



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

WESLEY ALMEIDA SOUZA

**OBTENÇÃO DE COMPLEXOS DE Pt(II) E Pd(II) DERIVADOS DE 1,3,4-
OXADIAZOL-2-(3H)-TIONA E 5-AMINO-1,3,4-TIADIAZOL-2-TIOL: POTENCIAL
ANTITUMORAL DE DOIS COMPLEXOS DE Pt(II) CONTENDO 1,10-
FENANTROLINA**

Uberlândia – MG

2021

WESLEY ALMEIDA SOUZA

**OBTENÇÃO DE COMPLEXOS DE Pt(II) E Pd(II) DERIVADOS DE 1,3,4-
OXADIAZOL-2(3H)-TIONA E 5-AMINO-1,3,4-TIADIAZOL-2-TIOL: POTENCIAL
ANTITUMORAL DE DOIS COMPLEXOS DE Pt(II) CONTENDO 1,10-
FENANTROLINA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Química

Orientador: Prof. Dr. Wendell Guerra

Coorientador: Prof. Dr. Jackson Antônio Lamounier Camargos Resende (Universidade Federal de Mato Grosso/Campus Universitário do Araguaia – UFMT/CUA)

Uberlândia – MG

2021

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

S729 2021	<p>Souza, Wesley Almeida, 1981- Obtenção de complexos de Pt(II) e Pd(II) derivados de 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione e 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2- tiol: Potencial antitumoral de dois complexos de Pt(II) contendo 1,10-fenantrolina [recurso eletrônico] / Wesley Almeida Souza. - 2021.</p> <p>Orientador: Wendell Guerra. Coorientador: Jackson Antônio Lamounier Camargos Resende. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Química. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://doi.org/10.14393/ufu.te.2021.45 Inclui bibliografia. Inclui ilustrações.</p> <p>1. Química. I. Guerra, Wendell, 1977-, (Orient.). II. Resende, Jackson Antônio Lamounier Camargos, 1978-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Química. IV. Título.</p>
--------------	---

CDU: 54

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química
Av. João Naves de Ávila, 2121, Bloco 5I - Bairro Santa Mônica, Uberlândia-MG, CEP
38400-902
Telefone: (34) 3239-4385 - www.cpgquimica.iq.ufu.br - cpgquimica@ufu.br



ATA

Programa de Pós-Graduação em:	Química				
Defesa de:	Tese de Doutorado Acadêmico, 113, PPGQUI				
Data:	vinte e quatro de fevereiro de dois mil e vinte e um	Hora de início:	[14:00]	Hora de encerramento:	[18:50]
Matrícula do Discente:	11713QMI012				
Nome do Discente:	Wesley Almeida Souza				
Título do Trabalho:	Obtenção de complexos de Pt(II) e Pd(II) derivados de 1,3,4-oxadiazol-2-(3H)-tione e 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol: Potencial antitumoral de dois complexos de Pt(II) contendo 1,10-fenantrolina				
Área de concentração:	Química				
Linha de pesquisa:	Química Bioinorgânica				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Preparação e caracterização de complexos e óxidos metálicos para aplicação em catálise, novos fármacos e conversão de energia.				

Reuniu-se por meio de webconferência, Plataforma Google Meet, link <https://meet.google.com/noo-odah-ugp>, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Química, assim composta: Professores Doutores: Elene Cristina Pereira Maia, da Universidade Federal de Minas Gerais; Alexandre Cuin, da Universidade Federal de Juiz de Fora; Carolina Gonçalves Oliveira e Gustavo Von Poelhsitz, da Universidade Federal de Uberlândia e Wendell Guerra, orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa, Dr(a). Wendell Guerra, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado(a).

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos,

conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.



Documento assinado eletronicamente por **Carolina Gonçalves Oliveira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 24/02/2021, às 18:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Wendell Guerra, Professor(a) do Magistério Superior**, em 24/02/2021, às 19:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Von Poelhsitz, Professor(a) do Magistério Superior**, em 24/02/2021, às 21:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Cuin, Usuário Externo**, em 25/02/2021, às 10:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Elene Cristina Pereira Maia, Usuário Externo**, em 25/02/2021, às 11:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2565283** e o código CRC **05A00E25**.

Dedico esta tese a minha família, pelo estímulo,
carinho, compreensão e paciência.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, pela dádiva da vida e dons concedidos.

Aos meus pais, Antônio e Maria de Lourdes pelo apoio e orientações dadas desde o início da minha existência.

À minha esposa Tâmara, pelo incentivo e motivação nos momentos difíceis.

Aos meus filhos, Isabela e Davi por entenderem de forma tão amorosa e carinhosa a minha ausência em alguns momentos.

Aos colegas de trabalho do Curso de Licenciatura em Química do Campus Universitário do Araguaia (UFMT) pelo apoio e incentivo.

Ao Prof. Dr. Jackson Antônio Lamounier Camargo de Resende, pela orientação e amizade.

Ao Prof. Dr. Wendell Guerra, orientador e amigo, pela confiança e contribuições dadas nesta jornada de minha capacitação profissional.

Aos colegas do Laboratório de Síntese de Potenciais Fármacos (LASFAR), em especial, Drielly, Luana e Janaina por todo apoio, amizade e bons momentos de descontração.

Ao professor Mauro Vieira de Almeida (UFJF) por ter disponibilizado os ligantes derivados de 5-alkyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-thione que foram utilizados neste trabalho.

Aos professores Carolina Gonçalves Oliveira, Gustavo Von Poelhsitz e Jefferson Luis Ferrari por terem participado do Exame de Qualificação.

Aos professores Carolina Gonçalves Oliveira, Gustavo Von Poelhsitz, Elene Cristina Pereira Maia e Alexandre Cuin por aceitarem compor a banca de defesa da tese como membros titulares e aos professores Eduardo Tonon de Almeida, Lígia Maria Mendonça Vieira, Edson Nossol e Fernando Rodrigues G. Bergamini por aceitarem o convite de participação como membros suplentes da banca de defesa da tese.

Aos técnicos do Laboratório Multiusuário, Magayver e Roni pela dedicação e presteza em atender as solicitações realizadas.

À Rede Mineira de Química, ao Grupo de Pesquisa em Materiais Inorgânicos do Triângulo (GMIT), CAPES e FAPEMIG.

À Mayta, secretária da Pós-Graduação, pelo apoio em todos os momentos necessários.

À Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) pela licença concedida para a realização deste trabalho.

À Universidade Federal de Uberlândia (UFU) pela disponibilidade de recursos que me ajudaram a concluir esse trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Por fim, a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

“Ora, a fé é a certeza de coisas que se esperam, a convicção de fatos que não se veem, ... pela fé, entendemos que o universo foi formado pela palavra de Deus, de maneira que o visível veio a existir das coisas que não são visíveis”.

Hebreus 11: 1 – 3

RESUMO

Metalofármacos vêm sendo desenvolvidos com o intuito de minimizar os efeitos colaterais e/ou sobrepujar a resistência intrínseca ou adquirida aos medicamentos antitumorais disponíveis na clínica médica. Neste sentido, buscam-se também novos agentes farmacológicos capazes de curar ou de pelo menos aumentar a sobrevida de pacientes com tumores classificados como incuráveis até então. Considerando a necessidade de produção racional de novos agentes antitumorais, este trabalho descreve a síntese e caracterização estrutural de novos complexos de Pt(II) e Pd(II) do tipo $[M(L_1)_2(L_2)_2]$ (L_1 = derivados de 5-alquil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona (5-alquil-odztH) e L_2 = trifenilfosfina) e do tipo $[M(L_1)_2L_2]$ (L_1 = derivados de 5-alquil-odztH ou 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (5-amino-tdztH) e L_2 = 1,10-fenantrolina). Os complexos de platina e paládio foram caracterizados por análise elementar, medidas de condutividade, espectrometria de massas em alta resolução com ionização por *electrospray* (HRESIMS), espectroscopia de infravermelho (FT-IR) e RMN multinuclear. Três complexos do tipo $[Pt(L_1)_2(PPh_3)_2]$ e um complexo do tipo $[Pt(L_1)_2fen]$ tiveram suas estruturas cristalinas determinadas por difração de raios-X por monocristais. Em todos os complexos, o íon metálico coordenou-se aos dois ligantes L_1 via átomo de enxofre, no qual duas moléculas de trifenilfosfina ou uma de fenantrolina completam sua esfera de coordenação. Os valores de condutividade molar de soluções $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ confirmam que os complexos são não eletrólitos. A atividade citotóxica dos complexos $[Pt(\text{heptil-odzt})_2fen]$ e $[Pt(\text{nonil-odzt})_2fen]$ foi avaliada em duas linhagens de células tumorais (MCF-7 e MDA-MB-231), sendo o complexo $[Pt(5\text{-nonil-odzt})_2fen]$ mais ativo em ambas, uma vez que os seus valores de IC_{50} foram menores. Estudos de interação com o ADN para ambos os complexos revelaram valores de K_b na ordem de 10^4 M^{-1} , não sendo observado nenhuma variação nas bandas positivas e negativas nos espectros de dicroísmo circular (DC). Por sua vez, nos espectros de fluorescência do sistema Hoechst-ADN observou-se uma redução na intensidade de fluorescência, indicando que estes complexos interagem com o ADN por meio do sulco menor.

Palavras-chave: Complexos de platina(II). Complexos de paládio(II). 5-alquil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona. 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol. Atividade antitumoral.

ABSTRACT

Metal-based drugs have been developed in order to minimize side effects and/or to overcome intrinsic or acquired resistance to antitumor drugs available in medical clinics. In this sense, we are also looking for new pharmacological agents capable of curing or at least prolonging the survival of patients with tumors classified as incurable until then. Considering the need for rational production of new antitumor agents, this work describes the synthesis and structural characterization of new complexes of Pt (II) and Pd (II) of the type $[M(L_1)_2(L_2)_2]$ (L_1 = derived from 5-alkyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione (5-alkyl-odztH) and L_2 = triphenylphosphine) and of the type $[M(L_1)_2L_2]$ (L_1 = derived from 5-alkyl-odztH or 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol (5-amino-tdztH) and L_2 = 1,10-phenanthroline). The platinum and palladium complexes were characterized by elemental analysis, conductivity measurements, high-resolution electrospray ionization mass spectrometry (HRESIMS), infrared spectroscopy (FT-IR) and multinuclear NMR spectroscopy. Three complexes of the type $[Pt(L_1)_2(PPh_3)_2]$ and one complex of the type $[Pt(L_1)_2fen]$ had their crystalline structures determined by single-crystal X-ray diffraction. In all the complexes, the metal ion was coordinated with the two L_1 ligands via a sulfur atom, in which two triphenylphosphine molecules or one phenanthroline molecule completes its coordination sphere. The molar conductivity values of 1.0×10^{-3} mol L⁻¹ solutions confirm that the complexes are non-electrolytes. The cytotoxic activity of the $[Pt(\text{heptyl-odzt})_2fen]$ and $[Pt(\text{nonyl-odzt})_2fen]$ complexes was evaluated in two tumor-cell lines (MCF-7 and MDA-MB-231), with the complex $[Pt(5\text{-nonil-odztH})_2fen]$ being more active in both, since their IC₅₀ values were lower. DNA interaction studies for both complexes revealed K_b values on the order of 10^4 M⁻¹, with no variation observed in positive or negative bands of circular dichroism (CD) spectra. In turn, in the fluorescence spectra of the Hoechst-DNA system, an observed reduction in fluorescence intensity indicated that these complexes interact with DNA through the minor groove.

Key words: Platinum(II) complexes. Palladium(II) complexes. 5-alkyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione. 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol. Antitumor activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Compostos organometálicos à base de arsênio estudados por Paul Ehrlich.	26
Figura 2. Estruturas dos compostos denominados mostardas nitrogenadas.	26
Figura 3. Derivados da antraciclina, cujas setas indicam as diferenças entre os fármacos Doxorubicina (DOX), Daunorrubicina (DNR), Epirubicina (EPI) e Idarrubicina (IDA).....	28
Figura 4. Estrutura do Taxol, quimioterápico utilizado no tratamento do câncer.	29
Figura 5. Estruturas dos complexos de rutênio NAMI-A, KP1019 e dos complexos de gálio Maltolato de Gálio e KP46.	30
Figura 6. Estrutura dos complexos de ouro(I) usados no tratamento de artrite reumatoide e dos complexos de ródio (A) e irídio (B).	31
Figura 7. Estruturas das Casiopeínas [®] (A) e dos complexos de cobre(II) com tiossemicarbazonas com derivados do glioxal-bis(4-metil-4-fenil-3-tiossemicarbazona), [Cu(GTSC)] e [Cu(GTSCHEI)] (B).	32
Figura 8. Estrutura da cisplatina, <i>cis</i> -diaminodicloridoplatina(II) ou <i>cis</i> -DDP.....	33
Figura 9. Reações de substituição (1, 2) e sucessivas reações de hidrólise (3–6) da cisplatina em solução aquosa.	34
Figura 10. Representação do mecanismo de ação da cisplatina.	35
Figura 11. Representação dos adutos formados entre o ADN e a cisplatina.	35
Figura 12. Esquema dos principais mecanismos de resistência à cisplatina.	36
Figura 13. Estrutura dos análogos da cisplatina aprovados para uso na clínica médica.	37
Figura 14. Estrutura da picoplatina (A) e de alguns complexos de platina(IV) iproplatina (B), tetraplatina (C), LA - 12 (D) e satraplatina (E) que entraram em testes clínicos.	39
Figura 15. Estrutura da aroplatina (A) e da miriplatina (B) fármaco aprovado para uso clínico no Japão.	40
Figura 16. Estrutura do complexo de paládio(II) TOOKAD [®]	41
Figura 17. Complexos de paládio(II) com ligantes O, O-bidentados.	42
Figura 18. Estrutura dos complexos de Pt(II) com terpiridina.	43
Figura 19. Estrutura do complexo de Pd(II) contendo o ligante pirenocarboxaldeído-N(3)-R-tiossemicarbazona.....	44
Figura 20. Representação de dois complexos de Pt(II) contendo trifetilfosfina com avaliação citotóxica em DU 145 (câncer de próstata) e MDA-MB-231 (câncer de mama).....	44

Figura 21. Estrutura dos complexos de paládio [Pd(L)(PPh ₃)] e [Pd(L)(AsPh ₃)], em que L é o ligante ácido 4-hidroxibenzoico (5-cloro-2-hidroxi-benzilideno)-hidrazida.....	45
Figura 22. Complexos de Pd(II) com 2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldeído tiossemicarbazonas 4N-substituídas e trifenilfosfina como co-ligante.	46
Figura 23. Estrutura do complexo [Pd(bipi)(O,O'-dkt)]PF ₆ e do derivado do ligante hispolon.	46
Figura 24. Estrutura dos complexos de Pd(II) com 1,10-fenantrolina e derivados do ácido malônico.	47
Figura 25. Complexos de platina(II) e platina(IV) contendo um derivado de 1,10-fenantrolina como ligante intercalador.	48
Figura 26. Estruturas químicas isoméricas de oxadiazóis e tiadiazóis.	49
Figura 27. Fármacos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol em sua estrutura.....	49
Figura 28. Estrutura do Zibotentano.....	50
Figura 29. Estrutura dos complexos de Au(I) contendo ligantes com o núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona.....	50
Figura 30. Complexos de ouro(I) contendo os ligantes 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona derivado de δ-D-gluconolactona.	51
Figura 31. Estrutura dos complexos de bismuto (III) com derivados de 1,3,4-oxadiazol-2-tiona.	52
Figura 32. Estrutura do ligante 5-desidroabietil-1,3,4-tiadiazol-2-piridinocarboxamida substituído (HL) e do complexo (B).....	52
Figura 33. Derivados do ibuprofeno e da ciprofloxacina contendo o núcleo 1,3,4-tiadiazol... 53	
Figura 34. Estrutura dos ligantes 5-alkil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona e do ligante 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol utilizados neste trabalho.	72
Figura 35. Estruturas propostas para os complexos sintetizados.....	74
Figura 36. Espectro de massa ESI (Ionização por <i>electrospray</i>) do complexo 1 . (A) (+)-HRESIMS de 1 , <i>m/z</i> 1118,3355 [M + H] ⁺ (calculado para [Pt(C ₉ H ₁₅ N ₂ OS) ₂ H(PPh ₃) ₂ , 1118,3353, Δ 0,18 ppm) e (B) espectro ESI-MS/MS do íon molecular do isótopo <i>m/z</i> 1119 [M + 1 + H] com um mecanismo de fragmentação proposto.....	79
Figura 37. Espectro de massa ESI (Ionização por <i>electrospray</i>) do complexo 2 . (A) (+)-HRESIMS de 2 , <i>m/z</i> 1174,3980 [M + H] ⁺ (calculado para [Pt(C ₁₁ H ₁₉ N ₂ OS) ₂ H(PPh ₃) ₂ , 1174,3979, Δ 0,09 ppm) e (B) espectro ESI-MS/MS do íon molecular do isótopo <i>m/z</i> 1175 [M + 1 + H] com um mecanismo de fragmentação proposto.....	80

Figura 38. Espectro de absorção na região do infravermelho do ligante 5-heptil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona.....	81
Figura 39. Espectro de absorção na região do infravermelho dos complexos 1 e 12	82
Figura 40. Espectro de absorção na região do infravermelho dos complexos 6 e 14	82
Figura 41. Espectros de absorção na região do infravermelho do ligante 5-heptil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona e do complexo 1	87
Figura 42. Espectros de absorção na região do infravermelho do ligante 5-heptil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona e do complexo 6	88
Figura 43. Espectro na região do infravermelho do ligante 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiona e do complexo 11	89
Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) para o ligante 5-nonil-odztH.....	91
Figura 45. RMN de ^1H (CDCl_3^* , 400 MHz) comparativo entre o ligante 5-nonil-odztH e os complexos 2 e 7	95
Figura 46. RMN de ^1H (CDCl_3^* , 400 MHz) comparativo entre o ligante 5-nonil-odztH e os complexos 13 e 15	95
Figura 47. RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) comparativo entre o ligante 5-amino-tdztH (A) e o complexo 11 (B).	97
Figura 48. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) para o ligante 5-nonil-odztH com sua estrutura representada e uma representação geral do núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona.....	98
Figura 49. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) do complexo 2 com expansão entre 160 e 170 ppm (A); complexo 7 com expansão entre 166 e 169 ppm (B).....	99
Figura 50. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) expandido para o complexo 2	103
Figura 51. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) expandido para o complexo 7	104
Figura 52. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) do complexo 13 (A) e complexo 15 (B).....	105
Figura 53. RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) comparativo entre o ligante 5-amino-tdztH (A) e o complexo 11 (B).	106
Figura 54. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 162 MHz) do complexo 2	108
Figura 55. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 162 MHz) do complexo 13	108
Figura 56. Espectro de RMN de $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 86 MHz) do complexo 2	110
Figura 57. Espectro de RMN de $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 86 MHz) do complexo 6	111

Figura 58. Representação da estrutura cristalina e molecular dos complexos 1 (A), 2 (B) e 3 (C). Os átomos de hidrogênio são omitidos para maior clareza.	115
Figura 59. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo 6	116
Figura 60. Representação das interações C11–H11...N1, C25–H25...N2 e C27–H27...N1 presentes no cristal do complexo 1	118
Figura 61. Representação da interação C3–H3...N1B (crescimento do cristal na direção do eixo <i>b</i>) para o complexo 6	119
Figura 62. Representação das interações do tipo π - π <i>stacking</i> presentes no cristal do complexo 6	120
Figura 63. Espectros de RMN de ^1H (DMF- d_7 , 400 MHz) para o complexo 6 em diferentes intervalos de tempo.	121
Figura 64. Espectros de absorção na região do UV-Vis do complexo 6 ($2,0 \times 10^{-6}$ mol L $^{-1}$) com concentração crescente de ct-ADN em solução tampão (pH = 7,3). Requadro: $A_0 / A - A_0$ versus $1/[\text{ADN}]$	124
Figura 65. Espectros de absorção na região do UV-Vis do complexo 7 ($2,0 \times 10^{-6}$ mol L $^{-1}$) com concentração crescente de ct-ADN em solução tampão (pH = 7,3). Requadro: $A_0 / A - A_0$ versus $1/[\text{ADN}]$	125
Figura 66. Espectro de dicroísmo circular DC de ct-ADN ($5,0 \times 10^{-5}$ mol L $^{-1}$) em tampão tris-HCl $5,0 \times 10^{-3}$ /NaCl $5,0 \times 10^{-2}$ mol L $^{-1}$ em concentrações crescente do complexo 6 ($1,0 \times 10^{-3}$ mol L $^{-1}$, DMF), razão molar entre as concentrações do complex e ADN [complex]/[ADN].	126
Figura 67. Espectro de dicroísmo circular DC de ct-ADN ($5,0 \times 10^{-5}$ mol L $^{-1}$) em tampão tris-HCl $5,0 \times 10^{-3}$ /NaCl $5,0 \times 10^{-2}$ mol L $^{-1}$ em concentrações crescente do complexo 7 ($1,0 \times 10^{-3}$ mol L $^{-1}$, DMF), razão molar entre as concentrações do complex e ADN [complex]/[ADN].	126
Figura 68. Espectros de fluorescência dos sistemas Hoechst-ADN em tampão aquoso na ausência e presença de quantidades crescentes do complexo 6 $\lambda_{\text{ex}} = 338$ nm, [Hoechst] = $6,0 \times 10^{-6}$ mol L $^{-1}$, [ADN] = $6,0 \times 10^{-5}$ mol L $^{-1}$, [Complexo] = 0 – $6,0 \times 10^{-5}$ mol L $^{-1}$. Requadro: gráfico Stern-Volmer F_0/F versus [Q].	127
Figura 69. Espectros de fluorescência dos sistemas Hoechst-ADN em tampão aquoso na ausência e presença de quantidades crescentes do complexo 7 $\lambda_{\text{ex}} = 338$ nm, [Hoechst] = 0 – $6,0 \times 10^{-6}$ mol L $^{-1}$, [ADN] = $6,0 \times 10^{-5}$ mol L $^{-1}$, [Complexo] = 0 – $6,0 \times 10^{-5}$ mol L $^{-1}$. Requadro: gráfico Stern-Volmer F_0/F versus [Q].	128

