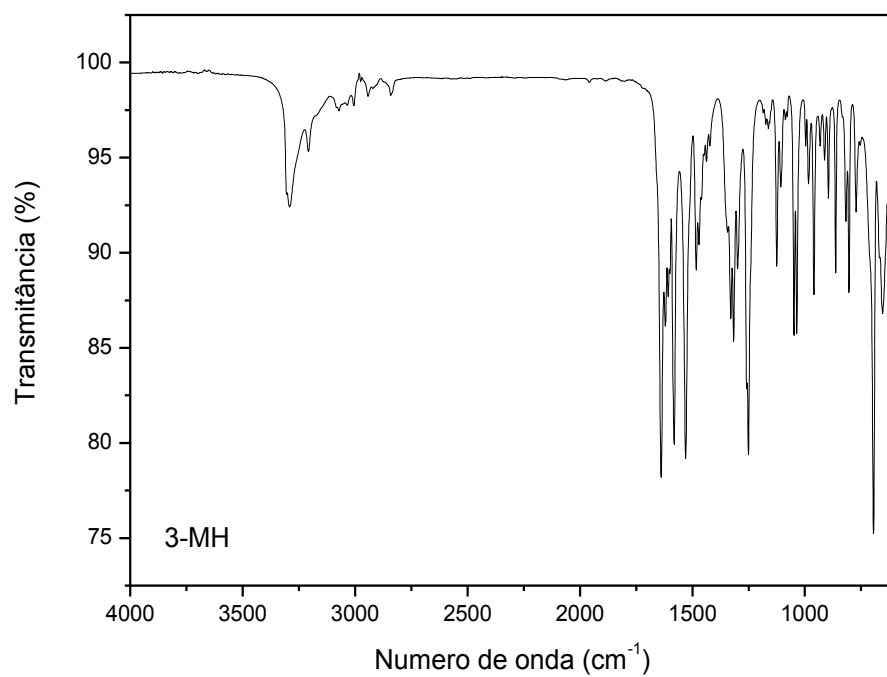
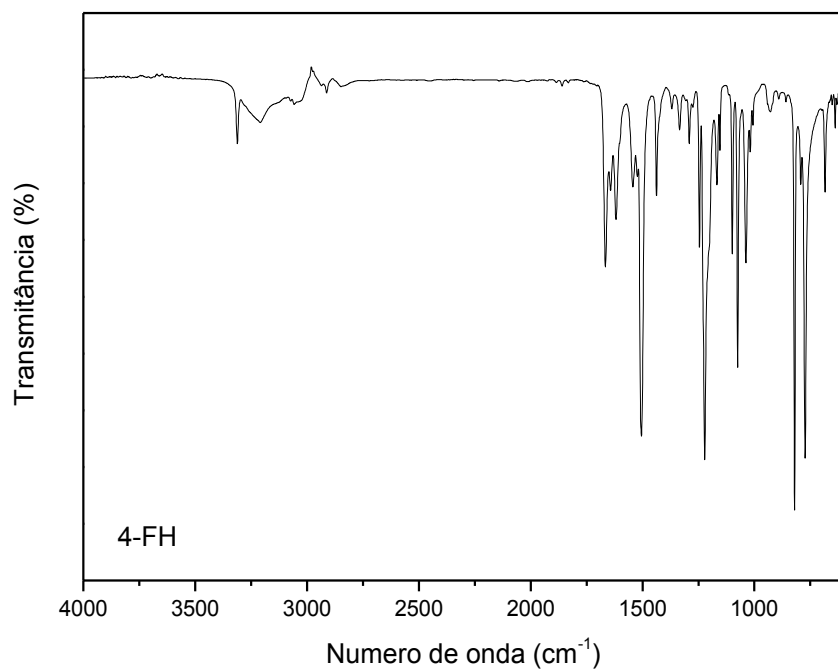
ZHANG, C. H.; LIPPARD, S. J. New metal complexes as potential therapeutics. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 7, p. 481-489, 2003.

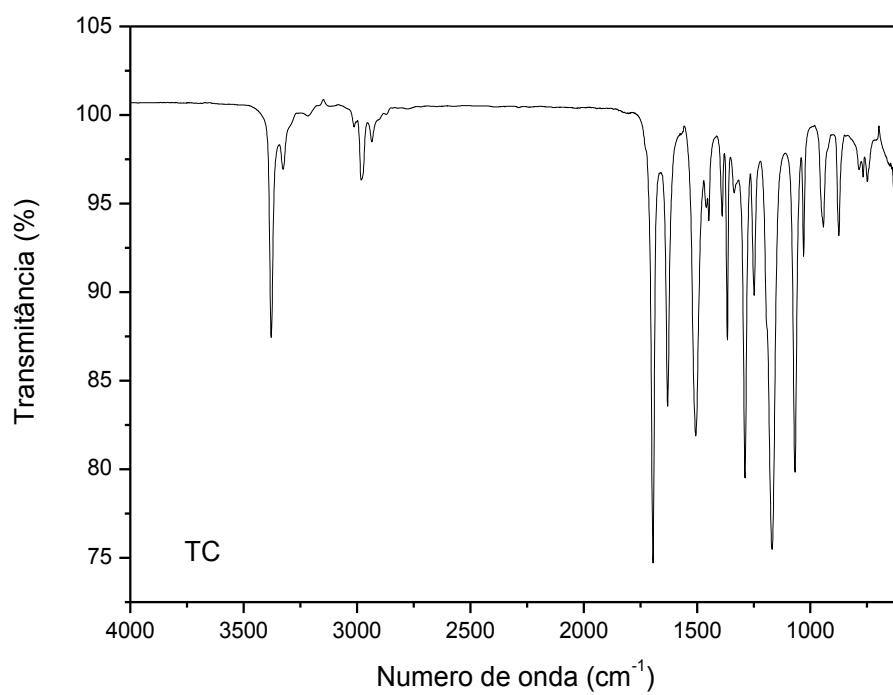
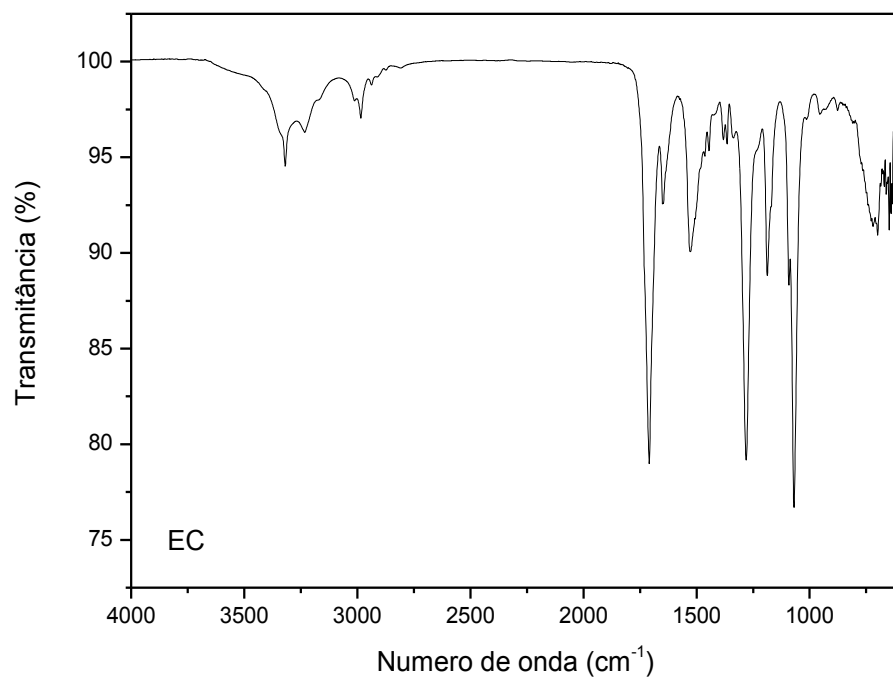
ZHANG, P. *et al.* Gleevec (STI-571) inhibits lung cancer cell growth (A549) and potentiates the cisplatin effect in vitro. **Molecular Cancer**, v. 2, n.1, p., 2003.