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Método de síntese dos complexos de Pt(II) e Pd(II) com trifenilfosfina.....	73
Esquema 2. Método de síntese dos complexos de Pt(II) e Pd(II) com fenantrolina.....	73
Esquema 3. Estruturas tautoméricas para o ligante 1,3,4-oxadiazol.	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados das principais causas de morte no Brasil em 2018.	24
Tabela 2. Valores de IC ₅₀ do ligante terpiridina e dos complexos A – C.	43
Tabela 3. Relação de volumes de ADN e complexo (Cx) utilizados na preparação dos tubos de ensaio.	61
Tabela 4. Relação de volumes de ADN+Hoechst e complexo (Cx) utilizados na preparação das soluções nos tubos de ensaio.	62
Tabela 5. Dados de análise elementar (CHN) para os complexos obtidos.	75
Tabela 6. Faixas de condutividade molar (Λ_M) para diferentes tipos de eletrólitos propostos por Geary e Velho.	76
Tabela 7. Valores de condutividade molar (Λ_M) para os complexos obtidos.	77
Tabela 8. Valores de <i>m/z</i> experimental e calculado para os íons moleculares propostos para os complexos 1–5, analisados por espectrometria massas em alta resolução.	78
Tabela 9. Atribuições dos modos vibracionais no infravermelho para os ligantes derivados de 1,3,4-oxadiazol e seus respectivos complexos.	83
Tabela 10. Deslocamentos químicos (δ) em ppm (integral, multiplicidade e constante de acoplamento) no RMN de ¹ H para os complexos do tipo [M(L) ₂ (PPh ₃) ₂] e seus respectivos ligantes.	92
Tabela 11. Deslocamentos químicos (δ) em ppm (integral, multiplicidade e constante de acoplamento) no RMN de ¹ H para os complexos do tipo [M(L) ₂ (fen)].	94
Tabela 12. Deslocamentos químicos (δ) em ppm (integral, multiplicidade e constante de acoplamento) no RMN de ¹ H para o complexo 11 e seu respectivo ligante.	96
Tabela 13. Deslocamentos químicos (δ) em ppm e suas respectivas atribuições no RMN de ¹³ C{ ¹ H} para os complexos do tipo [M(L) ₂ (PPh ₃) ₂] e seus respectivos ligantes.	100
Tabela 14. Deslocamentos químicos (δ) em ppm e suas respectivas atribuições no RMN de ¹³ C{ ¹ H} para os complexos do tipo [M(L) ₂ (fen)] e seus respectivos ligantes.	101
Tabela 15. Deslocamentos químicos (δ) em ppm e constante de acoplamento no RMN de ³¹ P{ ¹ H} para os complexos de 1–5; 12 e 13.	107
Tabela 16. Deslocamentos químicos (δ) em ppm e constante de acoplamento no RMN de ¹⁹⁵ Pt{ ¹ H} para os complexos de 1–5.	109
Tabela 17. Deslocamentos químicos (δ) em ppm no RMN de ¹⁹⁵ Pt{ ¹ H} para os complexos de 6–10.	111

Tabela 18. Dados cristalográficos dos complexos 1 , 2 , 3 e 6	113
Tabela 19. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos 1–3	116
Tabela 20. Principais interações intra e/ou intermoleculares (ligação de hidrogênio) nos complexos 1–3	117
Tabela 21. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo 6	118
Tabela 22. Principais interações intra e/ou intermoleculares (ligação de hidrogênio) para o complexo 6	120
Tabela 23. Valores de IC ₅₀ (μM) dos complexos 6 e 7 e seus respectivos ligantes contra duas linhagens celulares de câncer de mama: (MCF-7) e (MDA-MB-231).....	123
Tabela 24. Constantes de ligação ao ADN (K _b) para complexos de platina(II) 6 e 7	124
Tabela 25. Constante de Stern-Volmer (K _{sv}) e supressão da emissão de fluorescência (Q%) dos complexos de platina(II) 6 e 7	128

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

WHO	WHO – <i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde)
INCA	Instituto Nacional de Câncer
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
TFD	Terapia fotodinâmica
FDA	Food and Drug Administration (Administração de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos)
ADN	Ácido desoxirribonucleico
IC ₅₀	Concentração necessária para inibir 50% das células tumorais
<i>Cis</i> -DDP	<i>cis</i> -diaminodichloridoplatina(II)
CPCP	Câncer de pulmão de células pequenas
ACN	Acetonitrila
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
TMS	Tetrametilsilano
odztH	1,3,4-oxadiazol
tdztH	1,3,4-tiadiazol
PPh ₃	Trifenilfosfina
fen	1,10-fenantrolina
HRESIMS	Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por <i>electrospray</i>
<i>m/z</i>	Razão massa carga
Λ_M	Condutividade molar
IV	Infravermelho
Tris-HCl	Tris-(hidroximetil)-aminometano-ácido clorídrico
ATR	Attenuated total reflectance (Reflectância total atenuada)
ν	Vibração de estiramento
RMN	Ressonância Magnética Nuclear

s	Simpleto
d	Dupleto
t	Tripleto
quint	Quinteto
dd	Duplo-dupleto
m	Multipleteo
δ	Deslocamento químico
ppm	Partes por milhão
J	Constante de acoplamento
MHz	Mega Hertz

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	22
1.1	Câncer	22
<i>1.1.1</i>	<i>Câncer e sua perspectiva histórica.....</i>	<i>23</i>
<i>1.1.2</i>	<i>Causas, prevenção, mortalidade e incidência.....</i>	<i>23</i>
<i>1.1.3</i>	<i>Medidas terapêuticas para tratamento do câncer.....</i>	<i>25</i>
<i>1.1.4</i>	<i>Quimioterápicos contra o câncer</i>	<i>28</i>
1.2	Compostos metálicos como agentes quimioterápicos	29
<i>1.2.1</i>	<i>Complexos de Platina como quimioterápicos.....</i>	<i>32</i>
<i>1.2.1.1</i>	<i>Cisplatina.....</i>	<i>32</i>
<i>1.2.1.2</i>	<i>Mecanismo de ação e modos de interação da cisplatina com o ADN.....</i>	<i>33</i>
<i>1.2.1.3</i>	<i>Complexos de platina utilizados na clínica médica ou promissores para o tratamento do câncer.....</i>	<i>37</i>
<i>1.2.2</i>	<i>Complexos de Paládio promissores como quimioterápicos.....</i>	<i>40</i>
<i>1.2.3</i>	<i>Complexos de Platina e Paládio com trifenilfosfina (PPh₃) e 1,10-fenantrolina (fen)</i>	<i>42</i>
1.3	Ligantes heterocíclicos.....	48
2	OBJETIVOS	55
2.1	Objetivo geral.....	55
2.2	Objetivos específicos.....	55
3	PARTE EXPERIMENTAL	56
3.1	Reagentes e Solventes	56
3.2	Métodos Instrumentais.....	56
<i>3.2.1</i>	<i>Análise Elementar (CHN)</i>	<i>56</i>
<i>3.2.2</i>	<i>Análise condutimétrica.....</i>	<i>56</i>
<i>3.2.3</i>	<i>Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por electrospray (HRESIMS).....</i>	<i>57</i>
<i>3.2.4</i>	<i>Espectroscopia na região do infravermelho (IV)</i>	<i>57</i>
<i>3.2.5</i>	<i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)</i>	<i>57</i>
<i>3.2.6</i>	<i>Difração de raios X.....</i>	<i>58</i>
3.3	Estudos biológicos.....	58
<i>3.3.1</i>	<i>Testes de Citotoxicidade.....</i>	<i>58</i>

3.3.1.1	<i>Atividade citotóxica em células do câncer de mama</i>	58
3.3.2	<i>Estudos de interação com ADN</i>	59
3.3.2.1	<i>Solução de ADN</i>	59
3.3.2.2	<i>Titulação espectroscópica do ADN</i>	60
3.3.2.3	<i>Espectroscopia de dicroísmo circular (DC)</i>	60
3.3.2.4	<i>Ensaio de deslocamento Hoechst 33258</i>	61
3.4	Síntese	62
3.4.1	<i>Precursores cis-[Pt(PPh₃)₂Cl₂] e trans-[Pd(PPh₃)₂Cl₂]</i>	62
3.4.2	<i>Precursores [Pt(fen)Cl₂] e [Pd(fen)Cl₂]</i>	62
3.4.3	<i>Síntese dos complexos de Pt(II)</i>	63
3.4.3.1	<i>Síntese dos complexos do tipo [Pt(5-alkuil-odzt)₂(PPh₃)₂]</i>	63
3.4.3.2	<i>Síntese dos complexos do tipo [Pt(5-alkuil-odzt)₂(fen)]</i>	66
3.4.3.3	<i>Síntese do complexo [Pt(5-amino-tdzt)₂(fen)]</i>	68
3.4.4	<i>Síntese dos complexos de Pd(II)</i>	69
3.4.4.1	<i>Síntese dos complexos do tipo [Pd(5-alkuil-odzt)₂(PPh₃)₂]</i>	69
3.4.4.2	<i>Síntese dos complexos do tipo [Pd(5-alkuil-odzt)₂(fen)]</i>	70
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	72
4.1	Análise Elementar	74
4.2	Análise condutimétrica	76
4.3	Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por <i>electrospray</i> (HRESIMS)	77
4.4	Espectroscopia na região do infravermelho (IV)	80
4.5	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	90
4.5.1	<i>RMN de ¹H</i>	90
4.5.2	<i>RMN de ¹³C{¹H}</i>	98
4.5.3	<i>RMN de ³¹P{¹H}</i>	106
4.5.4	<i>RMN de ¹⁹⁵Pt{¹H}</i>	109
4.6	Difração de Raios-X	112
4.7	Estudo de Estabilidade	121
4.8	Estudos Biológicos	122
4.8.1	<i>Teste de Citotoxicidade</i>	122
4.8.2	<i>Interação com ADN</i>	123
5	CONCLUSÕES	130

REFERÊNCIAS.....	131
ANEXO A – ESPECTROS DE MASSAS	148
ANEXO B – ESPECTROS NO INFRAVERMELHO.....	151
ANEXO C – ESPECTROS DE RMN DE ^1H E $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	157
ANEXO D – ESPECTROS DE RMN DE $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ E $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$.....	172
ANEXO E – REPRESENTAÇÃO DAS INTERAÇÕES DE HIDROGENIO NOS COMPLEXOS 2 E 3.....	179
PRODUÇÃO CIENTÍFICA	180

1 INTRODUÇÃO

O ser humano busca a cura de diferentes enfermidades desde os primórdios da humanidade. Em um primeiro momento, a cura estava relacionada com algum poder místico ou sobrenatural, como no Egito Antigo, onde rituais eram realizados por um sacerdote com a utilização de recursos naturais, cuja prática estava diretamente ligado ao conhecimento empírico da fragilidade do corpo humano, assim como o potencial curador “farmacológico” de diversas plantas e venenos de animais que eram utilizados no tratamento e na cura de enfermidades (GEWEHR *et al.*, 2017; PAULA, 1962).

Com o passar do tempo, a prática da cura deixou de ser algo místico e passou a contar com a racionalização, que veio a partir da fundamentação empírica fornecida pelos filósofos gregos, que chamamos de bases da “ciência teórica”, principalmente a partir das fundamentações propostas por Hipócrates no campo da medicina. Tais fundamentações estabeleceram os princípios da ciência médica moderna por meio da observação individualizada, com a finalidade de desvendar as relações de causa e efeito nos fenômenos fisiológicos de modo que os pacientes passaram a ser tratados da forma mais adequada, de acordo com a patologia diagnosticada (GEWEHR *et al.*, 2017; MONTANARI, 2000; NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017).

No século XVI, Paracelso, um médico suíço-alemão, fundamentado pelas ideias de Hipócrates, exerceu grande influência na prática médica por meio do conceito de que cada doença tinha sua própria etiologia, sendo o primeiro a estabelecer o uso de substâncias químicas com finalidade terapêutica, bem como a importância de águas minerais e drogas de origem vegetal. Para Paracelso, considerado o fundador da Química Medicinal (por meio da iatroquímica), cada doença deveria ser tratada com um medicamento específico, ideia esta que está presente até hoje. A alquimia como algo místico que buscava substâncias como o “elixir da vida” ou a “pedra filosofal” passou a ser exigida como uma ciência mais racional, com respostas e explicações melhores que aquelas fornecidas por forças místicas, desencadeando o desenvolvimento, tanto no aspecto prático, quanto teórico, de conceitos e técnicas modernas empregadas até hoje na Química e em ciências correlatas (BERALDO, 2005; MONTANARI, 2000).

1.1 Câncer

1.1.1 Câncer e sua perspectiva histórica

Historicamente, o câncer é uma doença que traz à sociedade pavor e medo. Apesar dos relatos de tumores malignos nas civilizações egípcias, persas e indianas há pelo menos 30 séculos antes de Cristo, foi apenas na escola hipocrática por volta do século IV a. C. é que a doença ficou mais bem definida e caracterizada. Posteriormente, a medicina galênica tentou explicar a causa desta patologia, relacionando o seu surgimento com o desequilíbrio de fluidos corporais e no século XV esta doença foi relacionada com algum desequilíbrio no sistema linfático (TEIXEIRA; FONSECA, 2007). Porém, no século XVIII, Giovanni Battista Morgagni (1662 – 1771), um anatomista italiano, observou o caráter localizado da doença em determinados órgãos e Marie François Xavier Bichat (1771 – 1802), um médico francês, relatou que os órgãos são formados por diferentes tecidos, cujas lesões determinavam a localização de várias patologias. Tais estudos contribuíram para a compreensão de diversos cânceres, por meio dos diferentes efeitos, como flacidez ou enrijecimento muscular, variados níveis de vascularização entre outros de acordo com a sua localização (ANDROUTSOS; DIAMANTIS; VLADIMIROV, 2007). Várias outras contribuições favoreceram para a compreensão atual que temos sobre o câncer, mas foi com os trabalhos de Virchow no século XIX que se vinculou a doença às células e seu processo de divisão, como comprovado posteriormente. (ANDROUTSOS *et al.*, 2011; SCHEUERLEIN; HENSCHKE; KÖCKERLING, 2017; TEIXEIRA; FONSECA, 2007).

A definição atual de câncer, tumor maligno ou neoplasia, se baseia no crescimento e propagação descontrolada de células num determinado órgão ou tecido. Quando essas células cancerosas se espalham além do órgão ou do tecido, ocorre o processo chamado de metástase, que é uma das principais causas de morte por câncer (WHO, 2020).

1.1.2 Causas, prevenção, mortalidade e incidência

Determinar a etiologia da maioria dos cânceres é uma tarefa complexa, pois envolve fatores genéticos, ambientais, estilo de vida e suas interações. Atualmente, percebe-se cada vez mais a influência genética na sobrevivência ao câncer, portanto, a prevenção do câncer tem se voltado para mudanças no estilo de vida, cujos dados demonstraram que pessoas fisicamente ativas em comparação com pessoas sedentárias, apresentaram reduções do risco relativo (RR) quanto ao desenvolvimento do câncer, variando cerca de 10 a 20% para os cânceres de bexiga,

mama, cólon, adenocarcinoma de esôfago, endométrio, renal e gástrico (MCTIERNAN *et al.*, 2019).

O câncer é uma das quatro principais causas de morte antes dos 70 anos, sendo, portanto, um dos maiores problemas mundiais de saúde pública (BRAY *et al.*, 2018). Quanto à incidência, somente no ano de 2018 ocorreram no mundo 18 milhões de novos casos de câncer, sendo que 1 milhão destes novos casos foram de câncer de pele não melanoma. Neste mesmo ano, registrou-se um total de 9,6 milhões de óbitos, dos quais 500 mil foram de câncer de pele não melanoma. Mais especificamente, os tipos de câncer com maior incidência no mundo são o câncer de pulmão (2,1 milhões), mama (2,1 milhões), colorretal (1,8 milhão) e próstata (1,3 milhão) (BRAY *et al.*, 2018; INCA, 2019). No Brasil, em 2018, a segunda maior causa de mortes foi o câncer, como mostrado na Tabela 1. Com base nos dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se que para cada ano do triênio 2020 – 2022, ocorrerá cerca de 625 mil novos casos de câncer no Brasil (BRAY *et al.*, 2018; INCA, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; WHO, 2020).

Tabela 1. Dados das principais causas de morte no Brasil em 2018.

Grupos de causas	Óbitos p/Ocorrência	%
Doenças do aparelho circulatório	357.770	27,17
Neoplasias (tumores)	227.920	17,31
Doenças do aparelho respiratório	155.191	11,79
Causas externas de morbidade e mortalidade	150.814	11,45
Doenças endócrinas nutricionais e metabólicas	81.365	6,18
Sintomas sinais e achados anormais em exames clínicos e laboratoriais	70.505	5,35
Doenças do aparelho digestivo	67.316	5,11
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	54.679	4,15
Doenças do aparelho geniturinário	43.428	3,30
Doenças do sistema nervoso	41.035	3,12
Algumas afecções originadas no período perinatal	20.764	1,58
Transtornos mentais e comportamentais	13.697	1,04
Demais causas	32.235	2,45
TOTAL	1.316.719	100,00

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM.

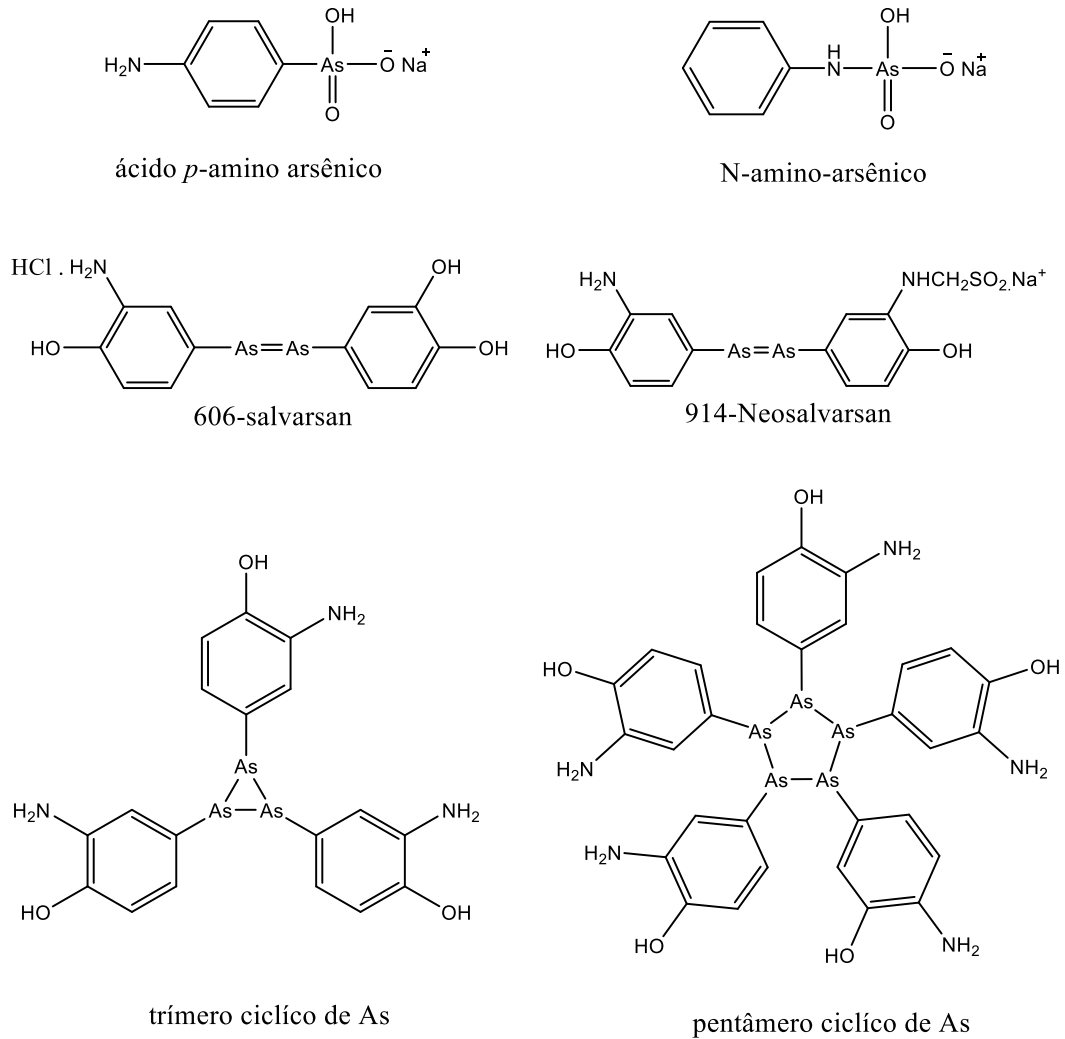
1.1.3 Medidas terapêuticas para tratamento do câncer

No século XVIII, as medidas terapêuticas contra o câncer ainda não eram efetivas e a única opção sugerida pelos médicos ao doente era o isolamento, e cabia a ele em meio ao sofrimento esperar o momento da morte. Na Europa, durante os séculos XVIII e XIX construíram-se várias instituições com o objetivo de dar um amparo aos doentes, sendo esta, a assistência de maior alcance contra a doença, até então incurável. Apenas no século XIX, com as contribuições de Joseph Lister e Pasteur referentes aos cuidados com assepsia é que as cirurgias puderam ser realizadas com a segurança necessária, impedindo que pacientes viessem a adquirir alguma infecção secundária. O primeiro relato de sucesso cirúrgico foi em 1881, no qual o cirurgião alemão Theodor Billroth removeu um câncer de estômago. Como consequência, outros procedimentos cirúrgicos começaram a ser realizados em vários lugares do mundo, uma vez que as técnicas cirúrgicas e assépticas foram se desenvolvendo. O aumento do número de médicos que voltavam seu interesse para as cirurgias de diversos cânceres, fez com que cada vez mais a doença se vinculasse a cirurgia (TEIXEIRA; FONSECA, 2007).

Mesmo com o avanço das técnicas cirúrgicas, diversos tumores apresentam limitações a este procedimento, seja pela dificuldade de remoção do tumor do órgão afetado ou pelo grau de avanço da doença, nesse sentido, outras formas de tratamento foram desenvolvidas, tais como a radioterapia e a quimioterapia. Atualmente, a quimioterapia é um dos métodos terapêuticos mais empregados no combate ao câncer. É interessante mencionar dois fatos importantes no desenvolvimento da quimioterapia, o primeiro deles está relacionado a Paul Ehrlich (1845 – 1915), que utilizou compostos organometálicos à base de arsênio (Figura 1) no tratamento da sífilis, sendo o primeiro cientista a fazer a correlação entre estrutura química e atividade farmacológica, introduzindo assim o conceito de índice terapêutico. Tais contribuições concederam-lhe a fama de “pai da quimioterapia”, concedendo a ele o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1908 (BERALDO, 2005; CHUAIRE; CEDIEL, 2008; SOUSA, 2016). O segundo fato importante está relacionado com a observação realizada por um capitão do Corpo Médico dos Estados Unidos da América (EUA), que observou que sobreviventes da Primeira Guerra Mundial (1919) expostos ao gás mostarda tinham uma diminuição nos leucócitos (glóbulos brancos), fato associado ao esgotamento da medula óssea e dos tecidos linfoides. A partir dessas observações, passou-se a investigar o potencial citotóxico do gás mostarda e derivados. A partir destes estudos iniciou-se o tratamento de pacientes com linfomas utilizando as mostardas nitrogenadas (Figura 2), marcando assim o

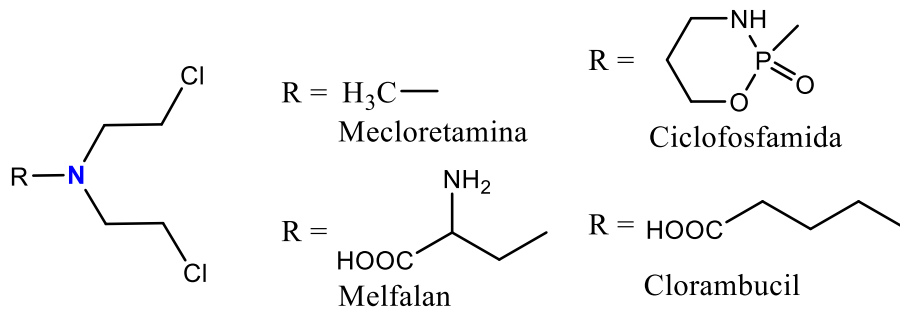
início da quimioterapia moderna (ALMEIDA, Vera Lúcia De *et al.*, 2005; DA SILVA; DA SILVA; BELIAN, 2018; FAGUET, 2015).

Figura 1. Compostos organometálicos à base de arsênio estudados por Paul Ehrlich.



Fonte: O autor.

Figura 2. Estruturas dos compostos denominados mostardas nitrogenadas.



Fonte: O autor.

Com a descoberta dos raios-X em 1895 por Wilhelm Conrad Roentgen da Alemanha, bem como as contribuições de Marie Curie nas pesquisas relacionadas à radiação, a radioterapia se tornou um complemento na luta contra o câncer. (BASKAR *et al.*, 2012). A radioterapia emprega radiação ionizante, assim denominada por ser constituída de partículas eletricamente carregadas com alta energia, que é depositada nas células dos tecidos por onde passa, o que pode levar à morte as células cancerosas ou causar alterações genéticas, isto é, dano ao ácido desoxirribonucleico (ADN), o que impede a capacidade de divisão e proliferação celular, resultando na morte dessas células. Embora a radiação danifique tanto as células normais quanto as células cancerosas, a maximização da radioterapia para as células cancerosas minimiza a exposição das células normais, que são adjacentes às células cancerosas ou no caminho da radiação. No entanto, as células normais geralmente podem se reparar em um ritmo mais rápido e manter suas funções normalmente em comparação às células cancerosas que não são tão eficientes na reparação dos danos causados (BASKAR *et al.*, 2012; CHEN; KUO, 2017).

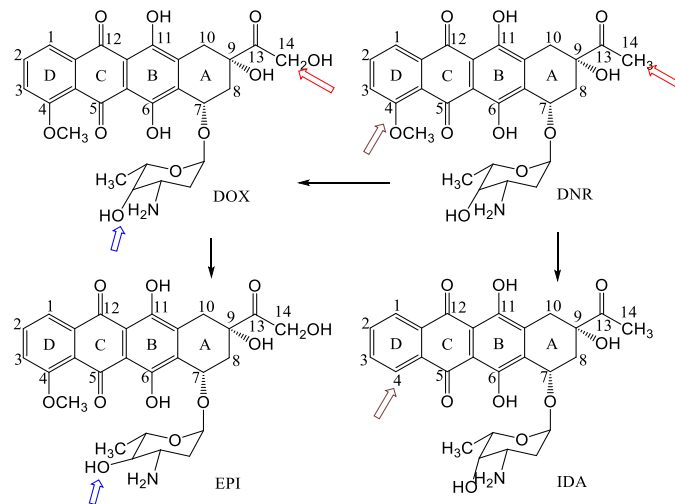
Além de cirurgia, quimioterapia e radioterapia, outras terapias atualmente são empregadas, tais como a terapia fotodinâmica (TFD), imunoterapia e terapia com vírus oncolítico. A TFD é definida como uma reação fotoquímica cujo objetivo é causar destruição seletiva de um tecido por meio da administração de uma droga não tóxica, cuja ativação se dá pela irradiação de luz visível, sendo amplamente utilizada na terapia de câncer de pele. A TFD teve origem no início do século XX, em Munique, após observações realizadas por Oscar Raab e seu professor Hermanvon Tappeiner sobre os efeitos decorrentes da fotossensibilização em *Paramecium caudatum* (paramécio), um protozoário que teve uma morte rápida depois de exposto à luz na presença do corante acridina (ISSA; MANELA-AZULAY, 2010).

A imunoterapia é uma técnica que consiste na modulação ou regulação do sistema imunológico para potencializar a capacidade do corpo de enfrentar enfermidades. Quando aplicada no tratamento do câncer, um dos métodos empregados é a utilização de anticorpos com o intuito de bloquear as vias que inibem as respostas das células T aos tumores, o que pode ocasionar a morte das células tumorais (BAUMEISTER *et al.*, 2016). A terapia com vírus oncolítico pode ser outro avanço importante no tratamento do câncer. Esta nova abordagem consiste na utilização de um vírus geneticamente modificado ou de ocorrência natural que pode se replicar seletivamente e matar células cancerosas sem prejudicar os tecidos normais (FUKUHARA; INO; TODO, 2016).

1.1.4 Quimioterápicos contra o câncer

Na luta contra o câncer, muitos pesquisadores têm-se esforçado na busca por novos fármacos que apresentem boa atividade citotóxica, alto índice de seletividade e efeitos colaterais reduzidos, de modo a serem utilizados como agentes quimioterápicos. Algo interessante a ser observado é que na busca incessante por novos fármacos antitumorais, muitos deles tiveram sua atividade citotóxica descoberta de forma acidental ou quase, como a cisplatina (ROSENBERG, 1971). Outro exemplo interessante são as antraciclina, uma família de antibióticos tendo como destaques a doxorubicina (DOX) e seu precursor daunorrubicina (DNR), ambos oriundos da *Streptomyces peucetius* (DI MARCO *et al.*, 1964). Posteriormente, novos análogos foram produzidos e liberados para uso clínico contra o câncer, sendo eles a epirrubicina (EPI) e a idarrubicina (IDA). A diferença estrutural entre a doxorubicina e a daunorrubicina está no grupo substituinte ligado ao carbono C9, em que a doxorubicina possui um álcool primário, enquanto a daunorrubicina possui um grupo metila. A epirrubicina é derivada da doxorubicina por epimerização axial para equatorial do grupo hidroxila na porção daunosamina. A idarrubicina é idêntica à daunorrubicina, exceto pela ausência do grupo 4-metoxi no anel D (Figura 3), sendo a atividade citotóxica da epirrubicina semelhante à da doxorubicina, porém, com o efeito colateral cardiotoxico reduzido. Enquanto a idarrubicina, uma variante da daunorrubicina, apresenta maior lipofilicidade, o que lhe confere uma maior captação celular (CAGEL *et al.*, 2017; MCGOWAN *et al.*, 2017).

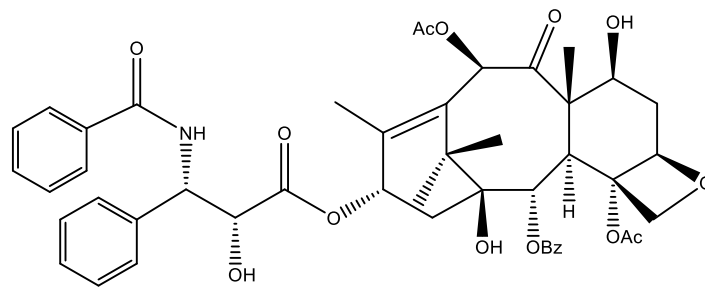
Figura 3. Derivados da antraciclina, cujas setas indicam as diferenças entre os fármacos Doxorubicina (DOX), Daunorrubicina (DNR), Epirrubicina (EPI) e Idarrubicina (IDA).



Fonte: O autor.

Além destes exemplos, temos também o Taxol[®], um fármaco de origem natural, inicialmente extraído da casca da *Taxus brevifolia*, que é muito empregado na oncologia por sua notável ação antineoplásica (Figura 4). O Taxol é utilizado para tratar uma grande variedade de tumores, entre eles os de mama e ovário, sendo também utilizado para o tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, do inglês Acquired Immunodeficiency Syndrome–AIDS, com grande sucesso comercial, por render cerca de 10 bilhões de dólares em vendas anuais (BERGMAN; DAVIS; PHILLIPS, 2019; KUSARI; SINGH; JAYABASKARAN, 2014).

Figura 4. Estrutura do Taxol, quimioterápico utilizado no tratamento do câncer.



Taxol

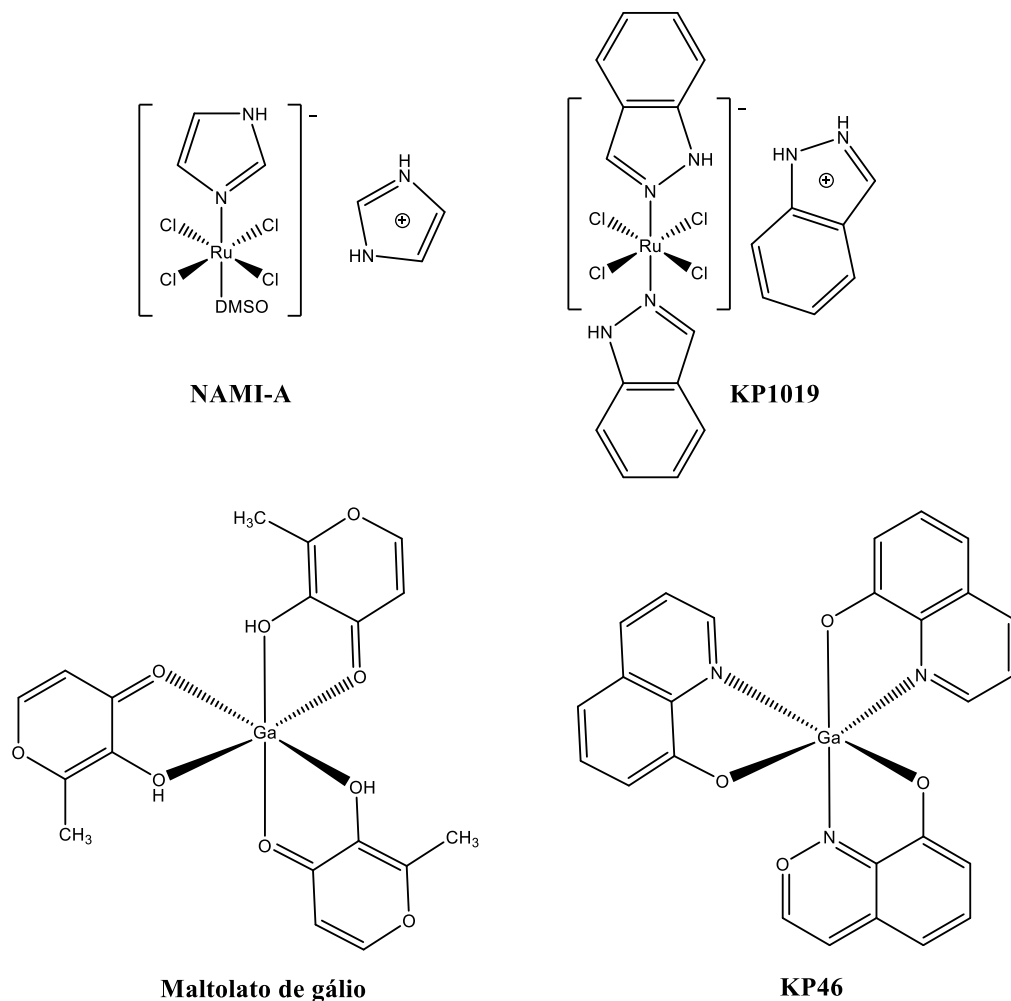
Fonte: O autor.

1.2 Compostos metálicos como agentes quimioterápicos

Apesar do grande sucesso dos compostos de platina na quimioterapia do câncer, principalmente da cisplatina que foi um enorme destaque, aprovada para uso clínico pela FDA em 1978, é nos últimos 10 ou 20 anos que as pesquisas voltadas para a utilização de outros metais de transição como fármacos ganharam maior projeção e destaque (CERAMELLA *et al.*, 2020; LIANG *et al.*, 2017). Como exemplo, temos os complexos de rutênio *trans*-DMSO-imidazol-tetraclororutenato(III) de imidazólio (NAMI-A) e o *trans*-[tetra-clorobis(1H-indazol)-rutenato(III)] de indazólio (KP1019) (Figura 5), que foram os primeiros complexos de rutênio submetidos a ensaios clínicos apresentando bons resultados como agentes antineoplásicos, sendo que o NAMI-A foi capaz de inibir o processo de metástase no câncer de pulmão, colorretal, melanoma, ovário e pâncreas. Embora estes complexos tenham tido seus testes interrompidos por falta de eficácia *in vivo*, o conhecimento sobre os mesmos é muito importante para o desenvolvimento de novos agentes antitumorais a base de rutênio (ALESSIO;

MESSORI, 2019; KUMAR, Priyaranjan *et al.*, 2019; NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017). Complexos de gálio (Figura 5) também vem sendo avaliados como agentes antitumorais, dentre eles, o maltolato de gálio e o tris(8-quinolinolato)gálio(III) ou KP46, que estão em fase I e II de testes clínicos, respectivamente, sendo que o maltolato de gálio mostrou-se eficaz no tratamento de carcinoma hepatocelular avançado, enquanto que o KP46, um composto desenvolvido para administração oral, se mostrou eficiente contra o câncer renal e não apresentou efeitos colaterais graves até o momento (CHITAMBAR, 2017; MIKUŠ *et al.*, 2014).

Figura 5. Estruturas dos complexos de rutênio NAMI-A, KP1019 e dos complexos de gálio Maltolato de Gálio e KP46.

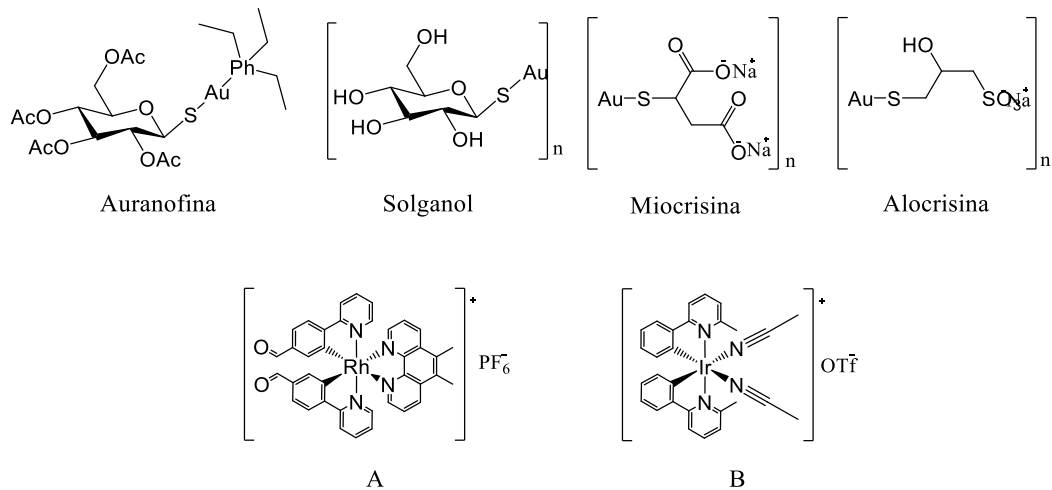


Fonte: Adaptado LIANG *et al.*, 2017.

Complexos de ouro(I) como solganol, miocrisina, alocrisina ou auranofina que são empregados no tratamento da artrite reumatoide (Figura 6), revelaram-se também agentes antitumorais promissores uma vez que pacientes submetidos a terapia com ouro(I) apresentaram

menor incidência de câncer (FERNÁNDEZ-VEGA *et al.*, 2020; LIANG *et al.*, 2017). É interessante ressaltar que a atividade citotóxica *in vitro*, principalmente contra linhagens celulares de melanoma e leucemia para a auranofina, foram semelhantes aos da cisplatina (FERNÁNDEZ-VEGA *et al.*, 2020; LIANG *et al.*, 2017). Foi demonstrado também que complexos de ródio(III) (Figura 6 A) e irídio(III) (Figura 6 B) contendo o ligante 4-(piridin-2-il)benzaldeído são promissores contra células de melanoma humano, pois ambos complexos foram muito ativos contra células tumorais de melanoma humano A375 e A2058 em comparação com as células normais, o que denota seletividade. Além disso, o complexo de irídio (Figura 6 B) apresentou baixa toxicidade nos testes *in vivo* (LIANG *et al.*, 2017; MA *et al.*, 2014).

Figura 6. Estrutura dos complexos de ouro(I) usados no tratamento de artrite reumatoide e dos complexos de ródio (A) e irídio (B).

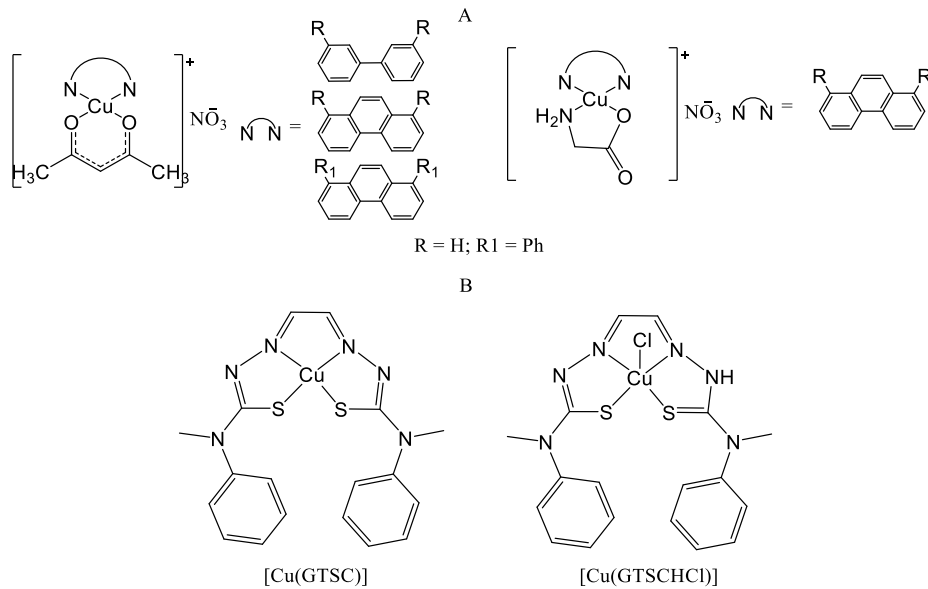


Fonte: O autor.

Complexos de cobre também têm sido frequentemente avaliados como agentes antitumorais. O cobre é um elemento traço essencial para a maioria dos organismos aeróbios, além de ser importante para a função de enzimas envolvidas no metabolismo, na respiração celular e na síntese do ácido desoxirribonucleico—ADN (LOPES *et al.*, 2013; SANTINI *et al.*, 2014). Dentre os complexos de cobre, as Casiopeínas® (Figura 7 A), testadas tanto *in vitro* quanto *in vivo*, apresentaram resultados promissores para câncer e estão em fase I de ensaios clínicos como medicamentos antitumorais (SERMENT-GUERRERO *et al.*, 2017). Complexos de cobre(II) com tiossemicarbazonas com atividade *in vivo* foram relatados por Samuelson e colaboradores. Dentre estes, [Cu(GTSC)] e [Cu(GTSC(HCl))] (Figura 7 B) apresentaram alta atividade citotóxica ($IC_{50} \leq 0,2 \mu M$) nas linhagens MCF-7 (câncer de mama), A-2780 (câncer

de ovário) e HepG2 (hepatocarcinoma humano). Finalmente, o complexo [Cu(GTSC)] exibiu promissora atividade antitumoral em um modelo de xenoinxerto de camundongo com células tumorais HCT-116 (câncer de cólon), com $95 \pm 3,9\%$ de inibição do crescimento do tumor na dosagem de 5 mg/kg/d por via intraperitoneal (LIANG *et al.*, 2017; PALANIMUTHU *et al.*, 2013).

Figura 7. Estruturas das Casiopeínas[®] (A) e dos complexos de cobre(II) com tiossemicarbazonas com derivados do glicoxal-bis(4-metil-4-fenil-3-tiossemicarbazona), [Cu(GTSC)] e [Cu(GTSCl)] (B).



Fonte: O autor.

1.2.1 Complexos de Platina como quimioterápicos

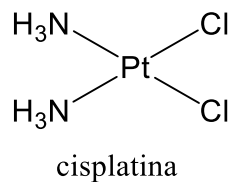
1.2.1.1 Cisplatina

O uso sistemático e racional, bem como a pesquisa e desenvolvimento de novos metalofármacos teve grande impulso a partir da descoberta acidental da atividade citotóxica da cisplatina por Barnett Rosenberg e colaboradores, que perceberam que compostos de platina provocavam inibição no crescimento de uma colônia de *Escherichia coli*. Após esta observação, identificou-se a cisplatina (Figura 8), composto sintetizado pela primeira vez por Michele Peyrone em 1845, como o mais ativo. Posteriormente, em ensaios adicionais, a cisplatina mostrou-se um promissor agente antitumoral em diferentes tipos de câncer como de ovário,

testículo, próstata, pulmão, bexiga, pescoço e melanoma (GIBSON, 2019; NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017; NEVES; VARGAS, 2011; ROSENBERG; VAN CAMP; KRIGAS, 1965; ROSENBERG; VANCAMP, 1970; SOUSA, 2016).

Com a introdução da cisplatina (Figura 8) na clínica médica a taxa de cura do câncer testicular mudou drasticamente, passando de 10% para cerca de 90% (HAMBLEY, 2001; KELLAND, 2007; WHEATE *et al.*, 2010). No início da década de 1970, a utilização da cisplatina na clínica médica proporcionou quase 50% de cura em pacientes terminais com diferentes tumores, um avanço surpreendente no tratamento do câncer. Desde então, milhares de compostos a base de platina foram submetidos a ensaios clínicos em diferentes países (DA SILVA; DA SILVA; BELIAN, 2018). Como parte de um regime quimioterápico, a cisplatina é um dos fármacos mais utilizados para o tratamento de diversos tipos de cânceres, tais como os de testículo, ovário, pulmão, cabeça, estômago, esôfago, pescoço, linfomas, osteossarcoma, melanoma, mama e cérvix (DEO *et al.*, 2018; FAROOQ *et al.*, 2019).

Figura 8. Estrutura da cisplatina, *cis*-diaminodichloridoplatina(II) ou *cis*-DDP.



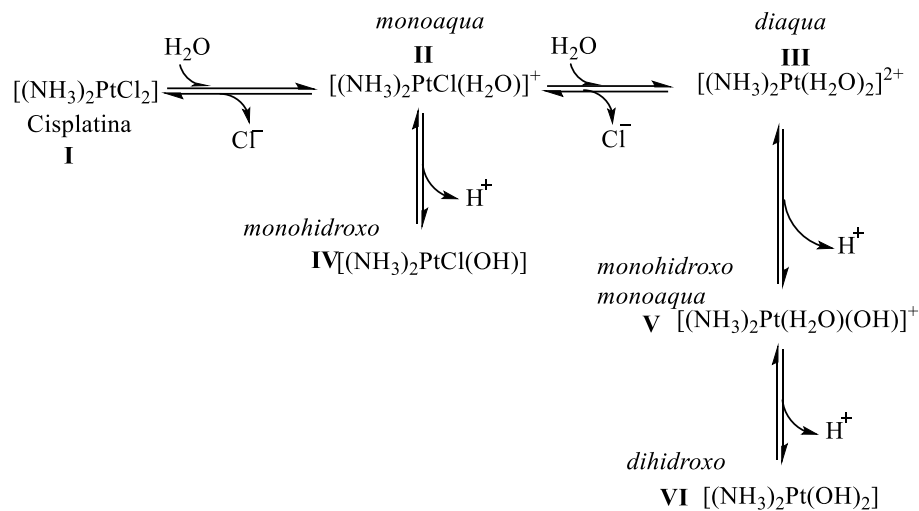
Fonte: O autor.

1.2.1.2 Mecanismo de ação e modos de interação da cisplatina com o ADN

Todos os medicamentos comerciais de platina são administrados por injeção intravenosa. O mecanismo de ação da cisplatina está bem elucidado, bem como as reações de hidrólise por ela sofrida (Figura 9). Uma vez dentro do organismo, o medicamento estará em meio aquoso (ARMSTRONG; JOHNSON, 2018). No sangue, grande parte da cisplatina administrada permanece intacta, pois a concentração de íons cloreto no sangue é cerca de 100 mM, e o princípio de Le Chatelier explica o fato da perda dos íons cloridos não ser favorecido de modo que a etapa **I** para **II** (Figura 9) não é favorecida, sendo esta etapa favorecida apenas quando a concentração de íons cloretos no meio for muito baixa. Após a ligação de uma molécula de água ao íon Pt^{2+} , a água torna-se muito ácida e a espécie **III** dissocia-se no complexo **IV**. Por isso, as formas **I**,

II e **IV** são predominantes em uma solução aquosa com alta concentração de íons cloreto, enquanto no citoplasma, as formas **III**, **V** e **VI** predominam devido à concentração de íons cloreto ser de apenas 4 mM. Por isso, a cisplatina é administrada por via intravenosa em conjunto com uma solução salina de NaCl com a formulação, 3,3 mM de cisplatina (1 mg/ml) e cloreto de sódio NaCl (154 mM), com o intuito de manter a espécie **I** praticamente intacta, em torno de 95%, até que a mesma adentre a célula para só depois dar origem às espécies reativas por meio das sucessivas reações de hidrólise como a espécie **III** (Figura 9), uma das espécies que interage com o ADN como pode ser observado na Figura 10 (FONTES; ALMEIDA; NADER, 1997; MAKOVEC, 2019; NEVES; VARGAS, 2011).