## 9. Anexos

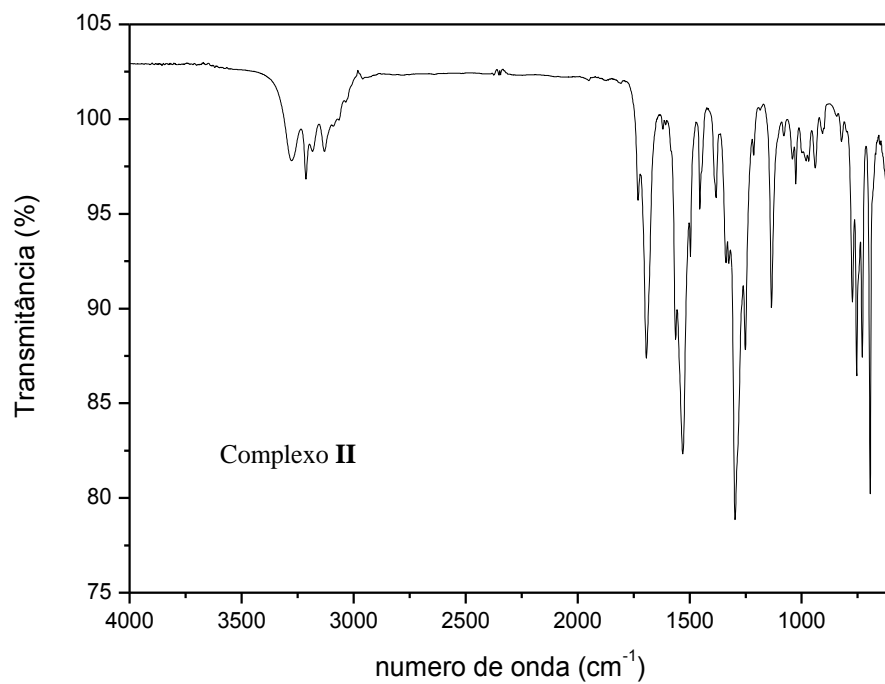
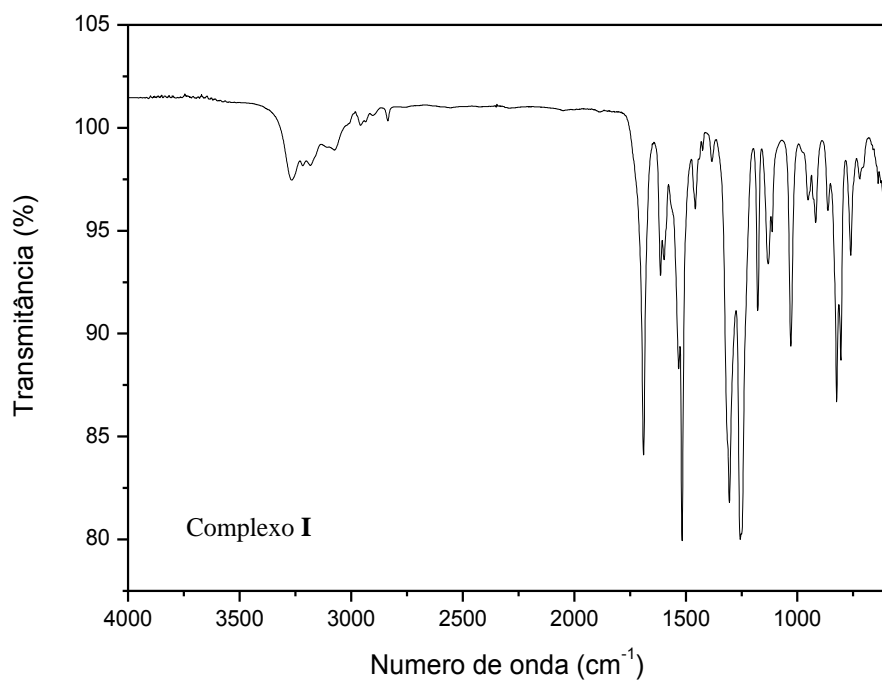
### A. Espectros de IV dos ligantes:

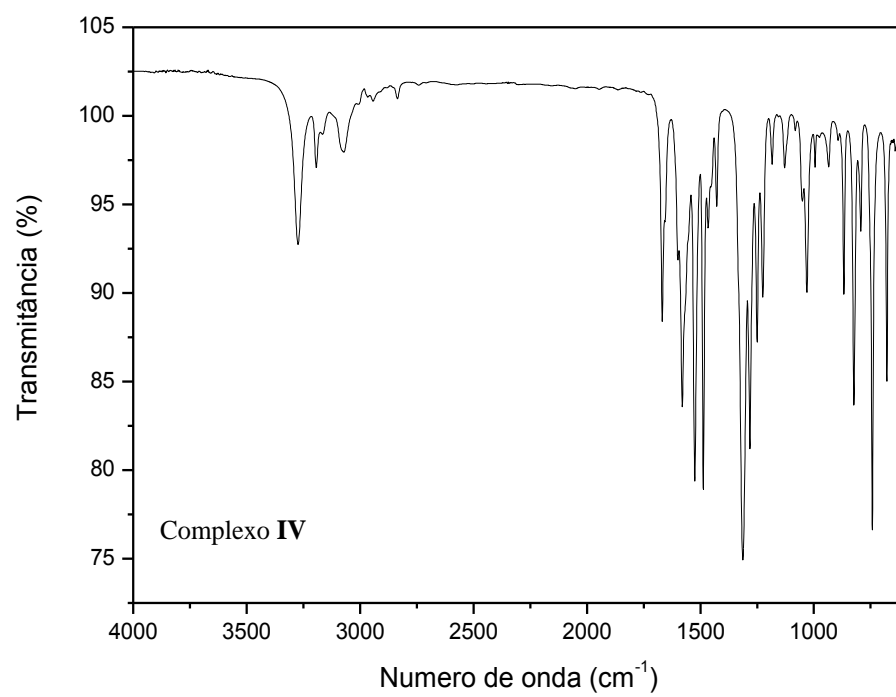
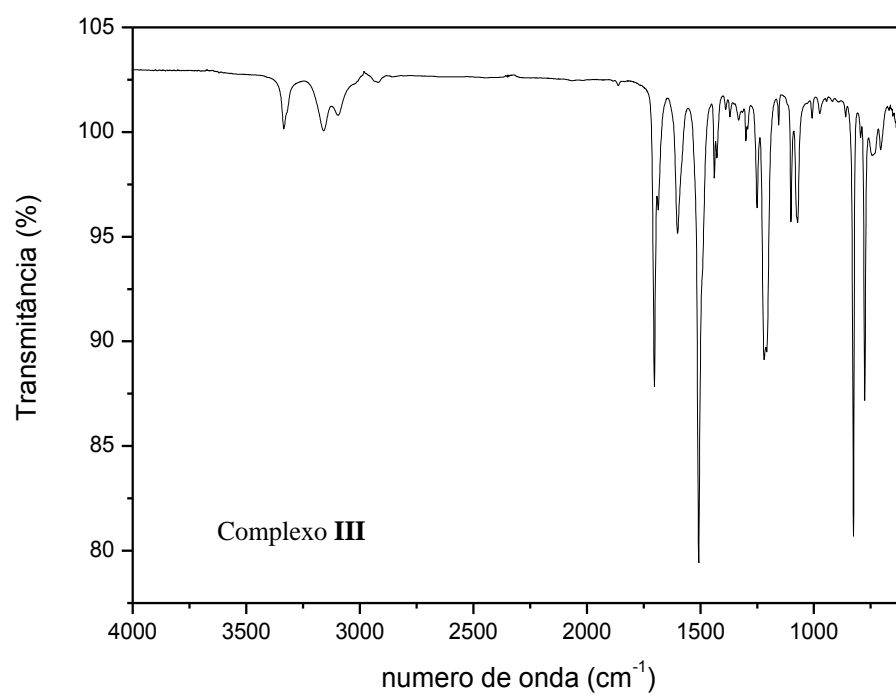