Figura 9. Reações de substituição (**1, 2**) e sucessivas reações de hidrólise (**3–6**) da cisplatina em solução aquosa.

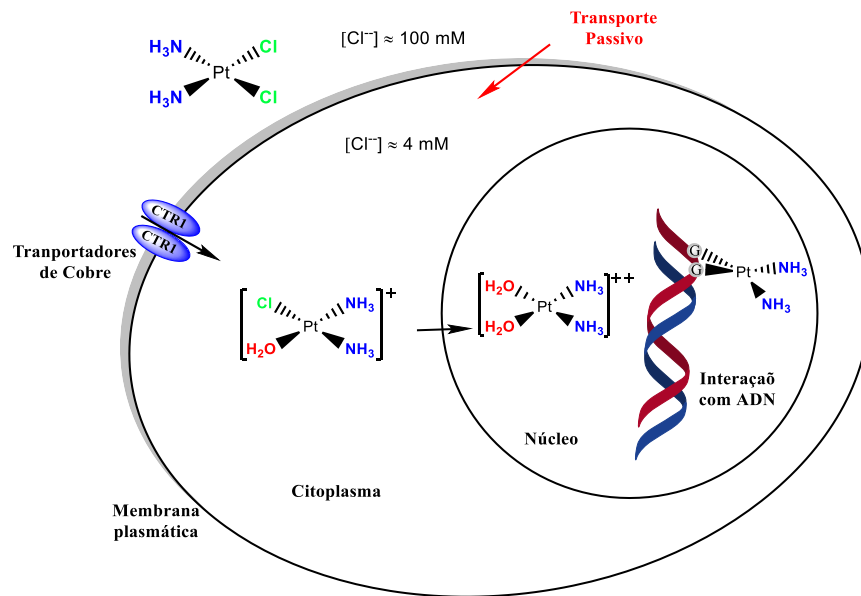


Fonte: Adaptado de MAKOVEC, 2019.

A absorção da cisplatina pela célula pode ocorrer por difusão passiva ou difusão ativa, isto é, através dos transportadores de cobre (CTR1) (Figura 10). Após a entrada da cisplatina no meio intracelular, as espécies ativas monoaquada $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{OH}_2)]^+$ e diaquada $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ se ligam ao ADN formando ligações cruzadas, em especial através dos átomos N7, que é a posição mais favorável para a reação da cisplatina com as bases nitrogenadas (guanina e adenina) (DILRUBA; KALAYDA, 2016; NEVES; VARGAS, 2011; OUN; MOUSSA; WHEATE, 2018). Essas ligações cruzadas podem ser do tipo intrafita ou interfita. Dentre os diferentes adutos Pt-ADN formados, o mais abundante é a ligação intrafita 1,2-Pt-d(GpG), que representa cerca de 60% a 65% de todos os adutos formados com a cisplatina. Em menor extensão, outros adutos formados ocorrem via ligações intrafitas 1,2-Pt-d(ApG) e 1,3-

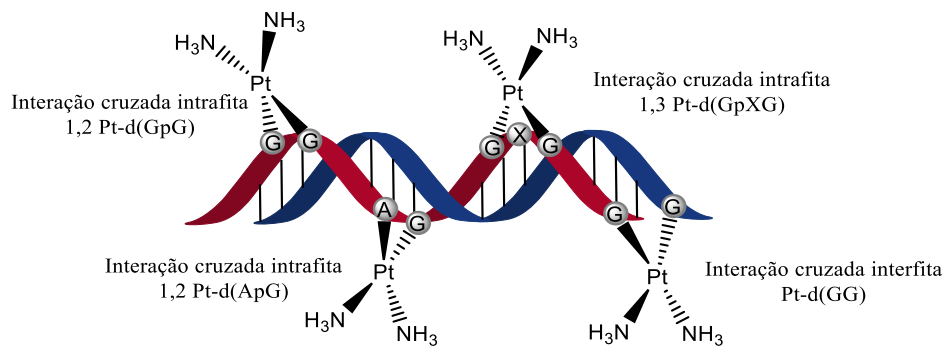
Pt-d(GpXpG) e a ligação cruzada interfita Pt-d(GG) que é formada com uma frequência menor (Figura 11). Os vários adutos formados com a cisplatina promovem alguns efeitos como o desenrolamento, flexão do ADN, inibição de replicação e transcrição, que podem causar ainda mais quebras de fita de ADN, levando à apoptose celular (morte celular programada) e com isso impedindo o desenvolvimento de tumores (MAKOVEC, 2019; WANG, Zhigang; ZHU, 2018).

Figura 10. Representação do mecanismo de ação da cisplatina.



Fonte: Adaptado de NEVES, VARGAS, 2011.

Figura 11. Representação dos adutos formados entre o ADN e a cisplatina.



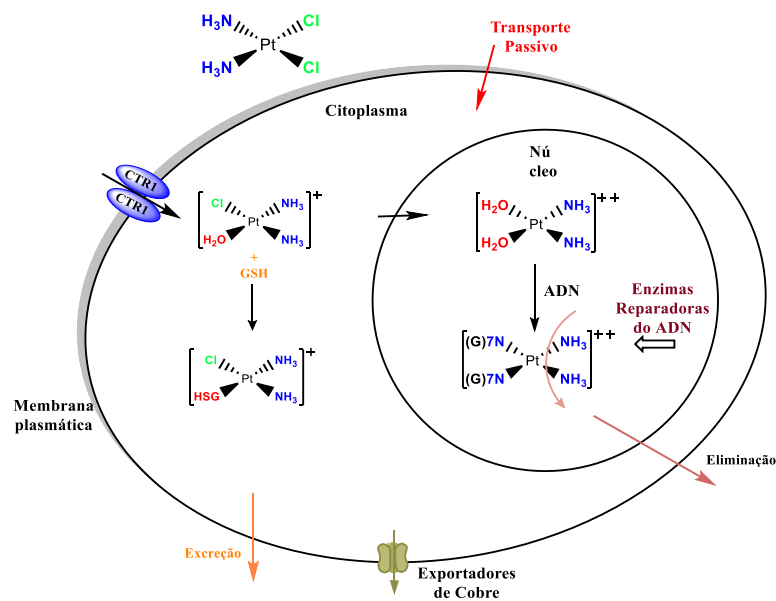
Fonte: Adaptado de WANG, ZHU, 2018.

Apesar da alta eficiência da cisplatina como um medicamento antitumoral, diversos efeitos colaterais são observados no decorrer de seu uso, como nefrotoxicidade (dano aos rins), neuropatia periférica acumulativa (dano ao sistema nervoso periférico), ototoxicidade (dano aos

ouvidos), náusea e vômitos. Embora a cisplatina seja considerada estável na corrente sanguínea, ela reage com algumas biomoléculas, tais como albumina, glutathiona (GSH), metionina, metalotioneínas e outras proteínas ricas em cisteína, provocando um desequilíbrio nas funções destas biomoléculas (DILRUBA; KALAYDA, 2016; NEVES; VARGAS, 2011).

Além dos efeitos colaterais, a resistência intrínseca ou adquirida à cisplatina também é um obstáculo a ser superado. No caso da resistência adquirida, uma característica comum à maioria dos casos de resistência é a diminuição da concentração da droga dentro da célula por meio do efluxo, bem como o reconhecimento do fármaco por parte da célula como um agente nocivo, que desenvolve diferentes mecanismos para eliminá-lo (Figura 12), como a elevação da concentração de glutathiona (GSH) no interior da célula que promove a excreção do fármaco da célula, assim como a ação de enzimas reparadoras que reconhece o dano provocado pela cisplatina na fita de ADN, fazendo um recorte da parte danificada e eliminando-a da célula, impedindo, portanto, a morte celular. Na tentativa de minimizar os efeitos da resistência à cisplatina, geralmente utiliza-se de um regime quimioterápico que consiste na utilização simultânea de dois ou três medicamentos, os quais podem ser a Gemcitabina, 5-fluorouracil (5-FU), Oxaliplatina, Paclitaxel ligado à albumina dentre outros (BASZKOWSKY; SUPKO; CHABNER, 2012; GE *et al.*, 2019; NEVES; VARGAS, 2011; SUN *et al.*, 2019).

Figura 12. Esquema dos principais mecanismos de resistência à cisplatina.

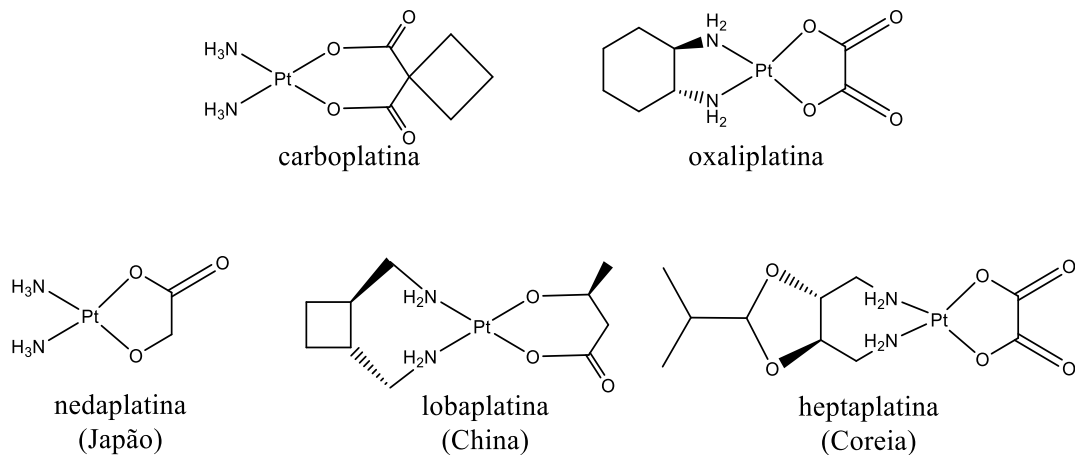


Fonte: Adaptado de NEVES, VARGAS, 2011.

1.2.1.3 Complexos de platina utilizados na clínica médica ou promissores para o tratamento do câncer

Novos compostos de platina vem sendo estudados com o objetivo de sobrepujar os efeitos colaterais e a resistência celular apresentada pela cisplatina. No entanto, poucos foram aprovados para uso clínico, os quais incluem a carboplatina e oxaliplatina, ambos aprovados para uso mundial e outros compostos autorizados para emprego na clínica médica em âmbito regional, dentre os quais, a nedaplatina, a lobaplatina e a heptaplatina (Figura 13) (BAI *et al.*, 2017; JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016; WANG, Xiaohui *et al.*, 2019; WHEATE *et al.*, 2010).

Figura 13. Estrutura dos análogos da cisplatina aprovados para uso na clínica médica.



Fonte: O autor.

A carboplatina (Figura 13), um fármaco de segunda geração aprovado em 1985 pela FDA, é clinicamente útil no tratamento de câncer de ovário, pulmão, cabeça, pescoço, cérebro e neuroblastoma. Comparada à cisplatina, a carboplatina apresenta melhor solubilidade e maior estabilidade devido à substituição dos ligantes cloridos lábeis por um ligante dicarboxilato bidentado, proporcionando ao complexo um tempo de meia vida maior e tornando sua cinética de ativação mais lenta em comparação com a cisplatina, assim, reduzindo alguns efeitos colaterais como: nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade e emetogênese (DEO *et al.*, 2018; WANG, Dong; LIPPARD, 2005). A nedaplatina (*cis*-diamina-glicolato) é um derivado da cisplatina aprovada para uso clínico apenas no Japão. Diferentemente da cisplatina e carboplatina, a nedaplatina apresenta o ligante abandonador (de saída) glicolato, o que confere a nedaplatina maior solubilidade em água (10 mg mL⁻¹) (solubilidade da cisplatina:

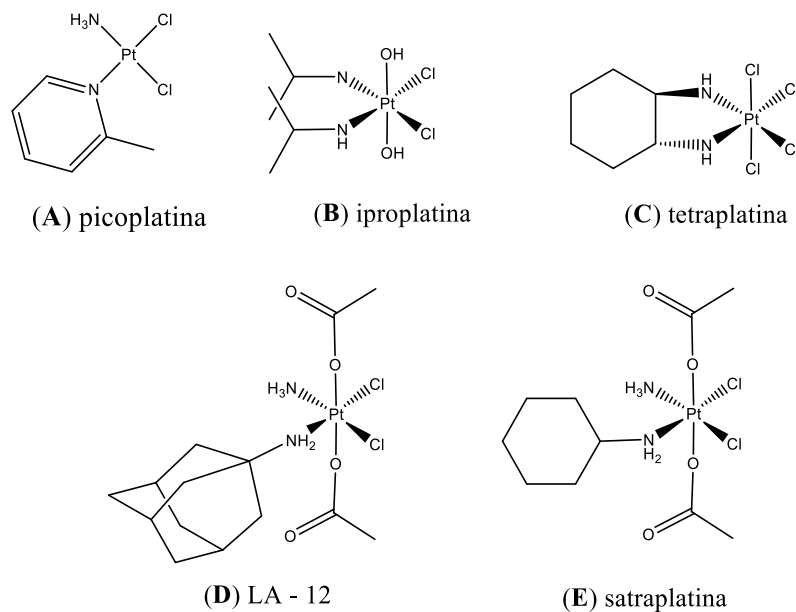
2,5 mg mL⁻¹). A nedaplatina é usada principalmente para tratar cânceres de cabeça, pescoço e esôfago, bem como câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) e câncer de pulmão de células não pequenas, além de ser utilizada em uma terapia de combinação no tratamento de tumores urológicos. Ensaios clínicos demonstraram melhor perfil de segurança em comparação com a cisplatina, isto é, nefrotoxicidade reduzida, despertando o interesse de vários ensaios clínicos que estão em andamento, afim de explorar o uso expandido de nedaplatina (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016; NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017).

A oxaliplatina (Figura 13), um fármaco de terceira geração aprovada pelo FDA em 2002, diferencia-se da cisplatina e da carboplatina pela presença de dois ligantes bidentados, a saber, o 1,2-diaminociclohexano (DACH) no lugar das duas aminas e o oxalato no lugar de dois ligantes clorido. As vantagens da oxaliplatina estão na ausência de resistência cruzada com a cisplatina, além de um espectro de atividade mais amplo que a cisplatina e a carboplatina. Tais vantagens são atribuídas à presença do ligante DACH. A oxaliplatina é utilizada no tratamento de câncer colorretal e apresenta os efeitos de nefrotoxicidade e mielossupressão reduzidos, provavelmente devido à sua capacidade de causar morte celular por meio do estresse da biogênese e não pelo mecanismo de resposta a danos no ADN (DEO *et al.*, 2018; JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016). Entre outras drogas de terceira geração, a lobaplatina e a heptaplatina receberam apenas aprovação regional. A lobaplatina foi aprovada na China para câncer de mama metastático, leucemia mieloide crônica e CPCP, enquanto a heptaplatina foi aprovada para uso clínico na República da Coreia para o tratamento de câncer gástrico. A heptaplatina possui um ligante amina volumoso, porém é estruturalmente semelhante à lobaplatina demonstrando estabilidade em solução, baixa toxicidade, além de reter a atividade citotóxica em linhagens celulares resistentes à cisplatina. Um estudo de fase III mostrou que a combinação de heptaplatina com 5-fluorouracil é comparável ao regime que emprega cisplatina/5-fluorouracil com efeitos colaterais hematológicos menos graves (DILRUBA; KALAYDA, 2016; JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016).

A eficácia dos fármacos desenvolvidos à base de platina no tratamento do câncer é o que impulsiona a busca por fármacos com melhor eficiência e/ou redução dos efeitos colaterais (BAI *et al.*, 2017). Na corrida científica por novos fármacos, diversas estratégias são empregadas como a utilização de ligantes volumosos, como exemplo temos a picoplatina (Figura 14) um análogo da cisplatina contendo o ligante 2-metilpiridina que fornece um impedimento estérico ao redor do centro da platina, proporcionando assim um obstáculo à droga e prevenindo o ataque dos nucleófilos. Estudos pré-clínicos revelaram resultados promissores

na linha de células resistentes à cisplatina. No entanto, após o ensaio clínico de fase II, observou-se que a picoplatina não oferece nenhuma vantagem superior na linhagem celular do câncer de ovário em relação à cisplatina, exceto uma diminuição significativa na neurotoxicidade. Porém a picoplatina está em ensaios clínicos de fase I e II para o tratamento de câncer colorretal em combinação com 5-fluorouracil (FU) e leucovorina e também em combinação com docetaxel para câncer de próstata. Outra estratégia empregada é a síntese de complexos de platina não-tradicionais, como complexos de platina(IV) com configuração octaédrica d^6 de baixo “spin”, a saber a iproplatina, a tetraplatina, LA-12 e satraplatina (Figura 14 E) que apresenta a possibilidade de ser administrado por via oral e que se encontram nas fases I, II e III de ensaios clínicos numa terapia combinada para o tratamento de câncer de próstata. (DILRUBA; KALAYDA, 2016; NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017; TANAKA *et al.*, 2011).

Figura 14. Estrutura da picoplatina (A) e de alguns complexos de platina(IV) iproplatina (B), tetraplatina (C), LA - 12 (D) e satraplatina (E) que entraram em testes clínicos.

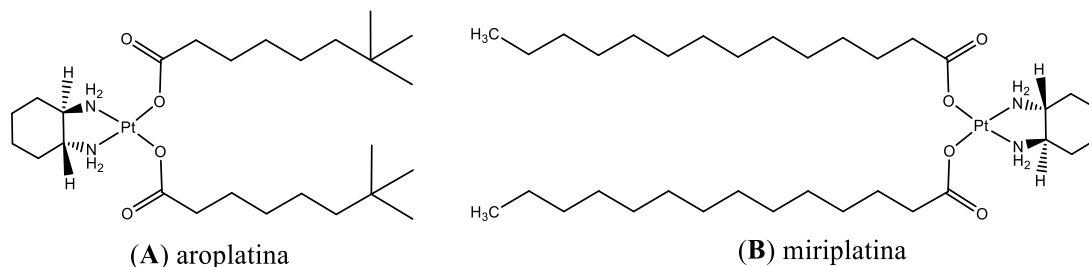


Fonte: O autor.

Outra estratégia que se mostrou eficiente foi a introdução de ligantes cujas estruturas possuem propriedades lipofílicas, como aroplatina (Figura 15), um complexo derivado da oxaliplatina que chegou à fase II de testes clínicos, mas que por não ter apresentado resultados superiores em comparação à cisplatina, teve seus ensaios clínicos descontinuados. Entretanto a miriplatina (Figura 15), um complexo com propriedades também lipofílicas, pode ser

facilmente suspenso em ésteres etílicos de ácidos graxos iodados obtidos por meio do óleo de semente de papoula, o que permite que o fármaco seja administrado na artéria hepática sendo retido de forma seletiva nos tumores. A miriplatina foi aprovada para o tratamento de carcinoma hepatocelular desde 2009 no Japão.

Figura 15. Estrutura da aroplatina (A) e da miriplatina (B) fármaco aprovado para uso clínico no Japão.



Fonte: O autor.

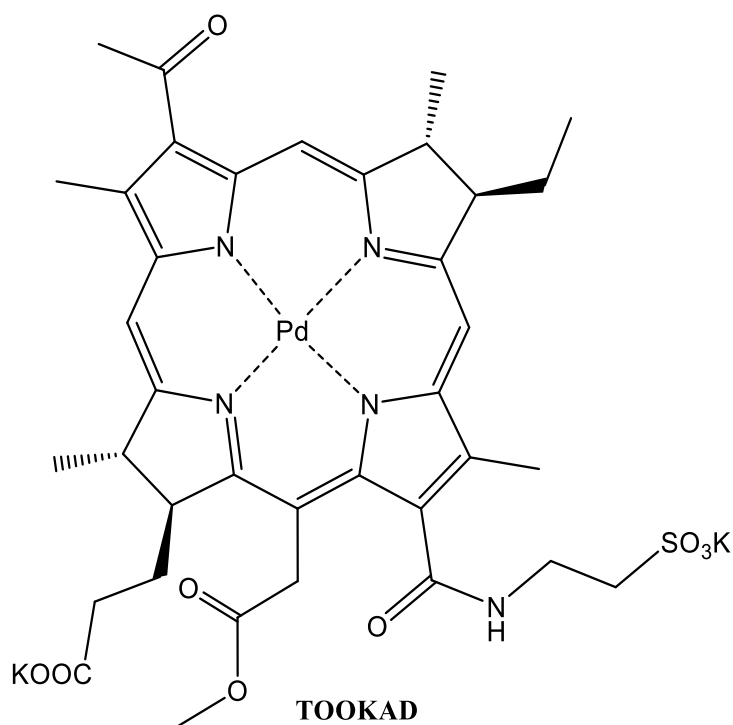
1.2.2 Complexos de Paládio promissores como quimioterápicos

Concentrar pesquisas em complexos metálicos com estruturas e mecanismos de ação diferentes da cisplatina é uma estratégia promissora que pode trazer resultados interessantes. A química do paládio assemelha-se muito com a química da platina, uma vez que ambos os metais podem apresentar-se nos estados de oxidação (+2) ou (+4) com configuração eletrônica d^8 e d^6 , respectivamente. Assim como os íons Pt(II) e Pt(IV), os íons Pd(II) e Pd(IV) formam complexos diamagnéticos com geometria quadrada planar (d^8) ou octaédricos (d^6), respectivamente. Tanto a platina como o paládio são classificados como ácidos macios, conforme a teoria de Pearson, ligando-se preferencialmente a átomos doadores macios como o enxofre, por exemplo. Apesar das muitas semelhanças entre estes dois metais, os complexos de Pd(II) são mais lábeis e a velocidade de hidrólise dos mesmos chega à ordem de 10^5 vezes maior que os complexos análogos de Pt(II) (MARQUES, 2013). Assim, a dificuldade na atuação de fármacos à base de paládio está na sua baixa estabilidade, fato que impede o complexo de atingir o alvo biológico *in vivo* estruturalmente intacto. Com o intuito de promover a estabilidade, a síntese de complexos com ligantes (N) ou (N,N) doadores fortemente coordenados, bem como um grupo de saída adequado, como ligantes quelatos (O,O), por exemplo, é uma estratégia interessante (DO COUTO ALMEIDA *et al.*, 2014; LAZAREVIĆ; RILAK; BUGARČIĆ, 2017; MARQUES, 2013).

Apesar das dificuldades citadas anteriormente, mais de 800 complexos de Pd(II) com potencial antitumoral já foram descobertos desde a década de 1980 (ALAM; HUQ, 2016). Em destaque, a padeliporfina (TOOKAD[®]) (Figura 16), que em 2017 tornou-se o primeiro composto de Pd(II) aprovado para uso clínico empregado na terapia fotodinâmica em pacientes com câncer de próstata, demonstrando alto potencial para aplicações clínicas, especialmente contra cânceres resistentes à quimioterapia (VOJTEK *et al.*, 2019).