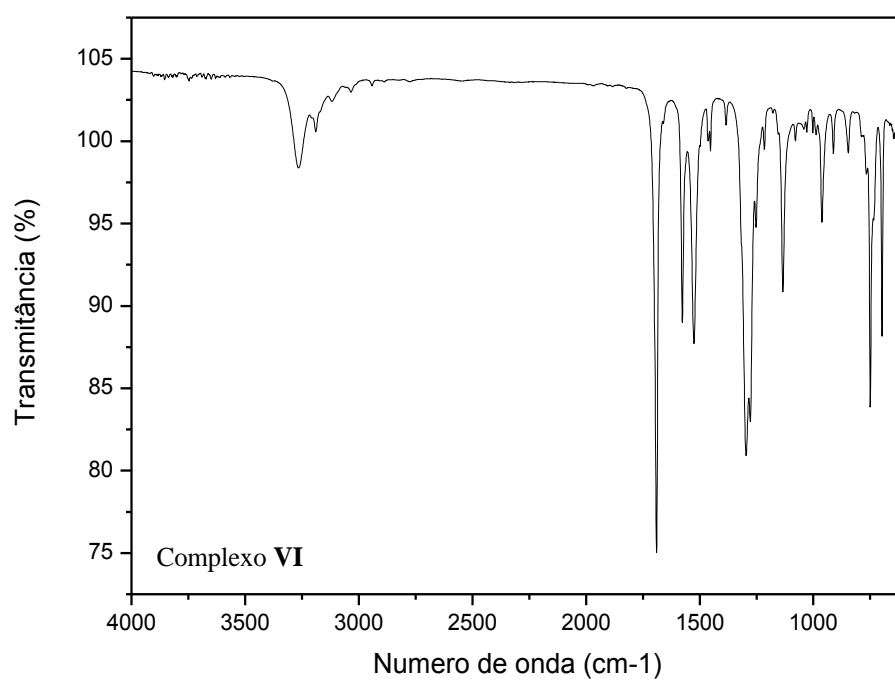
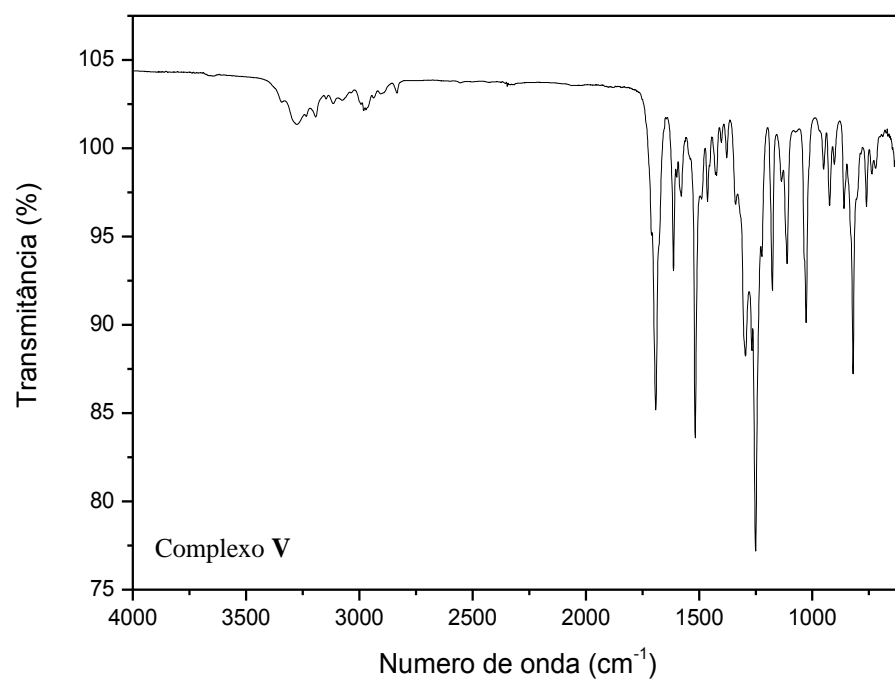




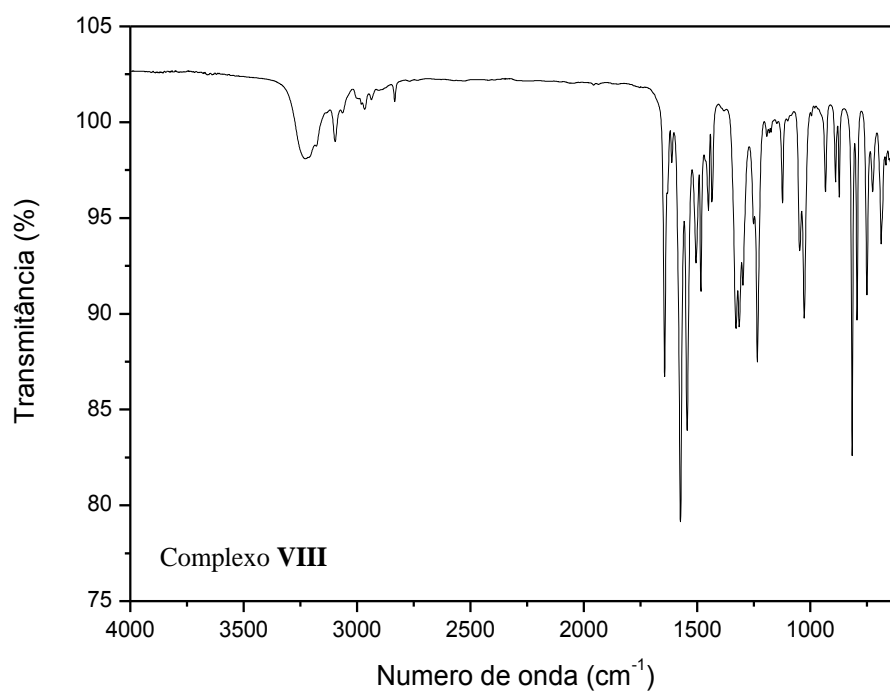
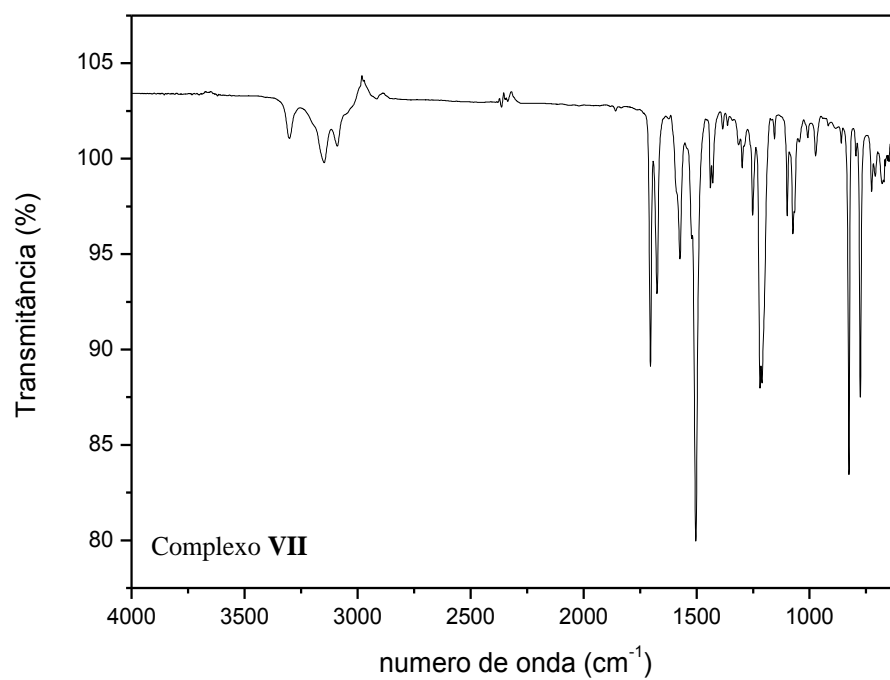
**B. Espectros de IV dos complexos:**

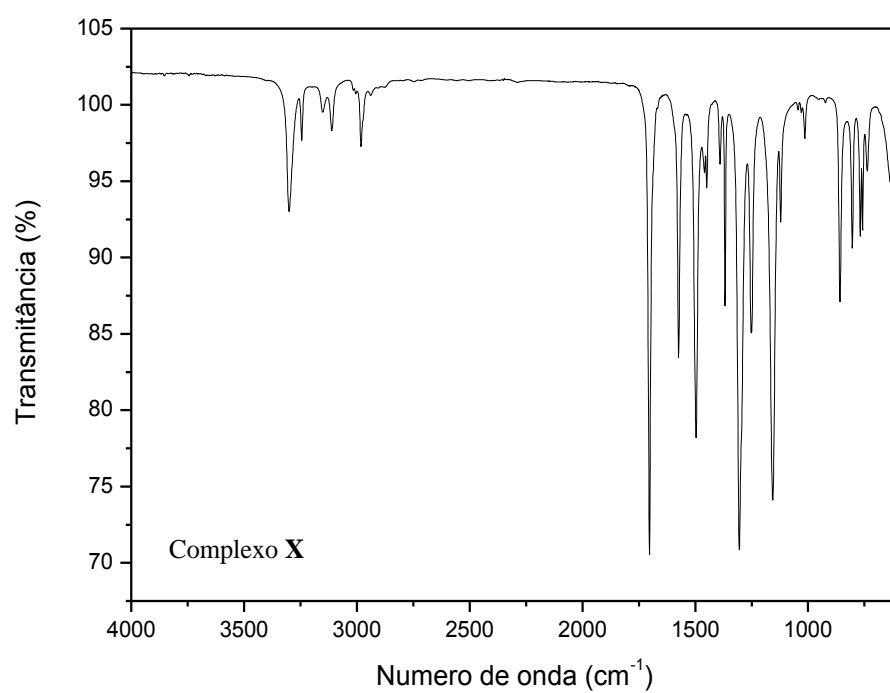
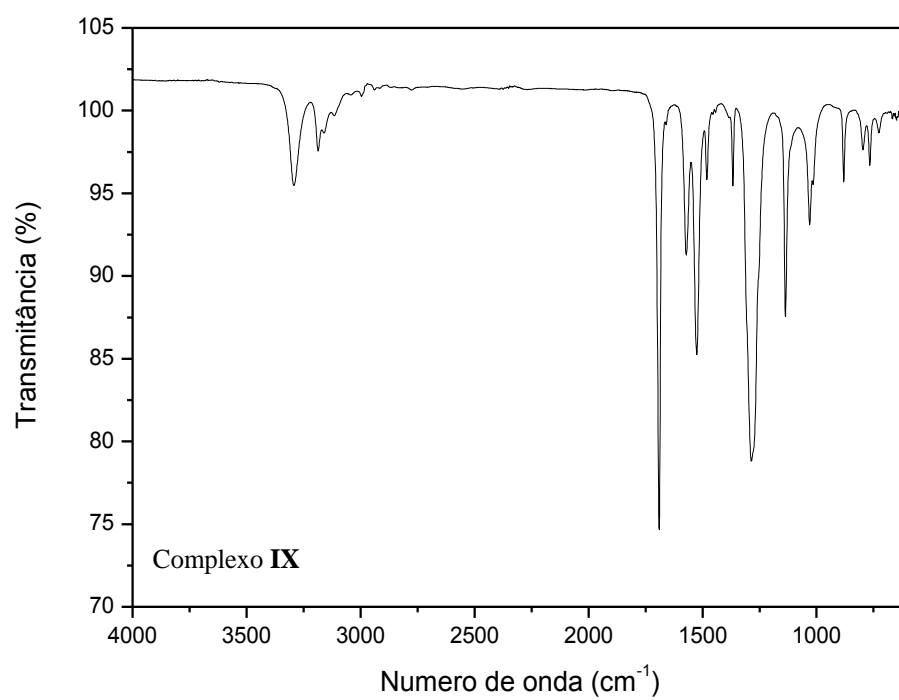