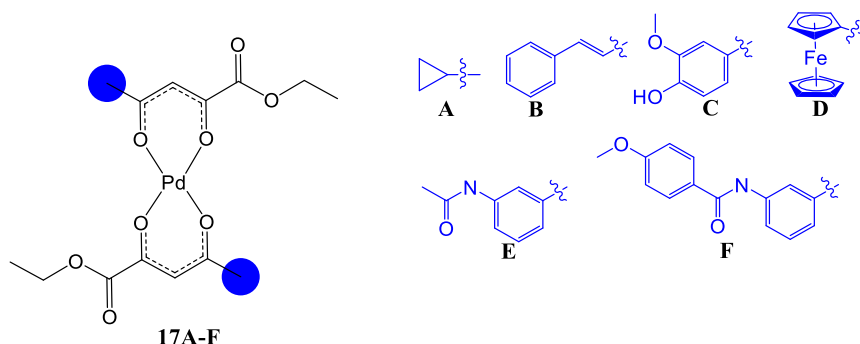
Com relação aos compostos promissores, um exemplo interessante é a série de complexos de paládio(II) do tipo [Pd(L)₂], onde L = etil 2-hidroxi-alquil (aril) -4-oxo-2-butenato (Figura 17), em que três complexos, a saber, 17 C–E (Figura 17) mostraram-se mais eficazes que a cisplatina em relação as linhagens celulares de câncer do colo de útero (HeLa) e de câncer de mama (MDA-MDB-231). O complexo 17 C foi o mais ativo, porém, também foi o menos seletivo, uma vez que apresentou citotoxicidade para fibroblastos normais com valor de IC₅₀ (19,2 ± 8,8 μM), muito próximo ao valor de IC₅₀ (16,4 ± 6,2 μM) da linhagem celular MDA-MB-231, enquanto os complexos 17 D e 17 E (Figura 17) apresentaram boa seletividade. Assim, os resultados obtidos para esses complexos permite que os mesmos possam ser melhor investigados em relação ao seu potencial antitumoral (JOKSIMOVIĆ *et al.*, 2020).

Figura 16. Estrutura do complexo de paládio(II) TOOKAD[®].



Fonte: O autor.

Figura 17. Complexos de paládio(II) com ligantes O, O-bidentados.



Fonte: Adaptado de JOKSIMOVIĆ *et al.*, 2020.

1.2.3 Complexos de Platina e Paládio com trifenilfosfina (PPh_3) e 1,10-fenantrolina (*fen*)

Complexos contendo fosfinas terciárias, como trifenilfosfina (PPh_3), geralmente apresentam perfil citotóxico eficiente devido a um maior caráter lipofílico em comparação aos complexos análogos não fosfínicos (DELL'ANNA *et al.*, 2016). Como ligantes neutros as fosfinas tornam-se interessantes por serem doadores σ assim como receptores π , podendo receber elétrons do centro metálico por retrodoação, o que estabiliza complexos metálicos com número oxidação baixo, tais como os íons platina(II) e o paládio(II), ambos com configuração d^8 , ricos em elétrons (HOUSECROFT; SHARPE, 2013). Na perspectiva de promover um efeito sinérgico de forma a melhorar as propriedades biológicas, complexos de platina contendo trifenilfosfina e ligantes bioativos têm despertado interesse. Por exemplo, tem sido demonstrado que as interações π - π dos grupos fenil com as bases nitrogenadas do ADN podem ajudar a estabilizar os adutos Pt-ADN (BELLI DELL' AMICO *et al.*, 2018; DELL'ANNA *et al.*, 2016; SÁEZ *et al.*, 2014). Neste contexto, um complexo contendo fosfina 18 C (Figura 18) de uma série de três novos complexos de Pt(II) contendo terpiridina funcionalizada (Figura 18) foi o mais eficaz contra as linhagens celulares de câncer de pulmão A549, carcinoma hepático humano HepG2, especialmente nas células A549_{cisR} resistentes à cisplatina. Os complexos 18 A e 18 B (Figura 18) também tiveram seu potencial antitumoral avaliado contra as linhagens celulares A549, A549_{cisR} (células resistentes à cisplatina), e HepG2. Os dados de citotoxicidade obtidos (Tabela 2) demonstraram que os complexos (Figura 18) foram mais ativos e seletivos que a cisplatina. A toxicidade dos complexos também foi explorada em células normais LO2 (fígado normal humano) nas mesmas condições. Quanto ao modo de interação com o ADN, os

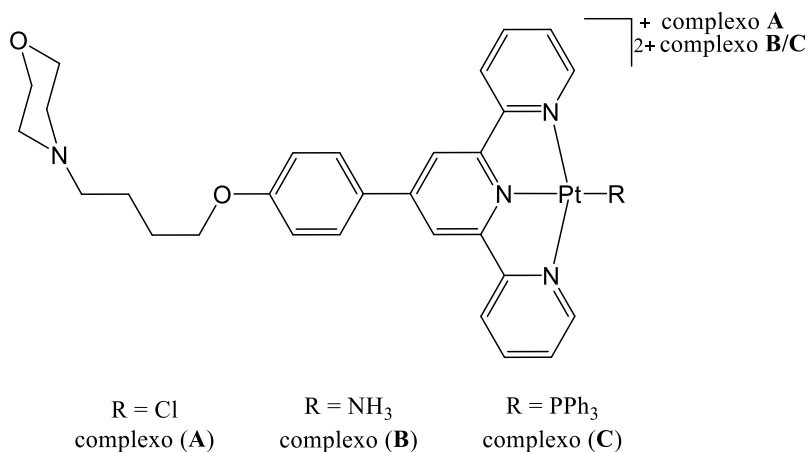
três complexos interagiram por intercalação, induzindo o desenrolamento eficiente do ADN. As atividades inibitórias da topoisomerase (Topo I) dos três complexos também foram avaliadas e a concentração inibitória mínima do complexo 18 C foi de 15 μM , inibindo totalmente a atividade da Topo I (CHAI *et al.*, 2019).

Tabela 2. Valores de IC_{50} do ligante terpiridina e dos complexos A – C.

Complexos	IC_{50} (μM)			
	A549	A549 _{cisR}	HepG2	LO2
L	32,7 \pm 5,1	45,2 \pm 5,2	50,1 \pm 6,3	89,7 \pm 5,9
A	8,3 \pm 1,0	15,6 \pm 2,1	15,5 \pm 1,2	79,8 \pm 7,1
B	7,9 \pm 0,8	9,1 \pm 0,7	8,3 \pm 0,7	69,7 \pm 5,6
C	2,9 \pm 0,4	4,1 \pm 0,5	8,2 \pm 0,8	46,6 \pm 8,1
cisplatina	16,1 \pm 1,9	59,3 \pm 1,6	12,5 \pm 1,8	15,6 \pm 2,1

Fonte: Chai *et al.* 2019.

Figura 18. Estrutura dos complexos de Pt(II) com terpiridina.

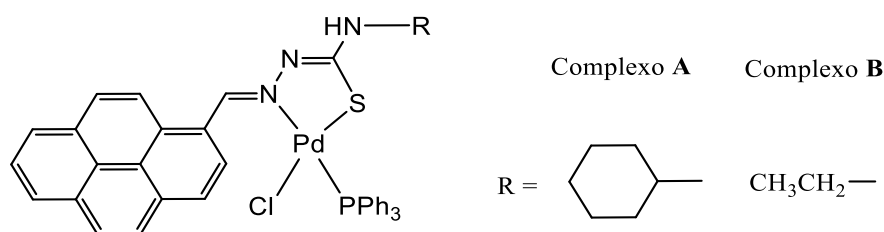


Fonte: Adaptado de Chai *et al.* 2019.

Dois complexos de paládio(II) contendo os ligantes pirenocarboxaldeído-N(3)-R-tiossemicarbazona e trifetilfosfina (Figura 19), mostraram-se altamente potentes contra células de carcinoma do ovário humano (A2780) e contra células resistentes à cisplatina (A2780_{CisR}). Os valores de IC_{50} para as células A2780 foram iguais a 7,59 μM para o complexo 19 A e 0,74 μM para o complexo 19 B (Figura 19), no entanto, o complexo 19 A foi aproximadamente 11 vezes mais citotóxico que o complexo 19 B contra as células A2780_{CisR}. Os pesquisadores concluíram que o complexo 19 A deve ter um mecanismo de ação diferente da *cis*-DDP, uma vez que foi muito ativo na linhagem resistente A2780_{CisR}, tendo um fator de resistência cruzada igual a 0,41 \pm 0,01 μM , sendo o fator de resistência (FR) definido como a razão entre o valor

de IC_{50} nas células resistentes à cisplatina e o valor de IC_{50} das células sensíveis à cisplatina (IC_{50} de células resistente/ IC_{50} de células sensíveis). Uma explicação plausível para a maior eficácia do complexo 19 A está na inibição da enzima topoisomerase IB (Top1B), provável alvo biológico, de forma que o composto inibe a reação da religação sem inibir a clivagem do ADN (OLIVEIRA, Carolina G. *et al.*, 2019).

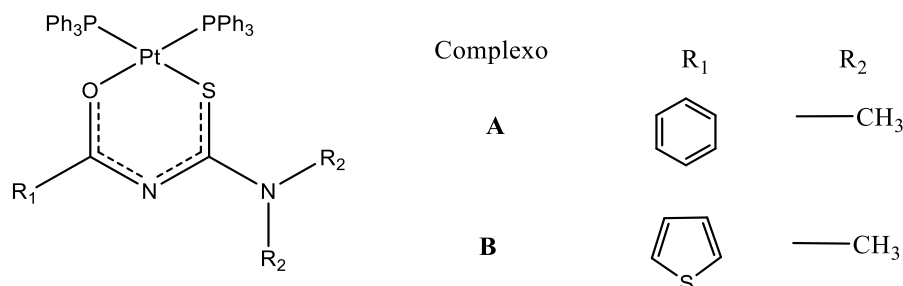
Figura 19. Estrutura do complexo de Pd(II) contendo o ligante pirenocarboxaldeído-N(3)-R-tiossemicarbazona.



Fonte: Adaptado de OLIVEIRA, Carolina G. *et al.*, 2019.

Plutin e colaboradores sintetizaram uma série de complexos de platina(II) com PPh_3 e N, N-substituídos-N'-aciltioureas, no qual o substituinte R_1 dos ligantes pode ser o grupo fenil, furil ou tiofenil (Figura 20). Os complexos tiveram seu potencial citotóxico avaliado em duas linhagens de células tumorais, a DU 145 (câncer de próstata) e a MDA-MB-231 (câncer de mama). Dois complexos foram mais citotóxicos que a cisplatina, a saber, o complexo A (Figura 20) cujo valor de IC_{50} foi $0,92 \pm 0,17 \mu M$ na linhagem celular DU 145 (IC_{50} cisplatina = $2,00 \pm 0,20$) e o complexo B (Figura 20), que apresentou um $IC_{50} = 1,00 \pm 0,80 \mu M$ na linhagem celular MDA-MB-231, enquanto a cisplatina apresentou $IC_{50} = 2,43 \pm 0,20 \mu M$. De forma geral, os complexos sintetizados apresentaram resultados melhores contra o câncer de mama (MDA-MB-231) (PLUTÍN *et al.*, 2018).

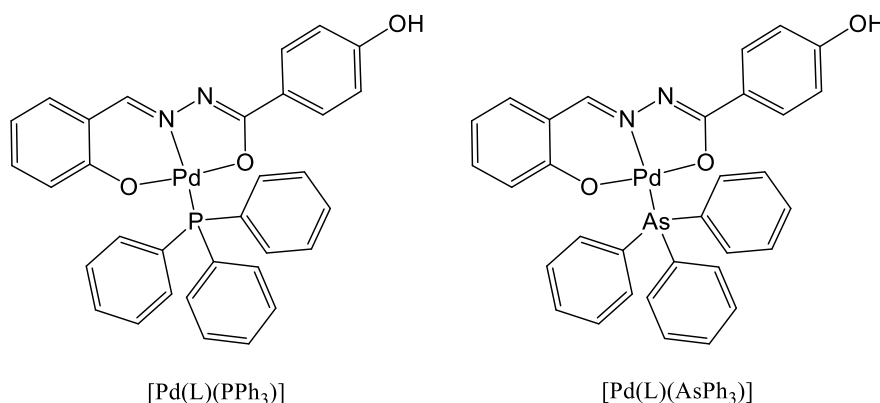
Figura 20. Representação de dois complexos de Pt(II) contendo trifetilfosfina com avaliação citotóxica em DU 145 (câncer de próstata) e MDA-MB-231 (câncer de mama).



Fonte: Adaptado de PLUTÍN *et al.*, 2018.

Complexos do tipo $[\text{Pd}(\text{L})(\text{PPh}_3)]$ e $[\text{Pd}(\text{L})(\text{AsPh}_3)]$ (Figura 21) foram sintetizados por Jayabalakrishnan e colaboradores, utilizando o ácido 4-hidroxibenzoico (5-cloro-2-hidroxi-benzilideno)-hidrazida (H_2L). Os ensaios biológicos mostraram que os complexos possuem citotoxicidade significativa contra linhas celulares de câncer de colo do útero (HeLa) e de mama (MCF-7). Além disso, uma forte interação com o ADN foi observada, característica esta que evidencia interação através de intercalação. Vale ressaltar que o complexo $[\text{Pd}(\text{L})(\text{PPh}_3)]$ mostrou melhor capacidade de ligação ao ADN e BSA (albumina sérica bovina), além de ser mais citotóxico que o complexo contendo trifenilarsina. (AYYANNAN *et al.*, 2016; LAZAREVIĆ; RILAK; BUGARČIĆ, 2017).

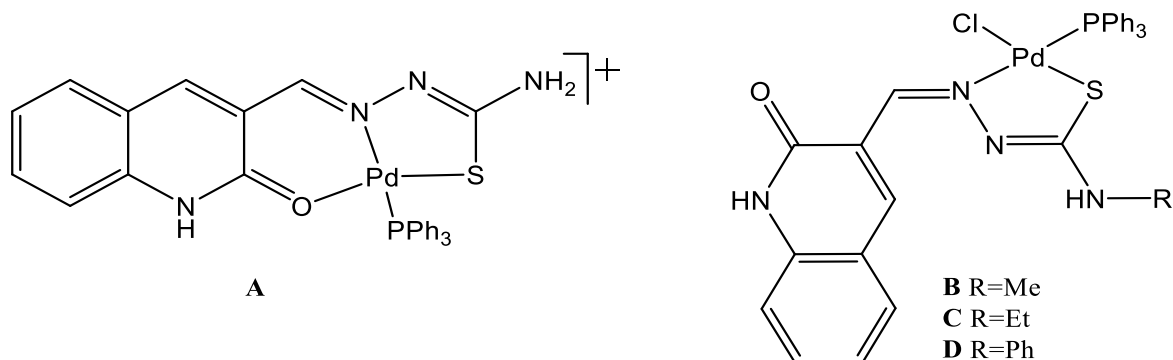
Figura 21. Estrutura dos complexos de paládio $[\text{Pd}(\text{L})(\text{PPh}_3)]$ e $[\text{Pd}(\text{L})(\text{AsPh}_3)]$, em que L é o ligante ácido 4-hidroxibenzoico (5-cloro-2-hidroxi-benzilideno)-hidrazida.



Fonte: Adaptado de LAZAREVIĆ *et al.*, 2017.

Outro exemplo interessante envolve quatro complexos de Pd(II) com 2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldeído tiossemicarbazonas 4N-substituídas e trifenilfosfina como co-ligantes (Figura 22). Quanto a citotoxicidade, os complexos exibiram atividades antitumorais contra células de câncer cervical humano (HeLa), células cancerígenas de pele humana (A431), células de carcinoma hepático humano (HepG2) e células de carcinoma epitelial da laringe humana (Hep-2), sem afetar as células normais. Além disso, exibiram melhor citotoxicidade para a linhagem de células cancerígenas HepG2, sendo que o complexo A (Figura 22) apresentou atividade inibitória cerca de três vezes maior que a cisplatina. Nos estudos de interação com o ADN, os complexos apresentaram modo de interação por intercalação, cujas constantes de ligação revelaram que a natureza catiônica do complexo A (Figura 22) proporcionou uma melhor afinidade de ligação com o ADN (FANELLI *et al.*, 2016).

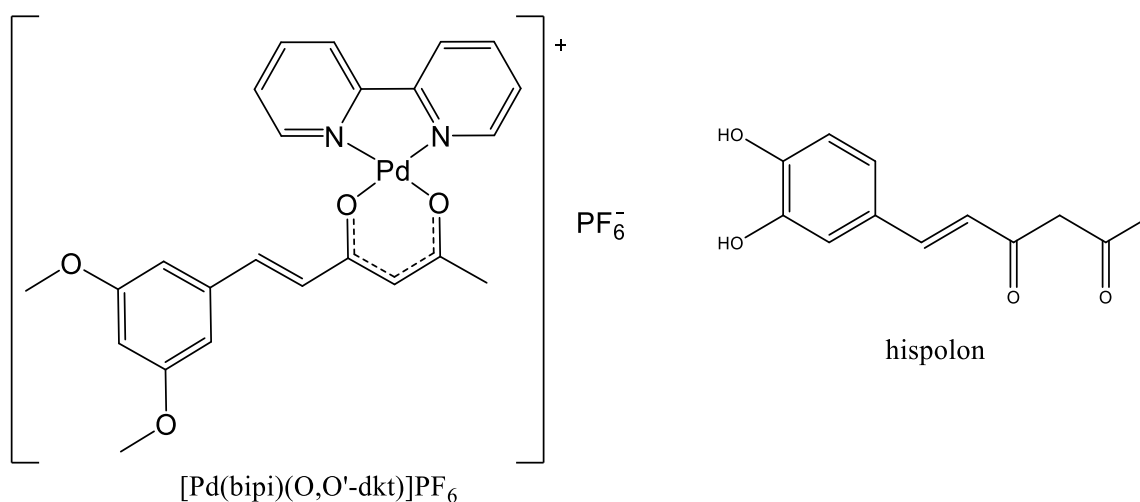
Figura 22. Complexos de Pd(II) com 2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldeído tiossemicarbazonas 4N-substituídas e trifenilfosfina como co-ligante.



Fonte: Adaptado de FANELLI *et al.* 2016.

Como discutido anteriormente, ligantes quelatos (*N,N*) doadores tais como, biperidina, 1,10-fenantrolina e derivados têm sido amplamente utilizados como estratégia para conferir maior estabilidade nos complexos resultantes, além de promover uma maior afinidade pela molécula de ADN. No trabalho de Wei e colaboradores, o complexo $[Pd(bipi)(O,O'-dkt)]PF_6$, onde *bipi* é o ligante 2,2'-biperidina e *O,O'-dkt* é uma β -dicetona derivada do hispolon (Figura 23) mostrou-se mais citotóxico que a cisplatina ($IC_{50} = 13,64 \mu M$) contra linhagem celular HeLa (câncer cervical) (KLJUN; TUREL, 2017; WEI *et al.*, 2020).

Figura 23. Estrutura do complexo $[Pd(bipi)(O,O'-dkt)]PF_6$ e do derivado do ligante hispolon.

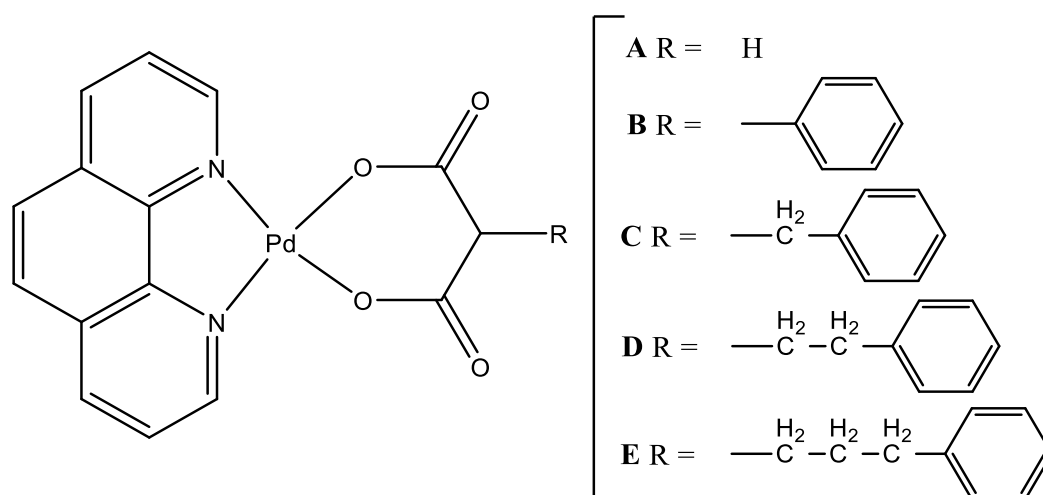


Fonte: Adaptado de WEI *et al.*, 2020.

Uma série de complexos de Pd(II) com 1,10-fenantrolina e derivados do ácido malônico (Figura 24), foram avaliados quanto a influência da cadeia carbônica dos ligantes nas interações com o ADN e nas atividades citotóxicas dos mesmos. Os dados de ligação ao ADN

indicaram que os complexos interagiram com a hélice do ADN por uma forte interação de empilhamento entre um grupo aromático e os pares de bases nitrogenadas da hélice, cuja capacidade de ligação aumentou gradualmente à medida que o comprimento da cadeia alifática aumentou. O complexo **E** (Figura 24) foi o que apresentou atividade de clivagem do ADN mais eficaz em comparação com os outros complexos nas mesmas concentrações. Quanto a citotoxicidade, o efeito inibitório do crescimento *in vitro* dos complexos foram avaliados nas linhagens celulares de câncer cervical humano (HeLa) e carcinoma epidermóide de boca (KB). Os resultados indicaram que a citotoxicidade aumentou gradativamente à medida que o comprimento da cadeia alifática tornou-se maior, com o complexo **E** (Figura 24) apresentando coeficientes de citotoxicidade melhores que os da cisplatina para ambas as linhagens celulares (FANELLI *et al.*, 2016).

Figura 24. Estrutura dos complexos de Pd(II) com 1,10-fenantrolina e derivados do ácido malônico.

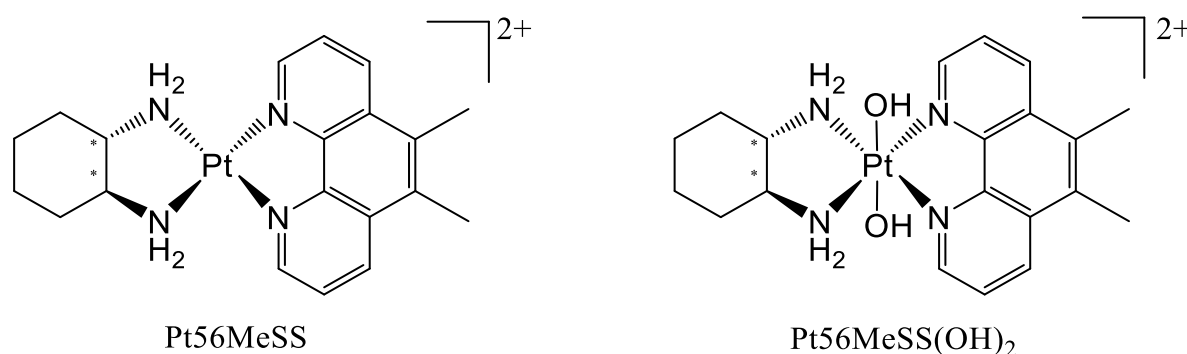


Fonte: Adaptado de FANELLI *et al.* 2016.