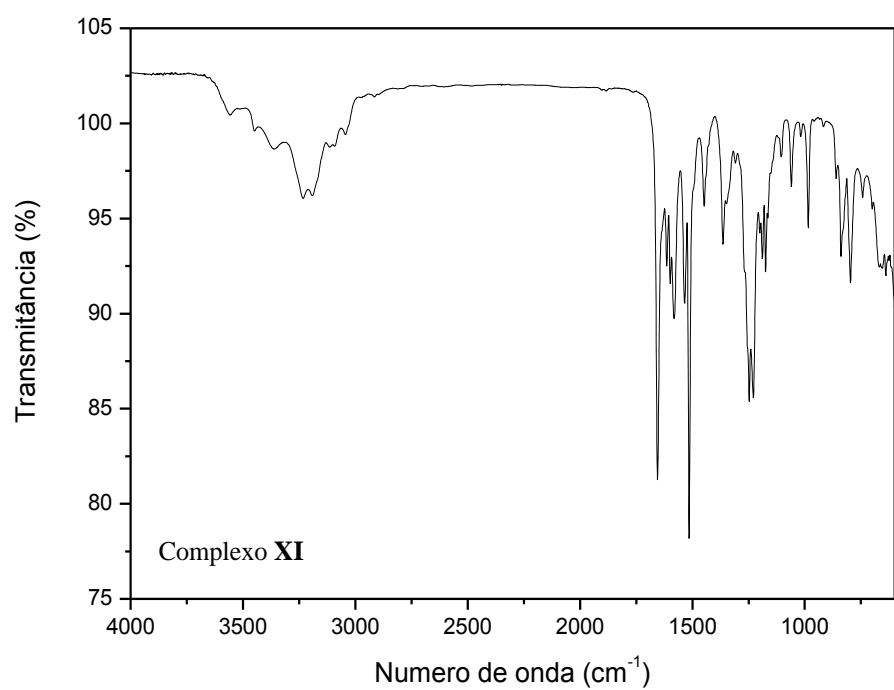




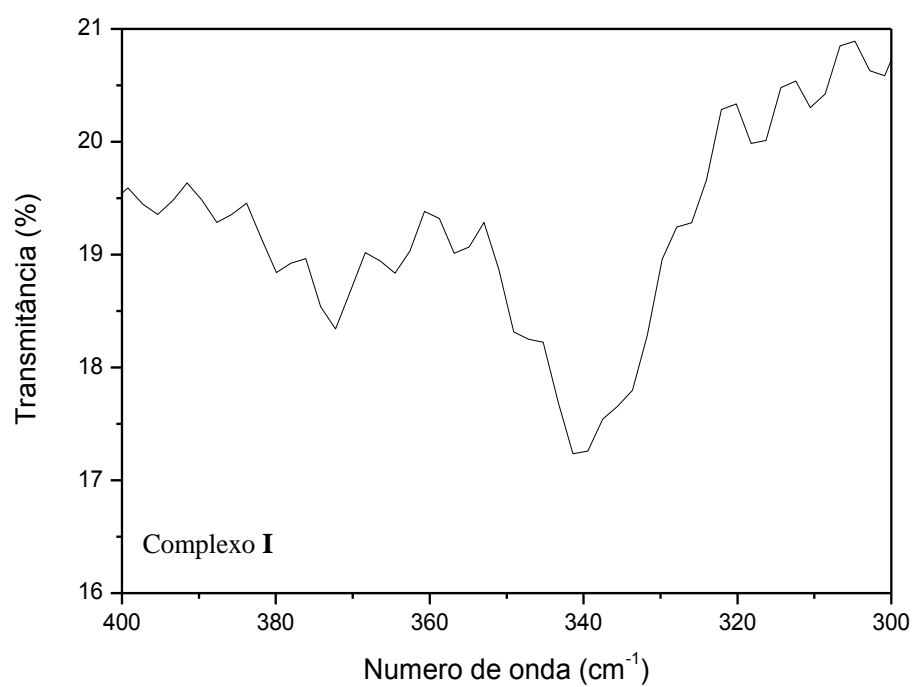


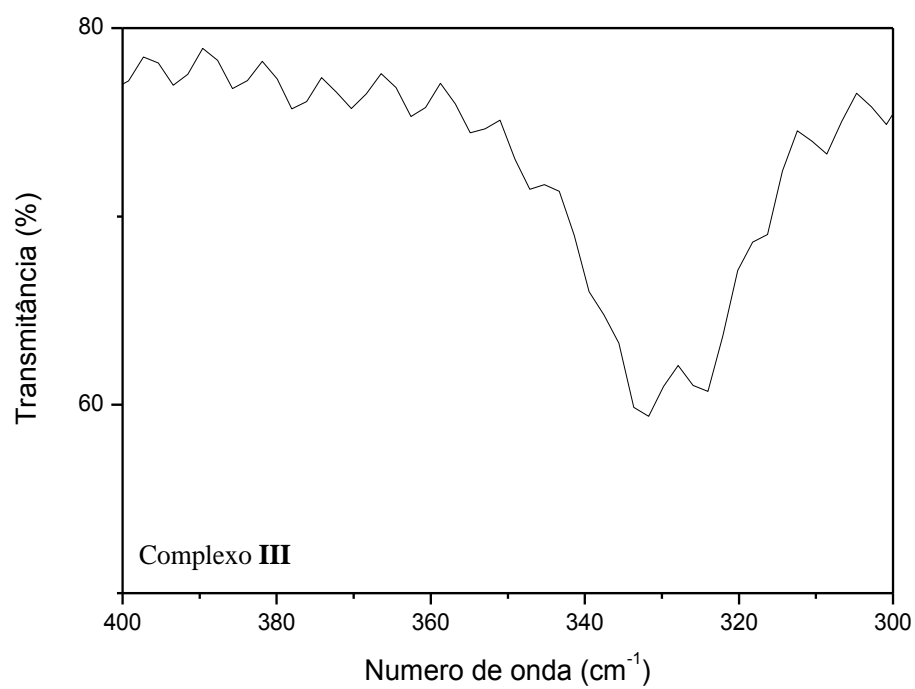
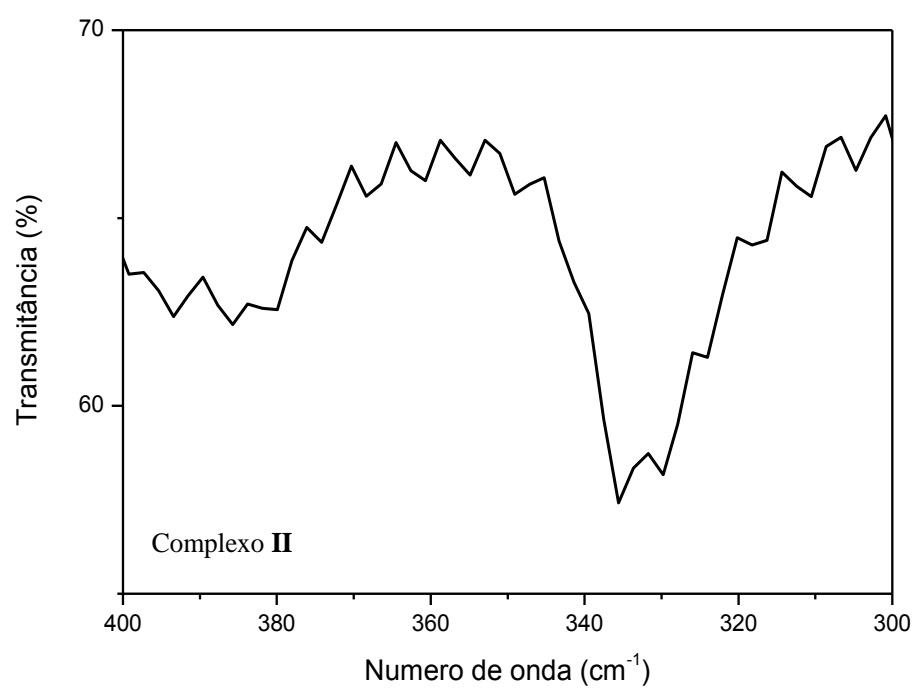


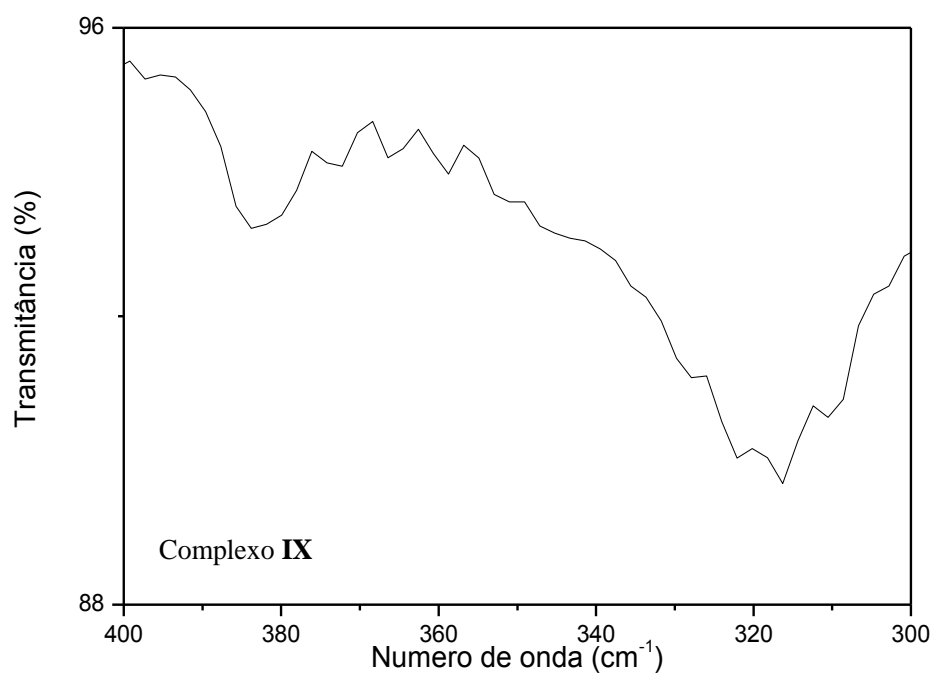




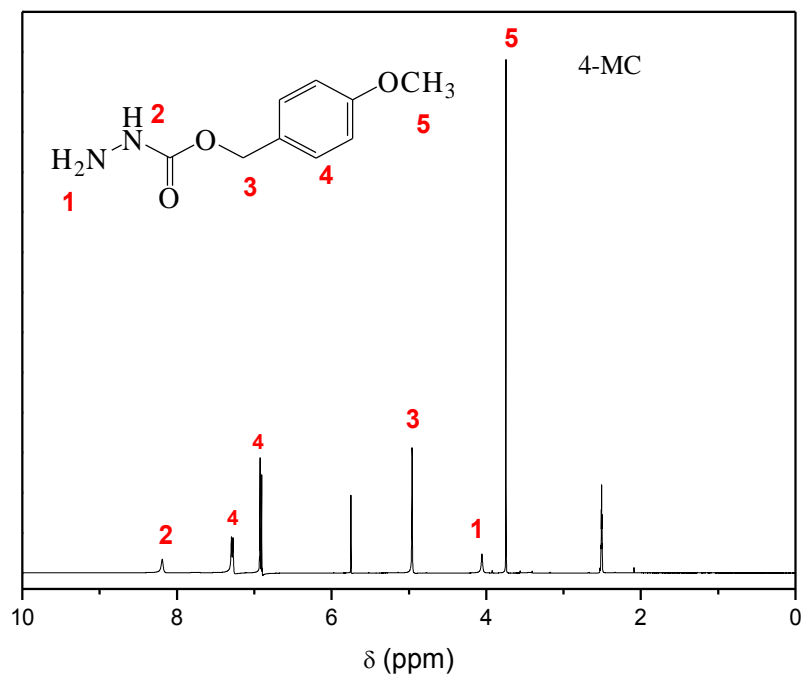
**C. Espectros de IV a baixa frequência dos complexos:**

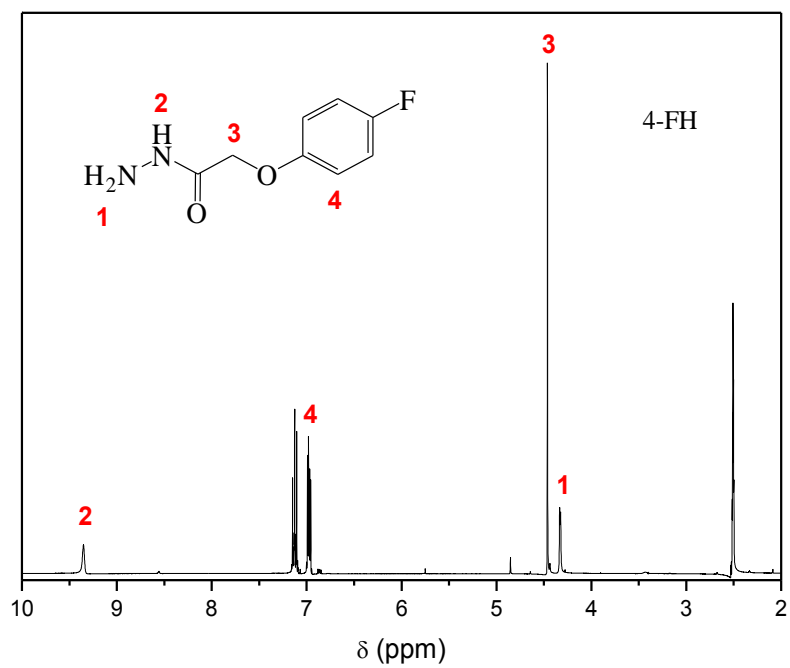
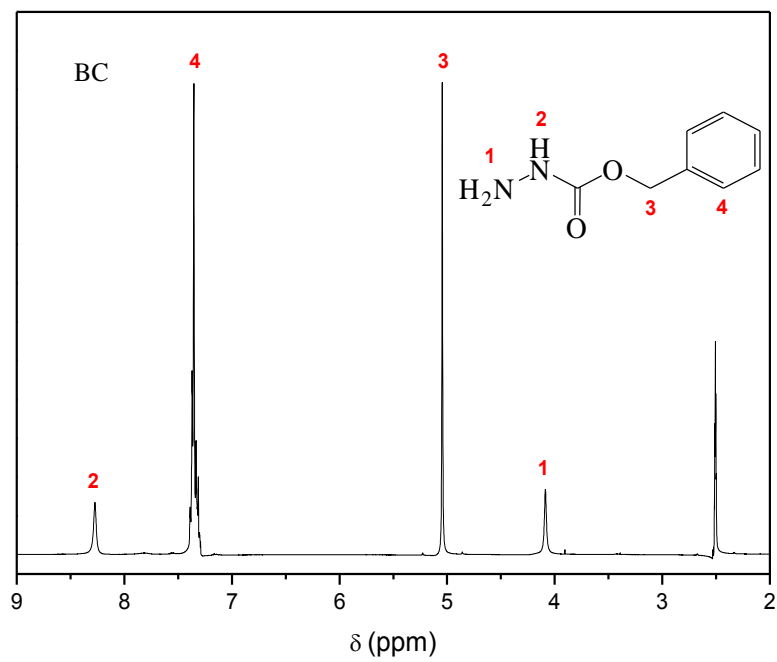


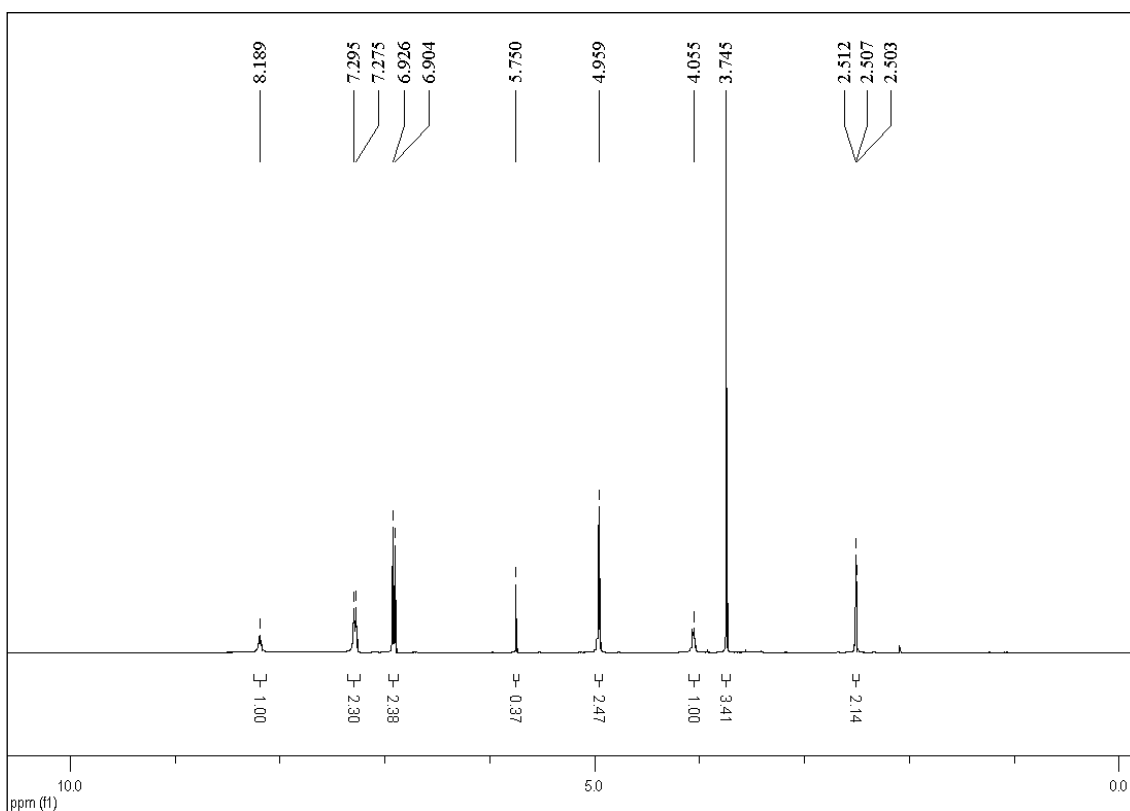




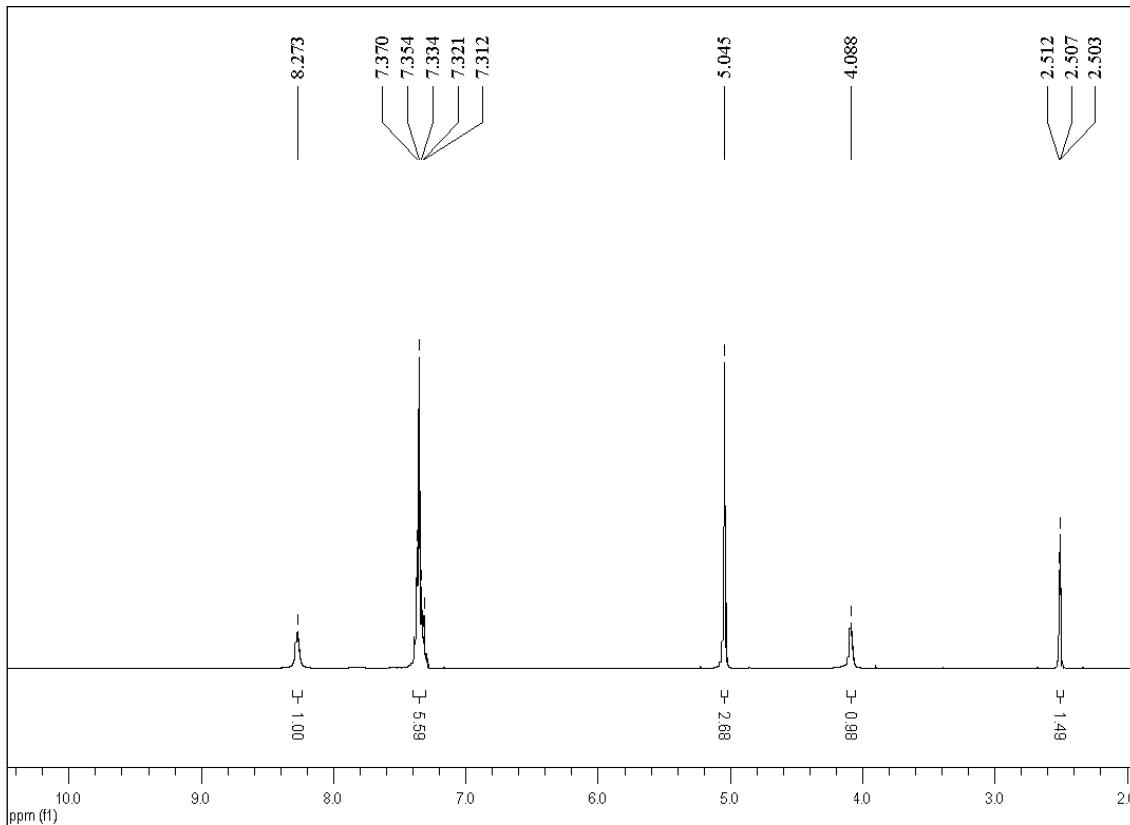
**D. Espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos ligantes:**