A síntese de complexos de platina(II) contendo ligantes quelatos (*N,N*), tais como a 1,10-fenantrolina (fen) com propriedade intercaladora, tem se mostrado uma estratégia interessante, uma vez que tais complexos podem interagir com o ADN de maneira diferente daqueles reportados para a cisplatina. O complexo Pt56MeSS (Figura 25) apresentou $IC_{50} = 0,06 \pm 0,01 \mu M$ e foi cerca de 100 vezes mais potente que a cisplatina ($IC_{50} = 9,80 \pm 1,40 \mu M$) contra a linhagem de célula L1210_{cisR} (leucemia linfóide), que é resistente a cisplatina (PAGES *et al.*, 2014; WANG, Shaoyu *et al.*, 2012). O análogo de platina(IV), Pt56MeSS(OH)₂ (Figura 25), apresentou valores de atividade citotóxica bem superiores aos da cisplatina, oxaliplatina e carboplatina contra diversas linhagens de células cancerígenas, tais como HT29 (câncer de

cólon), U87 (glioblastoma humano), MCF-7 (carcinoma de mama humano), A2780 (células de carcinoma de ovário humano), entre outras. Um exemplo que mostra o quanto o composto Pt56MeSS(OH)₂ é mais potente, são os dados de citotoxicidade contra a linhagem de célula DU145 (câncer de próstata) que apresentou IC₅₀ = 0,009 ± 0,003 μM, enquanto a cisplatina, oxaliplatina e a carboplatina apresentaram os seguintes valores de IC₅₀ (1,2 ± 0,1); (2,9 ± 0,4); (14,7 ± 1,2) μM, respectivamente (HARPER *et al.*, 2017; MACIAS *et al.*, 2015). Vale considerar que esses compostos demonstraram elevada capacidade de superar os mecanismos tradicionais de resistência celular, além de apresentarem maior citotoxicidade que a cisplatina.

Figura 25. Complexos de platina(II) e platina(IV) contendo um derivado de 1,10-fenantrolina como ligante intercalador.



Fonte: Adaptado de MACIAS *et al.*, 2015.

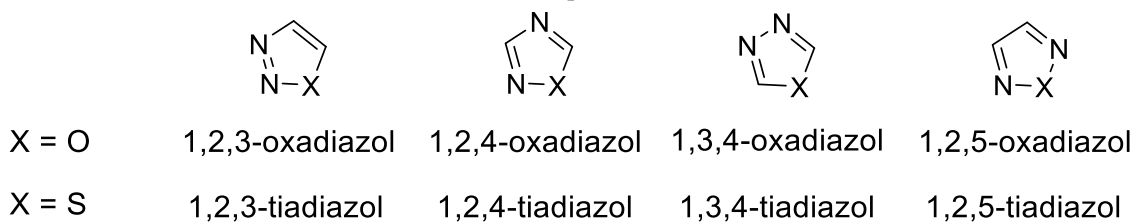
1.3 Ligantes heterocíclicos

Diversas funções biológicas tais como, fornecimento de energia, transmissão de impulsos nervosos, visão, metabolismo, transferência de informações hereditárias entre outras, essenciais para a manutenção da vida, são executadas pela presença de alguns compostos que possuem na sua estrutura um anel heterocíclico como, ATP, ADN, ARN, hormônios, neurotransmissores, etc. (BAJAJ; ROY; SINGH, 2018; MISHRA *et al.*, 2012). Assim, o interesse em compostos heterocíclicos na construção arquitetônica de novos complexos com potencial farmacológico para o tratamento do câncer, está no fato de que 59% dos medicamentos aprovados pelo FDA contêm um heterocíclico de nitrogênio (PITASSE-SANTOS; SUETH-SANTIAGO; LIMA, 2018; VITAKU; SMITH; NJARDARSON, 2014).

Dentre os compostos heterocíclicos, tanto os oxadiazóis como os tiadiazóis, são formados por um anel de cinco membros constituído por dois átomos de nitrogênio, sendo que

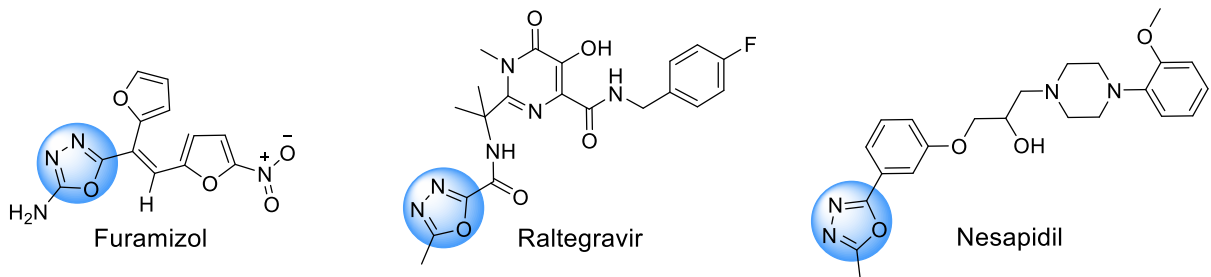
os tiadiazóis diferem dos oxadiazóis pela presença de um átomo de enxofre ao invés de um átomo de oxigênio, podendo ser encontrados em diferentes isômeros constitucionais, devido às diferentes posições que os átomos de nitrogênio podem assumir no anel (Figura 26). Esta classe de compostos tem despertado interesse devido suas diversas atividades biológicas, tais como antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, antibacteriana, antiparasitária, antioxidante, antidepressiva, anticonvulsivante, diurética e antitumoral (BARBOSA; DE AGUIAR, 2019; MANJUNATHA *et al.*, 2010). Por exemplo, o núcleo 1,3,4-oxadiazol é encontrado como parte estrutural de alguns medicamentos dentre os quais podemos destacar o antibiótico furamizol, o antirretroviral Raltegravir utilizado no tratamento de infecção por HIV (vírus da imunodeficiência humana; do inglês human immunodeficiency vírus) e o anti-hipertensivo Nesapidil (Figura 27) (ALHADI *et al.*, 2015; PITASSE-SANTOS; SUETH-SANTIAGO; LIMA, 2018; SHYMA *et al.*, 2013). Além disso, compostos contendo o grupo 1,3,4-oxadiazol também têm se mostrado potentes contra o câncer. Como exemplo, temos o composto Zibotentano (ZD4054) (Figura 28), um fármaco em fase III de testes clínicos contra o câncer de próstata (BAJAJ; ROY; SINGH, 2018; BOOTSMA; WHEELER, 2019; DE ALMEIDA, Angelina Maria *et al.*, 2017b; HIREMATH *et al.*, 2018; SOLIMAN *et al.*, 2015).

Figura 26. Estruturas químicas isoméricas de oxadiazóis e tiadiazóis.



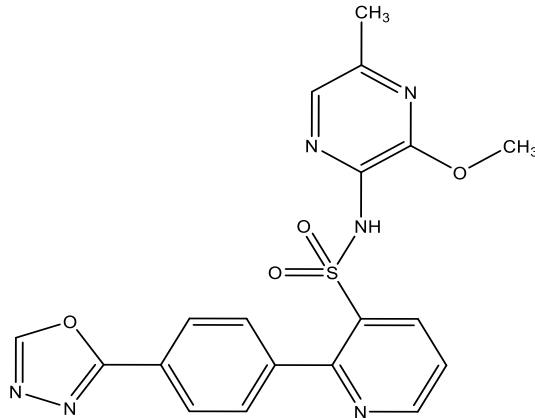
Fonte: O autor.

Figura 27. Fármacos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol em sua estrutura.



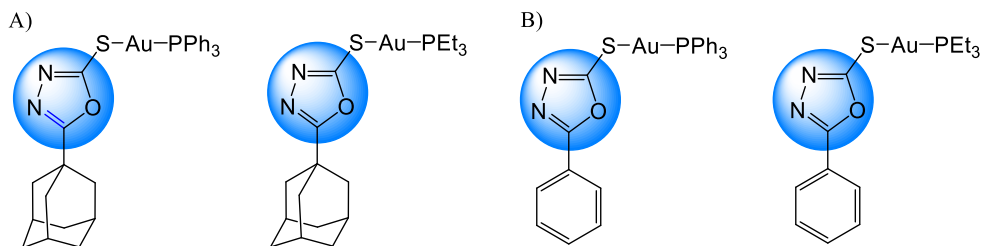
Fonte: O autor.

Figura 28. Estrutura do Zibotentano.



Alguns complexos de Au(I) contendo 3-metiladamantano-1,3,4-oxadiazol-2-tiona (Figura 29 A) mostraram-se ativos contra três linhagens celulares tumorais diferentes, a saber, CT26-WT (células de câncer de cólon), B16-F10 (melanoma metastático) e 4T1 (adenocarcinoma mamário metastático) além de inibir a tioredoxina redutase (TrxR) (GARCIA *et al.*, 2016). Por sua vez, complexos de Au(I) contendo o derivado 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona (Figura 29 B) tiveram sua atividade citotóxica avaliada em duas linhagens de células tumorais, sendo elas do câncer de cólon (CT26WT) e melanoma metastático da pele (B16F10). Estes complexos apresentaram atividade citotóxica melhor que a cisplatina, na faixa micromolar ou nanomolar contra as duas linhagens de células tumorais, além de exibirem um alto índice de seletividade (CHAVES *et al.*, 2014, 2017).

Figura 29. Estrutura dos complexos de Au(I) contendo ligantes com o núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona.

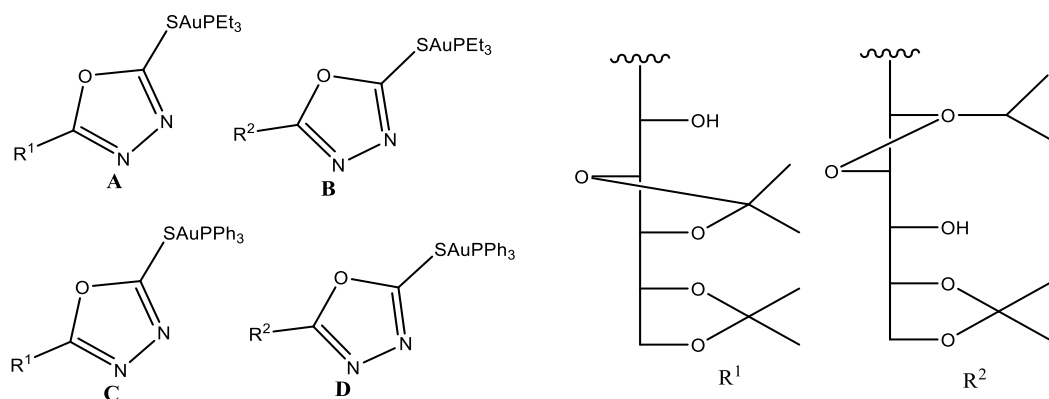


Fonte: O autor.

Espinosa e colaboradores desenvolveram quatro novos complexos de ouro(I) contendo ligantes 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona derivados de δ -D-gluconolactona com propriedades lipofílicas (Figura 30), que tiveram sua atividade citotóxica avaliada nas linhagens celulares de carcinoma mamário murino (4T1) e melanoma metastático de pele de camundongo (B16-F10),

cujos valores de IC₅₀ obtidos estão na faixa micromolar variando de 2–3 μM para os compostos mais ativos, a saber os complexos 30 **A** e 30 **B** (Figura 30) que também foram mais seletivos contra a linhagem celular de melanoma B16-F10 (ESPINOSA *et al.*, 2020).

Figura 30. Complexos de ouro(I) contendo os ligantes 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona derivado de δ-D-gluconolactona.



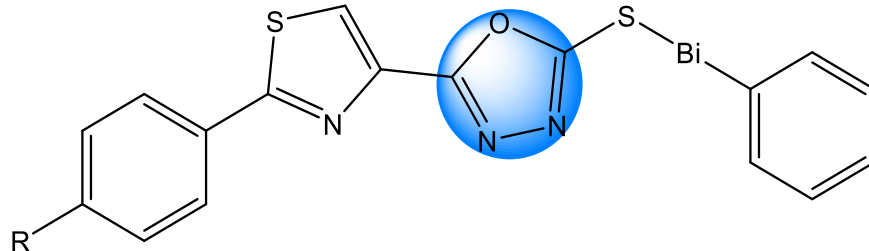
Fonte: Adaptado de Espinosa *et al.*, 2020).

Complexos de bismuto(III) com derivados de 1,3,4-oxadiazol-2-tionas (Figura 31) provaram ser inibidores altamente potentes contra bactérias gram-positivas, a saber *Mycobacterium smegmatis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina (MRSA), *Enterococcus* resistente à Vancomicina (VRE), *Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli* exibindo valores de MIC na faixa de 1,0 a 1,16 μg / mL (1,98 a 2,14 μM). Da série de complexos sintetizados, o complexo 31 **A** (Figura 31) exibiu excelente atividade para *S. aureus*, MRSA, VRE e *Enterococcus faecalis* com valores de MIC de 1,2; 1,1; 1,1 e 1,0 μM, respectivamente. Além de terem se mostrado não-tóxicos para células COS-7, que é derivada de uma linha celular de fibroblasto de macaco verde africano CV-1, mesmo a 20 μg/mL (LUQMAN *et al.*, 2015).

Em um estudo realizado por Fei e colaboradores, dois complexos de cobre(II) foram sintetizados, [Cu₂(μ-Cl)₂L₂]·CH₂Cl₂ (Figura 32 **B**) e [Cu₂L₄], no qual o ligante 5-desidroabietil-1,3,4-tiadiazol-2-piridinocarboxamida substituída (HL) possui o núcleo 1,3,4-tiadiazol (Figura 32 **A**). Os resultados mostram que os complexos de cobre e seu ligante foram seletivos. No entanto, o complexo 32 **B** (Figura 32) foi mais eficaz que o ligante HL e o complexo [Cu₂L₄]. O complexo 32 **B** (Figura 32) mostrou maior citotoxicidade nas células MCF-7 e A549 quando comparado com a cisplatina e oxaliplatina. O fator de resistência (FR) para este complexo foi menor (2,30) se comparado aos valores exibidos pela cisplatina (3,24) e oxaliplatina (2,56),

respectivamente. Tais resultados sugerem que o mesmo apresenta forte potencial na quimioterapia em células resistentes à cisplatina (FEI *et al.*, 2019).

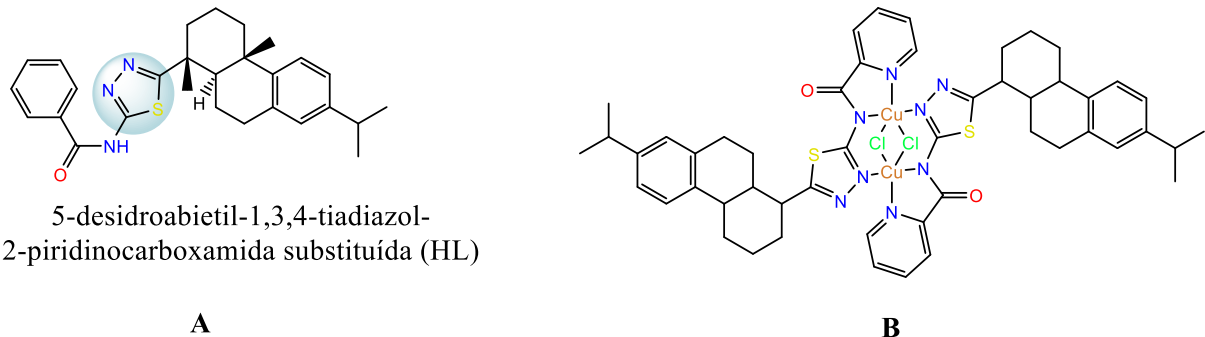
Figura 31. Estrutura dos complexos de bismuto(III) com derivados de 1,3,4-oxadiazol-2-ona.



R = Me(A); MeO(B); MeS(C); F(D); Cl(E); Br(F); CF₃(G)

Fonte: O autor.

Figura 32. Estrutura do ligante 5-desidroabietil-1,3,4-tiadiazol-2-piridinocarboxamida substituído (HL) e do complexo (B).



5-desidroabietil-1,3,4-tiadiazol-2-piridinocarboxamida substituída (HL)

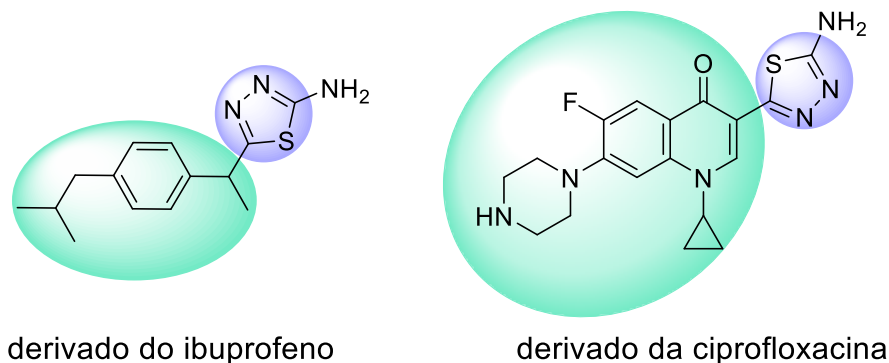
A

B

Fonte: O autor.

Recentemente várias pesquisas com compostos que possuem o núcleo tiadiazol têm sido realizadas por causa das suas propriedades antibacterianas e antifúngicas. O estímulo a essas pesquisas está na resistência aos medicamentos existentes, o que compromete o tratamento de doenças infecciosas (BARBOSA; DE AGUIAR, 2019). Farooqi e colaboradores sintetizaram dois derivados de 1,3,4-tiadiazol com ibuprofeno e ciprofloxacina (Figura 33). Os valores de IC₅₀ obtidos em uma linha celular de carcinoma hepatocelular (Huh-7) revelaram que o composto derivado do ibuprofeno possui forte atividade citotóxica (IC₅₀ igual a 25,75 μM). No entanto, estudos teóricos e experimentais de ligação ao ADN mostraram que ambos os compostos têm boa interação com a linha de células cancerígenas (Huh-7), sugerindo que esses compostos são fortes candidatos a fármacos antitumorais (FAROOQI *et al.*, 2018).

Figura 33. Derivados do ibuprofeno e da ciprofloxacina contendo o núcleo 1,3,4-tiadiazol.



Fonte: O autor.

A coordenação de ligantes de grande interesse farmacológico a íons metálicos utilizados na clínica médica é interessante, pois pode ocorrer um sinergismo levando ao aumento da atividade. Além disso, íons metálicos apresentam uma ampla variedade de números de coordenação, estados de oxidação e geometrias, o que possibilita a obtenção de estruturas moleculares com um amplo espectro de reatividade que devem ser exploradas considerando seus aspectos cinéticos e termodinâmicos visando a obtenção de compostos biologicamente mais efetivos (RENFREW, 2014; ROCHA *et al.*, 2011). Estudos recentes demonstraram que pelo menos a atividade antitumoral pode ser aprimorada por meio da coordenação destes ligantes ao ouro, o que reforça a necessidade de estudos adicionais visando verificar o potencial farmacológico destes compostos devidamente coordenados, principalmente à platina que é extensamente empregada na clínica médica para tratamento do câncer (BOOTSMA; WHEELER, 2019; DE ALMEIDA, Angelina Maria *et al.*, 2017a; HIREMATH *et al.*, 2018; SOLIMAN *et al.*, 2015).

Considerando o sucesso dos complexos de platina na clínica médica em conjunto com os estudos envolvendo ligantes heterocíclicos, como os derivados de 1,3,4-oxadiazol e/ou 1,3,4-tiadiazol, em que ambas as classes de compostos apresentam uma ampla variedade de propriedades biológicas, em especial a atividade antitumoral, acreditamos que a pesquisa e o desenvolvimento de novos complexos de platina contendo estes tipos de ligantes é uma estratégia promissora (BARBOSA; DE AGUIAR, 2019; PITASSE-SANTOS; SUETH-SANTIAGO; LIMA, 2018). Como demonstrado na literatura, complexos de Pt(II) e Pd(II) contendo trifenilfosfina e fenantrolina como ligantes, inclusive alguns deles com propriedades lipofílicas, revelaram-se agentes citotóxicos mais efetivos do que cisplatina contra diferentes tipos de cânceres. A efetividade destes complexos tem sido frequentemente atribuída aos diferentes modos de interação destes complexos com alvos biológicos, principalmente o ADN,

o que pode levar a reversão da resistência e aumentar a potência destes em relação à cisplatina. De fato, a presença dos anéis aromáticos da trifenilfosfina e da fenantrolina podem tornar os complexos com estes ligantes hábeis a realizar interações do tipo empilhamento π - π com as bases nitrogenadas do ADN. Assim, considerando as discussões acima e a eficácia de alguns complexos lipofílicos descritos na literatura, este trabalho tem como objetivo a síntese de complexos de platina e paládio contendo oxadiazóis e tiadiazóis contendo grupos alquila, que podem facilitar a passagem dos complexos para o meio intracelular (AMMAR *et al.*, 2016; AYYANNAN *et al.*, 2016; FANELLI *et al.*, 2016; LAZAREVIĆ; RILAK; BUGARČIĆ, 2017; PAGES *et al.*, 2014). A estratégia utilizada neste trabalho pode ser útil para o desenvolvimento de novos metalofármacos com alta afinidade pela molécula de ADN, principal alvo biológico para complexos antitumorais de platina, com reflexos positivos nos valores de IC₅₀.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Mediante a busca constante por novos metalofármacos para a terapia do câncer, este trabalho teve como objetivo principal a obtenção de novos complexos biologicamente ativos de platina(II) e paládio(II), com ligantes derivados do 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione, 1,3,4-tiadiazol-2-tiol, trifenilfosfina e 1,10-fenantrolina..

2.2 Objetivos específicos

- i. Sintetizar novos complexos de platina(II) e paládio(II) contendo os ligantes 5-alkil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione, 1,3,4-tiadiazol-2-tiol, trifenilfosfina e 1,10-fenantrolina;
- ii. Caracterizar os complexos sintetizados por análises elementar, condutimétrica, e espectroscopias na região do infravermelho (IV), de ressonância magnética nuclear (RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P e ^{195}Pt), espectrometria de massas em alta resolução com ionização por *electrospray* (HRESIMS) e difração de raio-X por monocristais;
- iii. Avaliar a atividade citotóxica *in vitro* (IC_{50}) destes complexos e de seus respectivos ligantes, em células tumorais e normais se possível;
- iv. Realizar estudos de interação com o ADN para alguns compostos selecionados;
- v. Avaliar os possíveis alvos biológicos e/ou moleculares.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Reagentes e Solventes

Os precursores metálicos foram adquiridos da Sigma-Aldrich e Alfa Aesar e os ligantes empregados neste trabalho foram cedidos pelo grupo de pesquisa liderado pelo Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida da Universidade Federal de Juiz de Fora. Os solventes utilizados foram adquiridos de diferentes fontes, mas possuíam grau de pureza analítico e foram utilizados sem tratamento prévio.

3.2 Métodos Instrumentais

3.2.1 *Análise Elementar (CHN)*

As porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes nas amostras foram determinadas utilizando-se um analisador CHNS/O, modelo 2400 (serie 2) da Perkin-Elmer instalado no laboratório Multiusuário do IQ-UFU.

3.2.2 *Análise condutimétrica*

As medidas de condutividade molar foram realizadas à temperatura ambiente utilizando-se um condutivímetro modelo Tec-4MP da Tecnal, com constante de célula igual a 0,9429, 0,9585 e 0,9428 cm^{-1} para as medidas dos complexos **1-5**, **6-10** e **11-16**, respectivamente. As soluções de concentração ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) foram preparadas em diclorometano ($\Lambda_{\text{M(DCM)}} = 0,23 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$), dimetilformamida ($\Lambda_{\text{M(DMF)}} = 4,06 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$) e dimetilsulfóxido ($\Lambda_{\text{M(DMSO)}} = 4,06 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$), todas com grau espectroscópico.

3.2.3 *Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por electrospray (HRESIMS)*

Os espectros de massas foram realizados na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, na Universidade de São Paulo, em colaboração com o Prof. Dr. Norberto Peporine Lopes e o Prof. Dr. Marcos Pivatto (IQ-UFU). O equipamento utilizado foi um espectrômetro de massas de alta resolução micrOTOF-Q II (Bruker Daltonics) com ionização por *electrospray* (ESI). Os compostos foram solubilizados em acetonitrila e injetados utilizando seringa (100 μL) adaptada a uma bomba de infusão direta com fluxo de 5 $\mu\text{L min}^{-1}$. Os espectros foram obtidos no modo positivo e os valores teóricos de m/z para as espécies carregadas foram calculados utilizando-se o software ChemDraw Ultra 14.0.