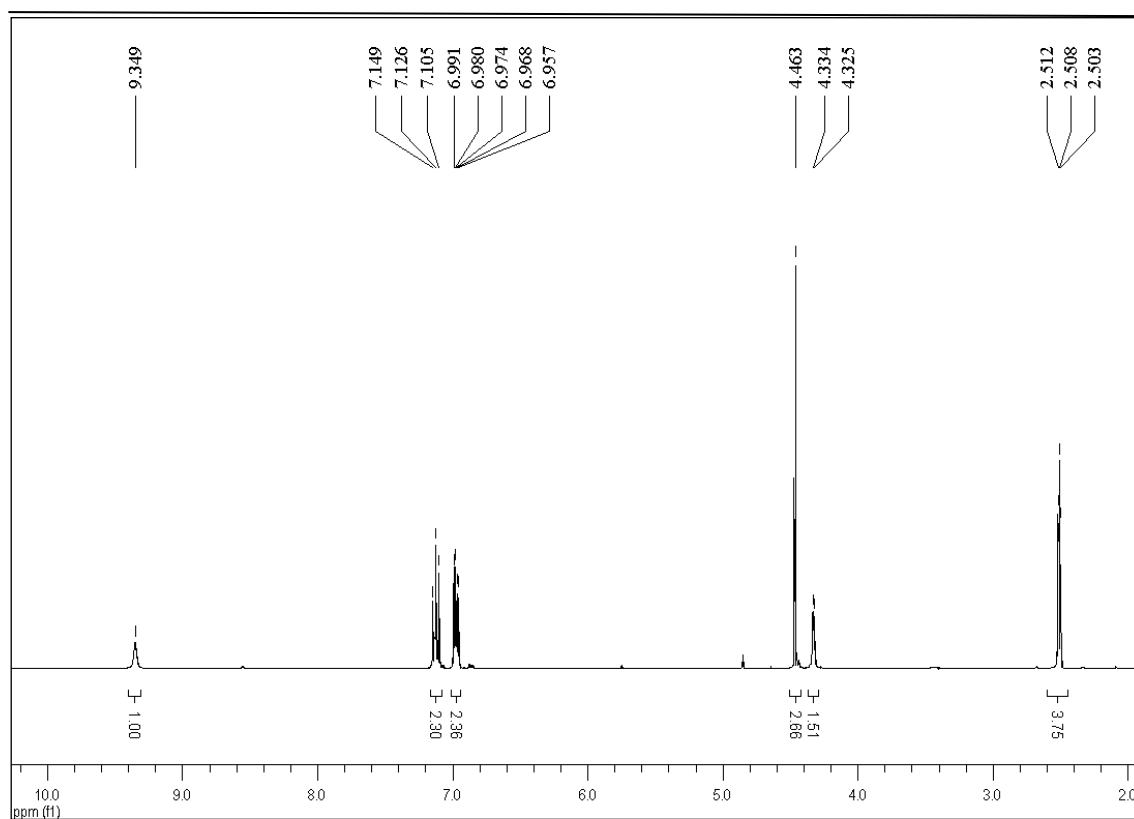




**4-MC**

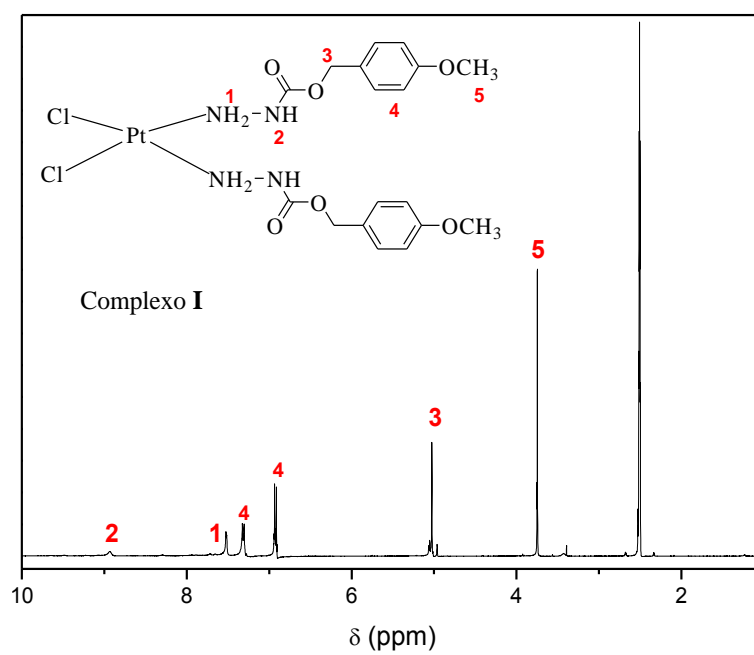


**BC**

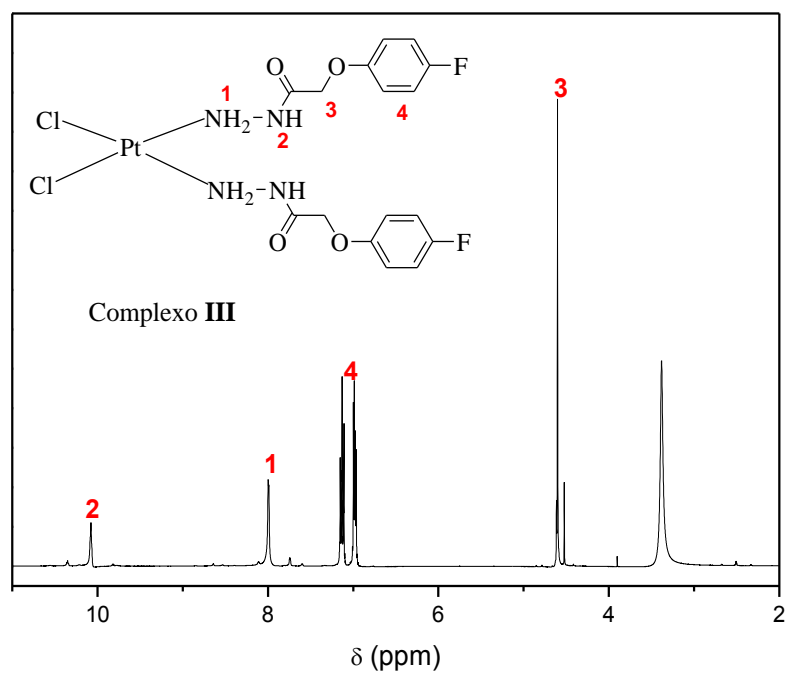
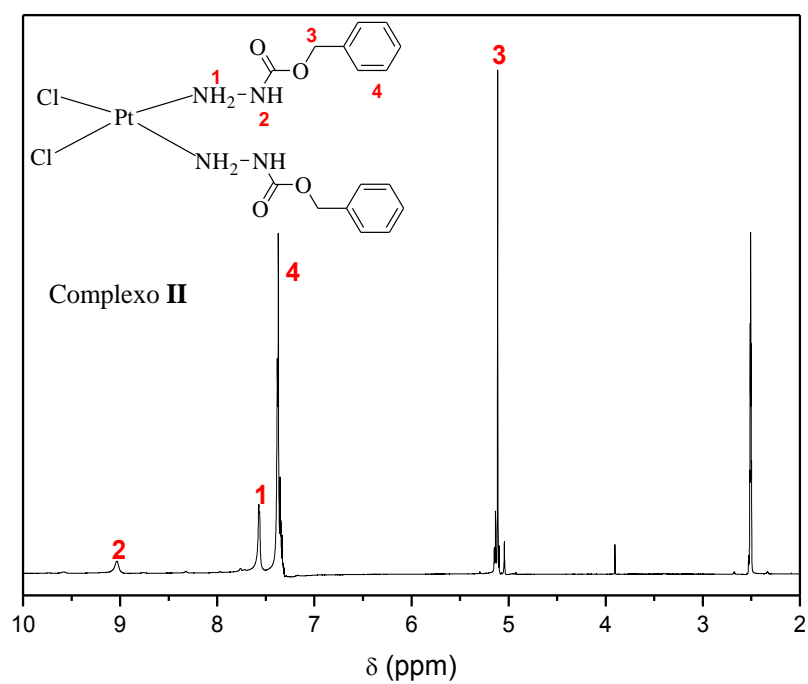