3.2.4 *Espectroscopia na região do infravermelho (IV)*

Os espectros de absorção na região do infravermelho para os compostos foram obtidos em um espectrofotômetro FT-IR Frontier Single Range-MIR da Perkin-Elmer, com o uso do acessório de Reflectância Total Atenuada (ATR) com cristal de diamante, na região entre 4000 e 220 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} . O equipamento utilizado pertence ao Laboratório de Fotoquímica e Ciência de Materiais (LAFOT-CM).

3.2.5 *Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)*

Os espectros de RMN de ^1H (400 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz) e $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (86 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker (400 MHz), modelo AscendTM 400 Avance III HD spectrometer (9.2 T) a 30 °C. O equipamento pertence ao laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ-UFU). As amostras dos complexos e ligantes foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3), exceto o complexo **11** e o seu ligante que foram dissolvidos em DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos foram expressos em δ (ppm) tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS) ($\delta_{\text{TMS}} = 0.00$) para os espectros de RMN ^1H e ^{13}C , enquanto os espectros de RMN ^{195}Pt tiveram seus deslocamentos químicos referenciados em relação ao $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$.

3.2.6 *Difração de raios X*

Os experimentos de difração foram realizados no Laboratório de difração de raios X do Instituto de Física da UFF em colaboração com o prof. Dr. Guilherme P. Guedes.

Uma pequena quantidade do pó dos complexos **1**, **2** e **3** foram solubilizados em uma quantidade mínima de uma mistura de solventes na proporção 1:3:1 (v/v/v) clorofórmio/metanol/água. Já o complexo **6** foi solubilizado em uma mistura de solvente clorofórmio/metanol na proporção 3:1(v/v). As soluções ficaram em repouso a temperatura ambiente por alguns dias, até que a formação de cristais foi observada, sendo então coletados e secos em um dessecador a pressão reduzida.

Monocristais dos complexos **1–3** e **6** foram montados em um difratômetro Bruker D8-Venture e os dados de difração de raios-X foram coletados usando radiação $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,710731 \text{ \AA}$) à temperatura ambiente (298 K) para os cristais dos complexos **1**, **2** e **6** e a temperatura de (273,15 K) para o complexo **3**. A coleta, redução e integração de dados foram realizadas utilizando-se o “software” APEX3.0 (BRUKER, 2016). A estrutura foi resolvida por métodos diretos e o refinamento pelo método dos Mínimos Quadrados, utilizando matriz completo sobre F^2 utilizando o “software” SHELX. Os átomos não-hidrogenoides foram refinados anisotropicamente enquanto as posições dos átomos de hidrogênio foram geradas e refinadas usando o método “riding model” (SHELDRICK, 2015).

3.3 Estudos biológicos

3.3.1 *Testes de Citotoxicidade*

3.3.1.1 *Atividade citotóxica em células do câncer de mama*

Os testes para a célula MCF-7 e MDA-MB-231 foram realizados no Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, em colaboração com a Profª Dra. Zumira A. Carneiro e Dra. Carla D. Lopes.

A viabilidade celular foi avaliada pelo método de MTT conforme proposto por Mosmann (MOSMANN, 1983). Para os estudos de citotoxicidade, $5,0 \times 10^5$ células (MCF-7 linhagem celular de câncer de mama e MDA-MB231 linhagem celular de adenocarcinoma de mama humano metastático) foram incubadas por 24 h em placas de 96 poços. Após o período de incubação, as células foram tratadas com diferentes concentrações dos complexos de platina(II), seus ligantes e cisplatina (diluição seriada de $5,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ a $3,9 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$; compostos solubilizados em DMF 0,5%) em um volume final de 200 μL . As células foram incubadas com os compostos durante 48 h a 37 °C. Após a incubação com os compostos, o meio foi removido e adicionou-se 50 μL de MTT ($2,0 \text{ mg mL}^{-1}$) diluído em solução salina tamponada com fosfato (PBS). O precipitado azul de formazan foi então dissolvido em 50 μL de DMF, e a absorbância foi medida em 570 nm em um espectrofotômetro VARIAN CARY-50 leitor de placas MPR *multiwell*. A viabilidade celular foi expressa como a porcentagem dos valores de absorção nas células tratadas em comparação com as células não tratadas (controle). O ajuste da curva IC_{50} foi realizado usando o “software” GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA).

3.3.2 Estudos de interação com ADN

3.3.2.1 Solução de ADN

Os estudos de interação com ADN foram realizados no Instituto de Química de Araraquara Universidade Estadual Paulista (UNESP), em colaboração com o Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto e Dra. Mariete Barbosa Moreira.

Uma solução de ct-ADN foi preparada pela adição aproximada de 10 mg da biomolécula em 5 ml de uma solução tampão de Tris-HCl [Tris-(hidroximetil)-aminometano-ácido clorídrico] ($5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ Tris-HCl e $5,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ NaCl em pH 7,3). A razão entre as absorbâncias das bandas em 260 e 280 nm resultaram em um valor de 1,85, indicando que a solução estava completamente livre de proteínas. A concentração de ADN na solução foi determinada espectrofotometricamente usando o coeficiente de absorvidade molar de $6600 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$ da banda em 260 nm (RIBEIRO *et al.*, 2019).

3.3.2.2 Titulação espectroscópica do ADN

Espectros de UV-Vis foram obtidos para os complexos na presença de quantidades crescentes de ct-ADN, na região de 230 a 650 nm em tampão salino Tris-HCl (pH=7,3). A titulação foi realizada a 25 °C mantendo-se a concentração do complexo fixa em $2,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, enquanto a concentração do ct-ADN foi variada de 0 até $6,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ (VILLARREAL *et al.*, 2017).

A partir de uma solução do complexo $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ preparada em DMF, foram adicionados 60 µL do composto em 2940 µL de tampão Tris-HCl (pH=7,3) em uma cubeta de quartzo de 3 mL. Uma segunda cubeta para o branco foi preparada com 60 µL de DMF e 2940 µL de tampão Tris-HCl (pH 7,3). Após a primeira leitura do complexo livre da presença de ADN, foram adicionados 18 µL de uma solução fresca de ct-ADN $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹, tanto na cubeta contendo o complexo quanto no branco.

Foram realizadas adições sucessivas de 18 µL da solução de ADN (tanto no branco quanto no complexo) até um total de 10 adições, cuja proporção molar, complexo/ADN variou-se de 0,3 a 3,0 com intervalos de 0,3 em cada adição.

A constante de ligação (K_b) foi obtida através da equação de Benesi-Hildebrand, na seguinte forma:

$$\frac{A_0}{A - A_0} = \frac{\epsilon_G}{\epsilon_{H-G} - \epsilon_G} + \frac{\epsilon_G}{\epsilon_{H-G} - \epsilon_G} \times \frac{1}{K_b[ADN]}$$

Onde A_0 e A são as absorvâncias do complexo livre e do complexo com ADN, respectivamente. Os coeficientes ϵ_G e ϵ_{H-G} são os coeficientes de absorvidade molar do complexo livre e do complexo-ADN, respectivamente.

O valor da constante (K_b) foi calculado pela razão entre o coeficiente linear e o angular, obtidos a partir de um gráfico de $A_0/(A-A_0)$ vs $1/[ADN]$ (SIRAJUDDIN; ALI; BADSHAH, 2013).

3.3.2.3 Espectroscopia de dicroísmo circular (DC)

Espectros de dicroísmo circular (DC) foram obtidos para amostras de ADN na presença de quantidades crescentes de complexo. As medidas foram registradas utilizando-se um espectropolarímetro Jasco, modelo 815 J na faixa 235 a 320 nm, com cubeta de quartzo de

3 mL, com acumulação de 5 scans, largura de banda de 1,0 nm, velocidade de 100 nm/min e temperatura de 25 °C (VILLARREAL *et al.*, 2017). A concentração de ADN foi mantida fixa em $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, enquanto a concentração de complexo foi variada de 0 a $2,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

Inicialmente, 20 mL de solução de ADN $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em tampão tris-HCl (pH 7,3) foi preparada e distribuída igualmente em seis tubos de ensaio. Adições crescentes do composto em estudo foram feitas, partindo-se de uma solução recém preparada em concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em DMF (Tabela 3). As amostras foram incubadas a 37 °C por 48h e após este período, as leituras foram realizadas.

Tabela 3. Relação de volumes de ADN e complexo (Cx) utilizados na preparação dos tubos de ensaio.

Tubos	a)	b)	c)	d)	e)
ADN/mL	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
[Cx]/ μL	0	7,5	15	30	45

Fonte: Dados da pesquisa.

3.3.2.4 Ensaio de deslocamento Hoechst 33258

O ensaio de deslocamento competitivo Hoechst 33258 foi realizado em um acessório de fluorescência do espectropolarímetro Jasco (J-815), usando uma célula de quartzo de comprimento de caminho de 10 mm, de 358 a 660 nm, com comprimento de onda de excitação de 338 nm, largura de banda de 5,0 nm, acumulação de 1 – 2 scans a temperatura ambiente °C. A concentração de ADN foi mantida fixa em $6,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e do Hoechst em $6,0 \times 10^{-6}$. As concentrações dos complexos foram variadas de 0 até $6,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ (INCI *et al.*, 2018).

Inicialmente foram preparados 30 mL de solução de ADN $6,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em tampão tris-HCl ($5,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ Tris-HCl/ $5,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ NaCl em pH 7,3) contendo 180 μL de Hoechst 33258 $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Tal solução foi igualmente distribuída em dez tubos de ensaio. Adições crescentes do composto em estudo foram feitas, partindo-se de uma solução fresca em concentração de $2,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em DMF (Tabela 4). Um período de repouso de 5 min foi mantido entre cada adição antes da realização da leitura de fluorescência.

Tabela 4. Relação de volumes de ADN+Hoechst e complexo (Cx) utilizados na preparação das soluções nos tubos de ensaio.

Tubos	a)	b)	c)	d)	e)	f)	g)	h)	i)	j)
ADN+Hoechst/mL	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
[Cx]/ μ L	0	9	18	27	36	45	54	63	72	81

Fonte: Dados da pesquisa.

De modo a determinar quantitativamente a magnitude de interação entre os complexos em estudo e o ADN, a equação de Stern-Volmer foi usada:

$$F_0/F = 1 + K_{sv}[Q]$$

Onde F_0 e F são as intensidades de fluorescência do aduto Hoechst-ADN antes e após a adição dos complexos, respectivamente. A constante K_{sv} é a constante de extinção de Stern-Volmer e $[Q]$ é a concentração do complexo em questão, estudado (LAKOWICZ, 2006; RUIZ *et al.*, 2013).

3.4 Síntese

3.4.1 Precursores *cis*-[Pt(PPh₃)₂Cl₂] e *trans*-[Pd(PPh₃)₂Cl₂]

O precursor *cis*-[Pt(PPh₃)₂Cl₂] foi adquirido dos fornecedores Sigma-Aldrich e Alfa Aesar, enquanto que o precursor *trans*-[Pd(PPh₃)₂Cl₂] foi adquirido da Sigma-Aldrich.

3.4.2 Precursores [Pt(*fen*)Cl₂] e [Pd(*fen*)Cl₂]

O precursor [Pt(*fen*)Cl₂] foi obtido por meio da reação de um equivalente de 1,10-fenantrolina solubilizada em 10 mL etanol, adicionada gota a gota sobre um equivalente de K₂PtCl₄ previamente solubilizado em 10 mL de água com 0,2 mL de HCl_{conc} sob agitação constante a 65 °C. A mistura reacional foi mantida sob agitação e refluxo por 24 h. Sendo o precipitado formado filtrado a pressão reduzida, lavado com água quente e posteriormente com

etanol sucessivas vezes e seco sob pressão reduzida em dessecador (HODGES; RUND, 1975; KANTOURY *et al.*, 2016).

O precursor $[\text{Pd}(\text{fen})\text{Cl}_2]$ foi obtido por meio da reação de um equivalente de 1,10-fenantrolina solubilizada em 10 mL metanol, adicionada gota a gota sobre um equivalente de K_2PdCl_4 previamente solubilizado em 10 mL metanol. A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 h. Sendo o precipitado formado filtrado a pressão reduzida, lavado com metanol e éter sucessivas vezes e seco sob pressão reduzida em dessecador (İNCI; AYDIN, 2019).

3.4.3 Síntese dos complexos de Pt(II)

3.4.3.1 Síntese dos complexos do tipo $[\text{Pt}(5\text{-alquil-odzt})_2(\text{PPh}_3)_2]$

Os complexos do tipo $[\text{Pt}(5\text{-alquil-odzt})_2(\text{PPh}_3)_2]$ foram preparados pela adição de 0,2 mmol dos ligantes derivados de 5-alquil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (5-alquil-odztH) solubilizados em 3,0 mL de diclorometano (DCM), gota a gota, em 0,1 mmol do precursor *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ solubilizado em 3,0 mL de DCM mantido sob agitação. Após 30 min da completa adição do ligante, adicionou-se à mistura reacional três gotas de trietilamina a fim de desprotonar o ligante. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente na ausência de luz por 24 h. O sólido amarelo-claro foi obtido através da evaporação lenta do solvente da mistura reacional, sendo lavado e filtrado com água, etanol e seco sob pressão reduzida em dessecador.

Complexo 1 – *trans*- $[\text{Pt}(5\text{-heptil-odzt})_2(\text{PPh}_3)_2]$

Rendimento: 56,35%. Cor: Amarelo claro. Massa Molar (g mol^{-1}): 1118,2413. Análise elementar para $[\text{Pt}(\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS})_2(\text{PPh}_3)_2]^+$: C, 58,00; H, 5,41; N, 5,01%; Encontrado: C, 57,79; H, 5,66; N, 4,97%. (+)-HRESIMS (ACN) m/z 1118,3355 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (Calculado para $[\text{Pt}(\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS})_2\text{H}(\text{PPh}_3)_2]^+$, 1118,3353 (Δ 0,18 ppm)). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 0,87 (t, $J = 6,6$ Hz, 6H, H1); 1,25–1,31 (m, 16H, H2–H5); 1,49 (quint, $J = 7,3$ Hz, 4H, H6); 2,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H, H7); 7,28–7,37 (m, 18H, H2'–H6'); 7,69–7,83 (m, 12H, H2'–H6'). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C1); 22,6; 25,2; 26,0; 28,8; 29,0; 31,6 (C2–

C7); 127,7 (t, $^3J = 5,5$ Hz, C3' e C5'); 129,3 (t, $^1J = 29,0$ Hz, C1') 130,2 (C4'); 135,2 (t, $^2J = 6,0$ Hz, C2' e C6'); 165,5 (C8); 166,5 (C-S). RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 22,9 (PPh₃ com dois satélites de ^{195}Pt , $\delta = 14,7$ e 31,2, $J_{\text{Pt-P}} = 2673$ Hz). RMN $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (86 MHz; CDCl_3) δ (ppm): tripleto em -4706 ($J_{\text{Pt-P}} = 2666$ Hz). IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3056, 2926, 2855, 1586, 1482, 1448, 1434, 1132, 1098, 747, 691, 522, 513, 500, 461, 426. Λ_{M} (10^{-3} M em DCM) = 0,12 S $\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

Complexo 2 – *trans*-[Pt(5-nonil-odzt)₂(PPh₃)₂]

Rendimento: 75,21%. Cor: Amarelo claro. Massa Molar (g mol^{-1}): 1174,3476. Análise Elementar para [Pt(C₁₁H₁₉N₂OS)₂(PPh₃)₂]: C, 59,32; H, 5,84; N, 4,77%; Encontrado: C, 59,52; H, 6,11; N, 4,82%. (+)-HRESIMS (ACN) m/z 1170,3980 [M + H]⁺ (Calculado para [Pt(C₁₁H₁₉N₂OS)₂H(PPh₃)₂]⁺, 1174,3979 (Δ 0,09 ppm)). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H, H1); 1,22–1,31 (m, 24H, H2–H7); 1,48 (quint, $J = 7,2$ Hz, 4H, H8); 2,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H, H9); 7,28–7,35 (m, 18H, H2'–H6'); 7,69–7,84 (m, 12H, H2'–H6'). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C1); 22,6; 25,2; 26,0; 29,1; 29,1; 29,2; 29,4; 31,9 (C2–C9); 127,7 (t, $^3J = 5,5$ Hz, C3' e C5'); 129,3 (t, $^1J = 29,0$ Hz, C1'); 130,2 (C4'); 135,2 (t, $^2J = 6,5$ Hz, C2' e C6'); 165,5 (C10); 166,5 (C-S). RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz; CDCl_3): 22,9 (PPh₃ com dois satélites de ^{195}Pt , $\delta = 14,7$ e 31,2, $J_{\text{Pt-P}} = 2673$ Hz). RMN $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (86 MHz; CDCl_3) δ (ppm): tripleto em -4706 ($J_{\text{Pt-P}} = 2666$ Hz). IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3054, 2925, 2854, 1585, 1481, 1449, 1435, 1134, 1098, 746, 690, 522, 512, 501, 463, 423. Λ_{M} (10^{-3} M em DCM) = 0,25 S $\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

Complexo 3 – *trans*-[Pt(5-undecil-odzt)₂(PPh₃)₂]

Rendimento: 85,69%. Cor: Amarelo claro. Massa Molar (g mol^{-1}): 1230,4540. Análise Elementar para [Pt(C₁₃H₂₃N₂OS)₂(PPh₃)₂]: C, 60,52; H, 6,23; N, 4,55%; Encontrado: C, 60,82; H, 6,63; N, 4,64%. (+)-HRESIMS (ACN) m/z 1230,4602 [M + H]⁺ (Calculado para [Pt(C₁₃H₂₃N₂OS)₂H(PPh₃)₂]⁺, 1230,4605 (Δ -0,24 ppm)). RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 0,87 (t, $J = 6,6$ Hz, 6H, H1); 1,25–1,31 (m, 32H, H2–H9); 1,48 (quint, $J = 7,2$ Hz, 4H, H10); 2,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 4H, H11); 7,28–7,37 (m, 18H, H2'–H6'); 7,74–7,84 (m, 12H, H2'–H6'). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C1); 22,7; 25,2; 26,0; 29,1; 29,1; 29,3; 29,4; 29,6; 31,9 (C2–C11); 127,7 (t, $^3J = 5,5$ Hz, C3' e C5'); 129,3 (t, $^1J = 29,0$ Hz, C1'); 130,2 (C4'); 135,2 (t, $^2J = 6,5$ Hz, C2' e C6'); 165,5 (C12); 166,4 (C-S). RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz;

CDCl₃) δ (ppm): 22,9 (PPh₃ com dois satélites de ¹⁹⁵Pt, δ = 14.7 e 31.2, $J_{\text{Pt-P}} = 2673$ Hz). RMN ¹⁹⁵Pt{¹H} (86 MHz; CDCl₃) δ (ppm): tripleto em -4706 ($J_{\text{Pt-P}} = 2666$ Hz). IV (ATR), ν (cm⁻¹): 3056, 2923, 2853, 1584, 1482 1435, 1131, 1098, 744, 691, 523, 512, 500, 462, 425. Λ_{M} (10⁻³ M em DCM) = 0,17 S cm² mol⁻¹.

Complexo 4 – *trans*-[Pt(5-tridecil-odzt)₂(PPh₃)₂]

Rendimento: 64,65%. Cor: Amarelo claro. Massa Molar (g mol⁻¹): 1286,5603. Análise Elemental para [Pt(C₁₅H₂₇N₂OS)₂(PPh₃)₂]: C, 61,62; H, 6,58; N, 4,35%; Encontrado: C, 61,09; H, 6,13; N, 4,09%. (+)-HRESIMS (ACN) m/z 1285,5200 [M + H]⁺ (Calculado para [Pt(C₁₅H₂₇N₂OS)₂H(PPh₃)₂]⁺, 1286,5231 (Δ -2,41 ppm)). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (t, $J = 6,6$ Hz, 6H, H1); 1,25–1,31 (m, 40H, H2–H11); 1,48 (quint, $J = 6,9$ Hz, 4H; H12); 2,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 4H, H13); 7,31–7,37 (m, 18H, H2'–H6'); 7,78–7,83 (m, 12H, H2'–H6'). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 14,1 (C1); 22,7; 25,20; 26,0; 29,1; 29,1; 29,4; 29,5; 29,6; 29,6; 29,7; 31,9 (C2–C13); 127,7 (t, ³ $J = 5,5$ Hz, C3' e C5'); 129,3 (t, ¹ $J = 29,0$ Hz, C1'); 130,2 (C4'); 135,2 (t, ² $J = 6,0$ Hz, C2' e C6'); 165,5 (C8); 166,4 (C–S). RMN ³¹P{¹H} (162 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 22,9 (PPh₃ com dois satélites de ¹⁹⁵Pt, δ = 14.7 e 31.2, $J_{\text{Pt-P}} = 2673$ Hz). RMN ¹⁹⁵Pt{¹H} (86 MHz; CDCl₃) δ (ppm): tripleto em -4706 ($J_{\text{Pt-P}} = 2666$ Hz). IV (ATR), ν (cm⁻¹): 3055, 2923, 2853, 1585, 1481, 1450, 1435, 1134, 1098, 746, 690, 521, 512, 501, 462, 424. Λ_{M} (10⁻³ M em DCM) = 0,13 S cm² mol⁻¹.

Complexo 5 – *trans*-[Pt(5-pentadecil-odzt)₂(PPh₃)₂]

Rendimento: 74,76%. Cor: Amarelo claro. Massa Molar (g mol⁻¹): 1342,6666. Análise Elemental para [Pt(C₁₇H₃₁N₂OS)₂(PPh₃)₂]: C, 62,62; H, 6,91; N, 4,17%; Encontrado: C, 62,87; H, 7,43; N, 4,35%. (+)-HRESIMS (ACN) m/z 1342,5857 [M + H]⁺ (Calculado para [Pt(C₁₇H₃₁N₂OS)₂H(PPh₃)₂]⁺, 1342,5859 (Δ 0,15 ppm)). RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (t, $J = 6,6$ Hz, 6H, H1); 1,25–1,32 (m, 48H, H2–H13); 1,48 (quint, $J = 7,4$ Hz, 4H, H14); 2,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H, H15); 7,29–7,32 (m, 18H, H2'–H6'); 7,78–7,83 (m, 12H, H2'–H6'). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 14,1 (C1); 22,7; 25,2; 26,0; 29,1; 29,1; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 29,7; 31,9 (C2–C15); 127,7 (t, ³ $J = 5,5$ Hz, C3' e C5'); 129,3 (t, ¹ $J = 29,0$ Hz, C1'); 130,2 (C4'); 135,20 (t, ² $J = 6,5$ Hz, C2' e C6'); 165,5 (C16); 166,4 (C–S). RMN de ³¹P{¹H} (162 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 22,9 (PPh₃ com dois satélites de ¹⁹⁵Pt, δ = 14.7 e 31.2, $J_{\text{Pt-P}} = 2673$ Hz). RMN ¹⁹⁵Pt{¹H} (86 MHz; CDCl₃) δ (ppm): tripleto em -4706,28 ($J_{\text{Pt-P}} =$

2666 Hz). IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3056, 2921, 2852, 1585, 1482, 1435, 1131, 1098, 745, 691, 522, 513, 501, 462, 424. $\Lambda_M(10^{-3} \text{ M em DCM}) = 0,05 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

3.4.3.2 Síntese dos complexos do tipo $[\text{Pt}(5\text{-alquil-odzt})_2(\text{fen})]$

Os complexos do tipo $[\text{Pt}(5\text{-alquil-odzt})_2(\text{fen})]$ foram preparados adicionando-se 0,25 mmol dos ligantes derivados de 5-alquil-odztH solubilizados em 5,0 mL MeOH gota a gota em 0,125 mmol (0,0556 g) do precursor $[\text{PtCl}_2(\text{fen})]$, suspenso em 5,0 mL de H_2O para os complexos **6** e **7** e em MeOH para os complexos **8–10**. Após completa adição do ligante, foram adicionadas três gotas de trietilamina à mistura reacional que foi mantida sob agitação e refluxo (60°C), por 48 h para os complexos **6** e **7**; 96 h para os complexos **8–10**. Após o tempo de reação, o sólido amarelo obtido foi filtrado e lavado com água, metanol e éter etílico e seco a pressão reduzida em dessecador.

Complexo **6** – $[\text{Pt}(5\text{-heptil-odzt})_2(\text{fen})]$

Rendimento: 80,25%. Cor: Amarelo. Massa Molar (g mol^{-1}): 773,8780. Análise Elemental para $[\text{Pt}(\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS})_2(\text{fen})]$: C, 46,56; H, 4,95; N, 10,86; Encontrado: C, 46,64; H, 4,89; N, 10,84%. RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 0,87 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 6H, H1); 1,24–1,39 (m, 16H, H2–H5); 1,73 (quint, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 4H, H6); 2,72 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 4H, H7); 7,82 (dd, $^3J_{(\text{H,H})} = 8,4 \text{ Hz}$, $^3J_{(\text{H,H})} = 5,4 \text{ Hz}$, 2H, H3' e H8'); 7,99 (s, 2H, H5' e H6'); 8,73 (dd, $^3J_{(\text{H,H})} = 8,0 \text{ Hz}$, $^4J_{(\text{H,H})} = 1,0 \text{ Hz}$, 2H, H4', H7'); 9,71 (dd, $^3J_{(\text{H,H})} = 5,2 \text{ Hz}$, $^4J_{(\text{H,H})} = 1,2 \text{ Hz}$, 2H, H2' e H9'). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C1); 22,6; 25,7; 26,5; 28,8; 29,1; 31,6 (C2–C7); 125,6; 127,6; 130,4; 139,3; 146,9; 149,4 (fen); 167,3 (C8); 167,4 (C–S). RMN $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (86 MHz; CDCl_3) δ (ppm): –3310. IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3081, 3046, 2925, 2854, 1581, 1453, 1224, 1127, 713, 513, 498, 435. $\Lambda_M(10^{-3} \text{ M em DMF}) = 2,02 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$; $\Lambda_M(10^{-3} \text{ M em DCM}) = 1,29 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

Complexo **7** – $[\text{Pt}(5\text{-nonil-odzt})_2(\text{fen})]$

Rendimento: 85,25%. Cor: Amarelo. Massa Molar (g mol^{-1}): 829,9860. Análise Elemental para $[\text{Pt}(\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OS})_2(\text{fen})]$: C, 49,20; H, 5,59; N, 10,13%; Encontrado: C, 48,57;

H, 5,79; N, 9,92%. RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H, H1); 1,26–1,43 (m, 24H, H2–H7); 1,73 (quint, $J = 7,6$ Hz, 4H, H8); 2,72 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H, H9); 7,80 (dd, $^3J_{(\text{H},\text{H})} = 8,4$ Hz, $^3J_{(\text{H},\text{H})} = 5,4$ Hz, 2H, H3' e H8'); 7,98 (s, 2H, H5' e H6'); 8,74 (dd, $^3J_{(\text{H},\text{H})} = 8,0$ Hz, $^4J_{(\text{H},\text{H})} = 1,2$ Hz, 2H, H4' e H7'); 9,68 (dd, $^3J_{(\text{H},\text{H})} = 5,2$ Hz, $^4J_{(\text{H},\text{H})} = 1,0$ Hz, 2H, H2' e H9'). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C1); 22,7; 25,7; 26,6; 29,1; 29,2; 29,3; 29,4; 31,9 (C2–C9); 125,7; 127,6; 130,4; 139,3; 147,0; 149,5 (fen); 167,3 (C10); 167,4 (C–S). RMN $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (86 MHz; CDCl_3) δ (ppm): –3312 IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3055, 2922, 2852, 1583, 1455, 1223, 1127, 713, 511, 498, 435. Λ_{M} (10^{-3} M em DMF) = 1,51 $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$; Λ_{M} (10^{-3} M em DCM) = 1,5 $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

Complexo 8 – $[\text{Pt}(5\text{-undecil-odzt})_2(\text{fen})]$

Rendimento: 85,20%. Cor: Amarelo. Massa Molar (g mol^{-1}): 886,0940. Análise Elemental para $[\text{Pt}(\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OS})_2(\text{fen})]$: C, 51,51; H, 6,14; N, 9,48%; Encontrado: C, 51,56; H, 6,52; N, 9,48%. RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H, H1); 1,26–1,39 (m, 32H, H2–H9); 1,75 (quint, $J = 7,5$ Hz, 4H, H10); 2,74 (t, $J = 7,8$ Hz, 4H, H11); 7,70 (dd, $^3J_{(\text{H},\text{H})} = 8,4$ Hz, $^3J_{(\text{H},\text{H})} = 5,4$ Hz, 2H, H3' e H8'); 7,86 (s, 2H, H5', H6'); 8,76 (d, $^3J_{(\text{H},\text{H})} = 8,0$ Hz, 2H, H4' e H7'); 9,44 (d, $^3J_{(\text{H},\text{H})} = 4,4$ Hz, 2H, H2' e H9'). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C1); 22,7; 25,7; 26,5; 29,2; 29,2; 29,3; 29,4; 29,6; 31,9 (C2–C11); 125,6; 127,6; 130,3; 139,6; 146,3; 149,0 (fen); 167,3 (C12); 167,4 (C–S). RMN $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (86 MHz; CDCl_3) δ (ppm): –3310. IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3055, 2918, 2850, 1579, 1455, 1221, 1124, 713, 513, 497, 436. Λ_{M} (10^{-3} M em DMF) = 0,77 $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$; Λ_{M} (10^{-3} M em DCM) = 0,73 $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

Complexo 9 – $[\text{Pt}(5\text{-tridecil-odzt})_2(\text{fen})]$

Rendimento: 87,69%. Cor: Amarelo. Massa Molar (g mol^{-1}): 942,2020. Análise Elemental para $[\text{Pt}(\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OS})_2(\text{fen})]$: C, 53,54; H, 6,63; N, 8,92%; Encontrado: C, 53,48; H, 6,53; N, 9,03%. RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H, H1); 1,26–1,38 (m, 40H, H2–H11); 1,75 (quint, $J = 7,4$ Hz, 4H, H12); 2,73 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H, H13); 7,72 (dd, $^3J_{(\text{H},\text{H})} = 8,4$ Hz, $^3J_{(\text{H},\text{H})} = 5,2$ Hz, 2H, H3' e H8'); 7,90 (s, 2H, H5' e H6'); 8,76 (d, $^3J_{(\text{H},\text{H})} = 8,0$ Hz, 2H, H4' e H7'); 9,50 (d, $^3J_{(\text{H},\text{H})} = 5,2$ Hz, 2H, H2' e H9'). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C1); 22,7; 25,7; 26,5; 29,2; 29,2; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 29,7; 29,7; 31,9 (C2–C13); 125,6; 127,6; 130,3; 139,6; 146,4; 149,1 (fen); 167,3 (C12); 167,4 (C–S).

RMN $^{195}\text{Pt}\{\text{}^1\text{H}\}$ (86 MHz; CDCl_3) δ (ppm): -3310. IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3056, 2918, 2850, 1578, 1455, 1221, 1125, 713, 513, 497, 435. Λ_{M} (10^{-3} M em DMF) = 1,93 $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$. Λ_{M} (10^{-3} M em DCM) = 1,69 $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

Complexo **10** – [Pt(5-pentadecil-odzt) $_2$ (fen)]

Rendimento: 90,22%. Cor: Amarelo. Massa Molar (g mol^{-1}): 998,3100. Análise Elementar para [Pt($\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{OS}$) $_2$ (fen)]: C, 55,34; H, 7,07; N, 8,42%; Encontrado: C, 55,38; H, 7,53; N, 8,43%. RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H, H1); 1,25–1,39 (m, 48H, H2–H13); 1,74 (quint, $J = 7,6$ Hz, 4H, H14); 2,72 (t, $J = 7,8$ Hz, 4H, H15); 7,78 (dd, $^3J_{(\text{H,H})} = 8,4$ Hz, $^3J_{(\text{H,H})} = 5,2$ Hz, 2H, H3' e H8'); 7,96 (s, 2H, H5' e H6'); 8,73 (dd, $^3J_{(\text{H,H})} = 8,4$ Hz, $^4J_{(\text{H,H})} = 1,2$ Hz, 2H, H4' e H7'); 9,66 (dd, $^3J_{(\text{H,H})} = 5,2$ Hz, $^4J_{(\text{H,H})} = 1,2$ Hz, 2H, H2' e H9'). RMN $^{13}\text{C}\{\text{}^1\text{H}\}$ (100 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C1); 22,7; 25,8; 26,6; 29,2; 29,2; 29,4; 29,5; 29,7; 29,7; 29,7; 31,9 (C2–C15); 125,7; 127,6; 130,4; 139,3; 146,9; 149,4 (fen); 167,3 (C16); 167,4 (C–S). RMN $^{195}\text{Pt}\{\text{}^1\text{H}\}$ (86 MHz; CDCl_3) δ (ppm): -3308. IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3056, 2918, 2850, 1579, 1456, 1222, 1125, 713, 512, 497, 435. Λ_{M} (10^{-3} M em DMF) = 0,49 $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$; Λ_{M} (10^{-3} M em DCM) = 0,20 $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

3.4.3.3 Síntese do complexo [Pt(5-amino-tdzt) $_2$ (fen)]

A rota sintética para a obtenção deste complexo foi a mesma utilizada na síntese dos complexos **8–10**, alterando-se o ligante do grupo 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona para o 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-tiona (5-amino-tdztH).

Complexo **11** – [Pt(5-amino-tdzt) $_2$ (fen)]

Rendimento: 84,50%. Cor: Laranja. Massa Molar (g mol^{-1}): 639,6520. Análise Elementar para [Pt($\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3\text{S}_2$) $_2$ (fen)]: C, 30,04; H, 1,89; N, 17,52%; Encontrado: C, 30,43; H, 2,15; N, 17,37%. RMN ^1H (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 6,55 (s, 4H, NH_2); 8,26 (dd, $^3J = 8,0$ Hz; $^3J = 5,4$ Hz, 2H, H3' e H8'); 8,32 (s, 2H, H5' e H6'); 9,06 (dd, $^3J = 8,4$ Hz; $^4J = 1,4$ Hz, 2H, H4' e H7'); 9,82 (dd, $^3J = 5,2$ Hz; $^4J = 1,4$ Hz, 2H, H2' e H9'). RMN $^{13}\text{C}\{\text{}^1\text{H}\}$ (100 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 126,4; 127,8; 130,6; 140,1; 146,5; 148,8 (fen); 157,0 (C5); 166,7 (C2).

IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3241, 3109, 3064, 1603, 1583, 1506, 1429, 1395, 1328, 1311, 1044, 1030, 847, 711, 600, 506, 435, 406, 369, 343, 321, 293, 234. Λ_M (10^{-3} M em DMSO) = $1,46 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$

3.4.4 Síntese dos complexos de Pd(II)

3.4.4.1 Síntese dos complexos do tipo $[\text{Pd}(5\text{-alquil-odzt})_2(\text{PPh}_3)_2]$

Os complexos do tipo $[\text{Pd}(5\text{-alquil-odzt})_2(\text{PPh}_3)_2]$ foram sintetizados utilizando-se uma rota sintética semelhante à utilizada para síntese dos complexos do tipo $[\text{Pt}(5\text{-alquil-odzt})_2(\text{PPh}_3)_2]$, utilizando-se o precursor *trans*- $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$.

Complexo **12** – $[\text{Pd}(5\text{-heptil-odzt})_2(\text{PPh}_3)_2]$

Rendimento: 87,28%. Cor: Amarelo. Massa Molar (g mol^{-1}): 1029,5875. Análise Elementar para $[\text{Pd}(\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS})_2(\text{PPh}_3)_2]$: C, 63,00; H, 5,87; N, 5,44%; Encontrado: C, 63,09; H, 6,22; N, 5,40%. RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H, H1); 1,22–1,29 (m, 16H, H2–H5); 1,48 (quint, $J = 7,2$ Hz, 4H, H6); 2,28 (t, $J = 7,8$ Hz, 4H, H7); 7,28–7,41 (m, 20H, H2'–H6'); 7,71–7,81 (m, 10H, H2'–H6'). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C1); 22,6; 25,2; 26,1; 28,8; 29,1; 31,6 (C2–C7); 127,7–135,1 (PPh_3); 165,5 (C8); 168,6 (C–S). RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 28,1. IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3054, 2926, 2856, 1586, 1479, 1447, 1434, 1132, 1099, 745, 705, 689, 519, 509, 497, 460, 431, 420. Λ_M (10^{-3} M em DCM) = $0,15 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

Complexo **13** – $[\text{Pd}(5\text{-nonil-odzt})_2(\text{PPh}_3)_2]$

Rendimento: 72,93%. Cor: Amarelo. Massa Molar (g mol^{-1}): 1085,6955. Análise Elementar para $[\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OS})_2(\text{PPh}_3)_2]$: C, 64,17; H, 6,31; N, 5,16%; Encontrado: C, 64,28; H, 6,80; N, 5,24%. RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H, H1); 1,24–1,31 (m, 24H, H2–H7); 1,47 (quint, $J = 7,2$ Hz, 4H, H8); 2,28 (t, $J = 7,8$ Hz, 4H, H9); 7,28–7,41 (m, 20H, H2'–H6'); 7,71–7,81 (m, 10H, H2'–H6'). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C1); 22,7; 25,1; 26,1; 29,1; 29,1; 29,3; 29,4; 31,9 (C2–C9); 127,7–135,1 (PPh_3); 165,5

(C8); 168,6 (C-S). RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 28,1. IV (ATR), ν (cm^{-1}): 3053, 2926, 2854, 1585, 1481, 1447, 1434, 1132, 1097, 744, 705, 690, 519, 509, 497, 459, 431, 421. $\Lambda_M(10^{-3} \text{ M em DCM}) = 0,10 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

3.4.4.2 Síntese dos complexos do tipo $[\text{Pd}(5\text{-alquil-odzt})_2(\text{fen})]$

Os complexos do tipo $[\text{Pd}(5\text{-alquil-odzt})_2(\text{fen})]$ foram sintetizados utilizando-se a mesma rota sintética descrita anteriormente para a síntese dos complexos do tipo $[\text{Pt}(5\text{-alquil-odzt})_2(\text{fen})]$, tendo como precursor $[\text{PdCl}_2(\text{fen})]$.

Complexo **14** – $[\text{Pd}(5\text{-heptil-odzt})_2(\text{fen})]$

Rendimento: 59,42%. Cor: Laranja. Massa Molar (g mol^{-1}): 685,2140. Análise Elementar para $[\text{Pd}(\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS})_2(\text{fen})]$: C, 52,59; H, 5,59; N, 12,27%; Encontrado: C, 52,41; H, 6,10; 12,36%. RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 8,87 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 6H, H1); 1,20–1,40 (m, 16 H, H2–H5); 1,73 (quint, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 4H, H6); 2,72 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 4H, H7); 7,79 (dd, $^3J = 8,4 \text{ Hz}$; $^3J = 5,2 \text{ Hz}$, 2H, H3' e H8'); 8,00 (s, 2H, H5', H6'); 8,63 (d, $^3J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H, H4' e H7'); 9,40 (d, $^3J = 4,8 \text{ Hz}$, 2H, H2' e H9'). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C1); 22,6; 25,7; 26,5; 28,8; 29,1; 31,7 (C2–C7); 125,4; 127,4; 130,2; 139,2; 146,3; 150,3 (fen); 167,4 (C8); 169,0 (C–S). IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3068, 3047, 2924, 2854, 1579, 1516, 1450, 1428, 1222, 1124, 941, 848, 716, 650, 504, 493, 430, 416, 366, 316. $\Lambda_M(10^{-3} \text{ M em DMF}) = 0,24 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$

Complexo **15** – $[\text{Pd}(5\text{-nonil-odzt})_2(\text{fen})]$

Rendimento: 79,08%. Cor: Laranja. Massa Molar (g mol^{-1}): 741,3220. Análise Elementar para $[\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OS})_2(\text{fen})]$: C, 55,09; H, 6,25; N, 11,34%; Encontrado: C, 54,53; H, 6,80; 11,42%. RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 8,87 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 6H, H1); 1,25–1,40 (m, 16 H, H2–H7); 1,72 (quint, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 4H, H8); 2,71 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 4H, H9); 7,83 (dd, $^3J = 8,0 \text{ Hz}$; $^3J = 5,2 \text{ Hz}$, 2H, H3' e H8'); 8,02 (s, 2H, H5', H6'); 8,61 (dd, $^3J = 8,0 \text{ Hz}$; $^4J = 1,6 \text{ Hz}$, 2H, H4' e H7'); 9,48 (dd, $^3J = 5,2 \text{ Hz}$; $^4J = 1,2 \text{ Hz}$, 2H, H2' e H9'). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (C1); 22,7; 25,7; 26,5; 29,1; 29,2; 29,3; 29,4; 31,9 (C2–C9); 125,4; 127,4;

130,2; 139,3; 146,2; 150,2 (fen); 167,4 (C10); 169,0 (C–S). IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3052, 2919, 2851, 1575, 1516, 1448, 1427, 1222, 1123, 961, 847, 716, 651, 511, 492, 431, 378, 352, 316. Λ_M (10^{-3} M em DMF) = 0,21 $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$

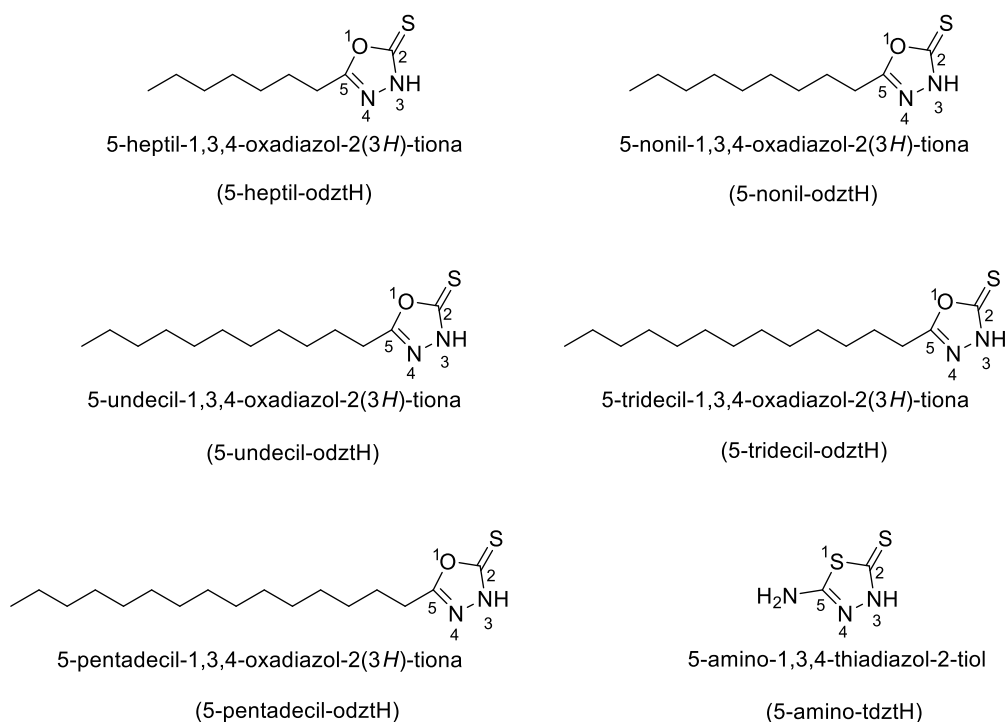
Complexo **16** – [Pd(5-undecil-odzt)₂(fen)]

Rendimento: 80,55%. Cor: Laranja. Massa Molar (g mol^{-1}): 797,4300. Análise Elemental para [Pd(C₁₃H₂₃N₂OS)₂(fen)]: C, 57,24; H, 6,83; N, 10,54%; Encontrado: C, 57,20; H, 7,13; N, 10,55%. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 8,88 (t, $J = 6,6$ Hz, 6H, H1); 1,25–1,38 (m, 32 H, H2–H9); 1,73 (quint, $J = 7,5$ Hz, 4H, H10); 2,72 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H, H11); 7,80 (dd, $^3J = 8,0$ Hz; $^3J = 5,2$ Hz, 2H, H3' e H8'); 8,01 (s, 2H, H5' e H6'); 8,62 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 2H, H4' e H7'); 9,41 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 2H, H2' e H9'). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,1 (C1); 22,7; 25,7; 26,5; 29,1; 29,2; 29,3; 29,5; 29,6; 31,9 (C2–C11); 125,4; 127,4; 130,2; 139,18; 146,3; 150,3 (fen); 167,4 (C12); 169,0 (C–S). IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3052, 2918, 2850, 1575, 1516, 1447, 1427, 1222, 1122, 960, 944, 847, 716, 651, 492, 430, 386, 341, 318. Λ_M (10^{-3} M em DMF) = 1,02 $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Relata-se neste trabalho a síntese, caracterização e avaliação biológica de complexos de platina(II) e paládio(II) contendo o 5-amino-1,3,4-tiadiazol (5-amino-tdztH), bem como alguns ligantes do tipo 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona contendo um grupo alquila de cadeia longa na posição 5 (odztH) (Figura 34).

Figura 34. Estrutura dos ligantes 5-alkil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona e do ligante 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol utilizados neste trabalho.

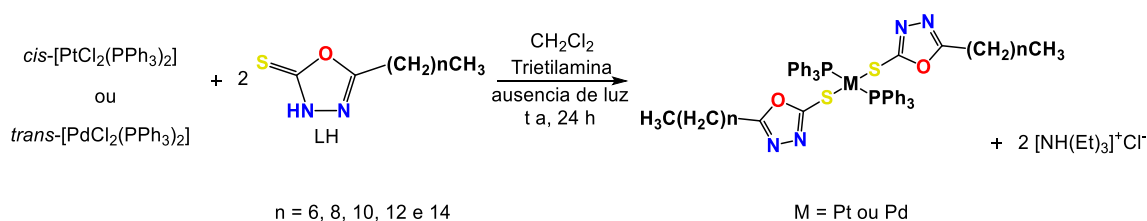


Fonte: O autor.

Para isso, nós desenhamos e preparamos novos complexos do tipo $[M(L)_2(PPh_3)_2]$ ($M = Pt^{II}$ ou Pd^{II}) (ver esquema 1) que foram preparados pela adição de dois equivalentes do ligante para um equivalente do precursor metálico solubilizados em diclorometano. Os complexos isolados como descrito acima são solúveis em diclorometano, clorofórmio e éter e são insolúveis em H_2O , DMSO e DMF. Por sua vez, os complexos do tipo $[M(L)_2(fen)]$ ($M = Pt^{II}$ ou Pd^{II}) foram sintetizados em duas etapas. A primeira se deu através da reação de quantidades equimolares de 1,10-fenantrolina e os respectivos sais de platina e/ou paládio(II) (Esquema 2), sendo que a segunda etapa ocorreu mediante a reação de dois equivalentes dos ligantes oxadiazóis e/ou tiadiazol para um equivalente do precursor metálico (Esquema 2). Estes complexos são solúveis em diclorometano e clorofórmio e são parcialmente solúveis em