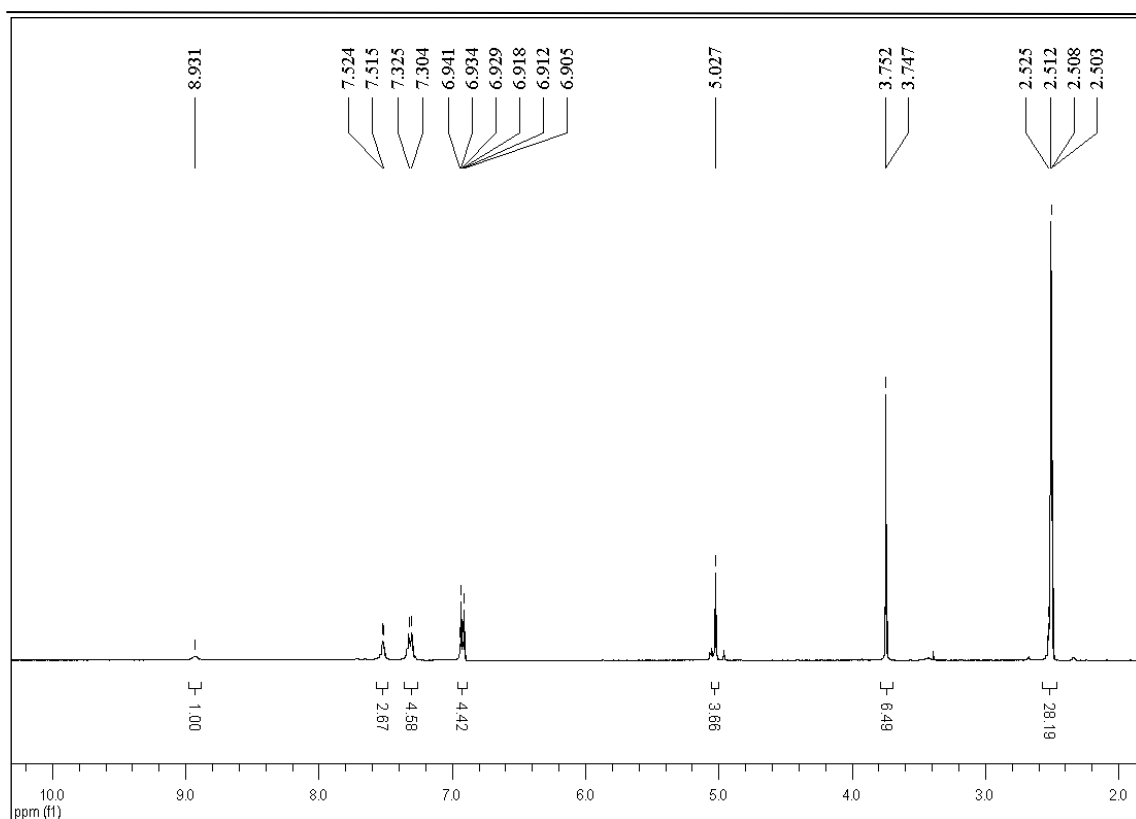
**4-FH**

**E. Espectros RMN de  $^1\text{H}$  dos complexos:**

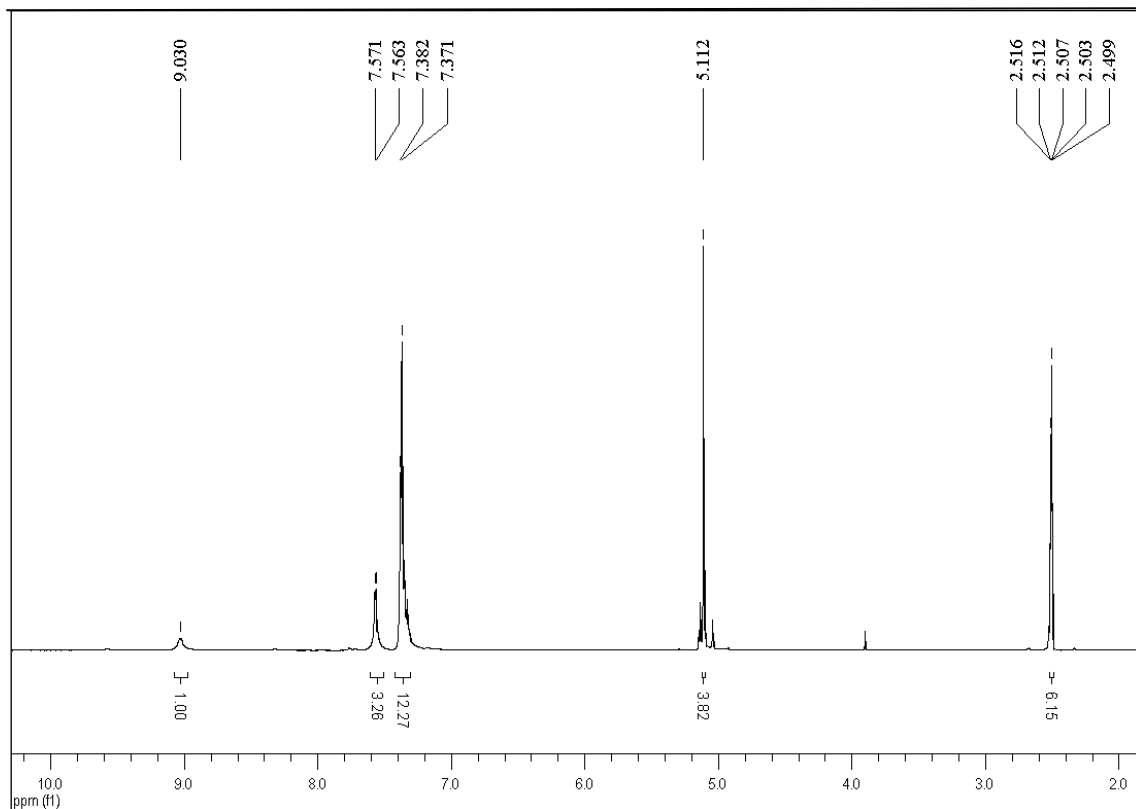




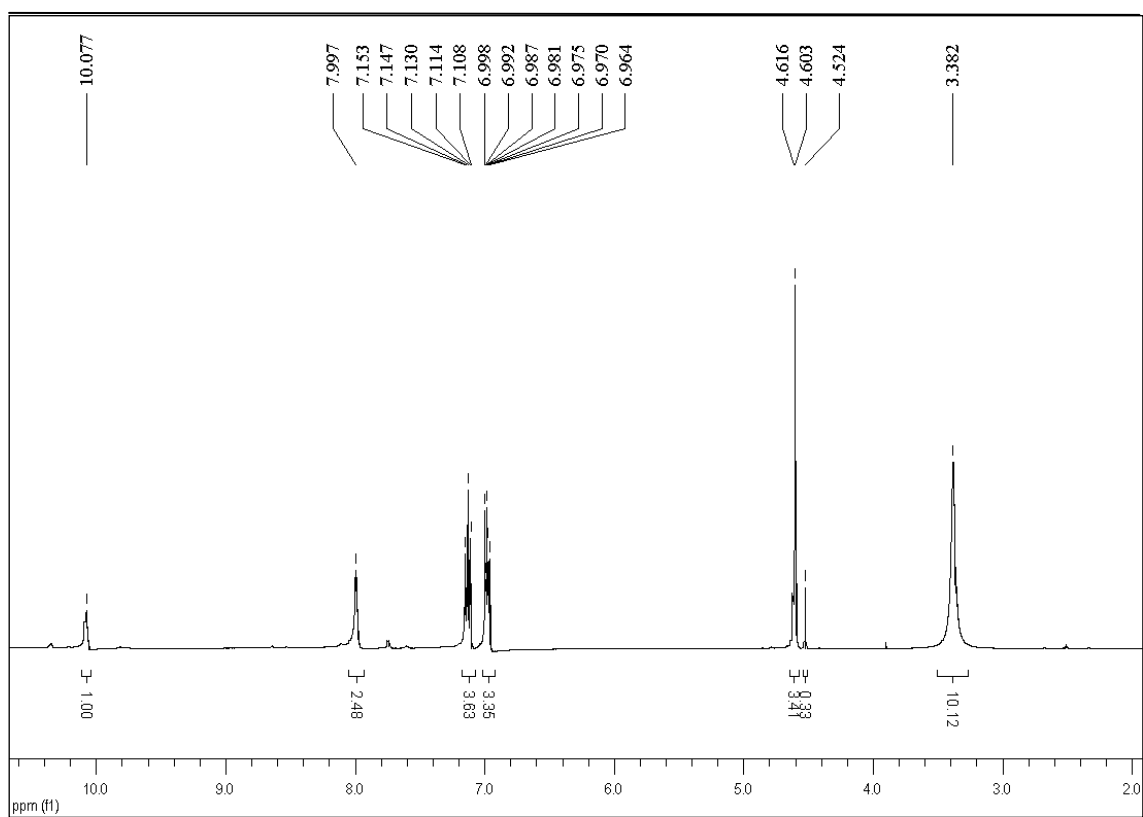




**Complexo I**



**Complexo II**



**Complexo III**

## F. Espectros de massas dos complexos:

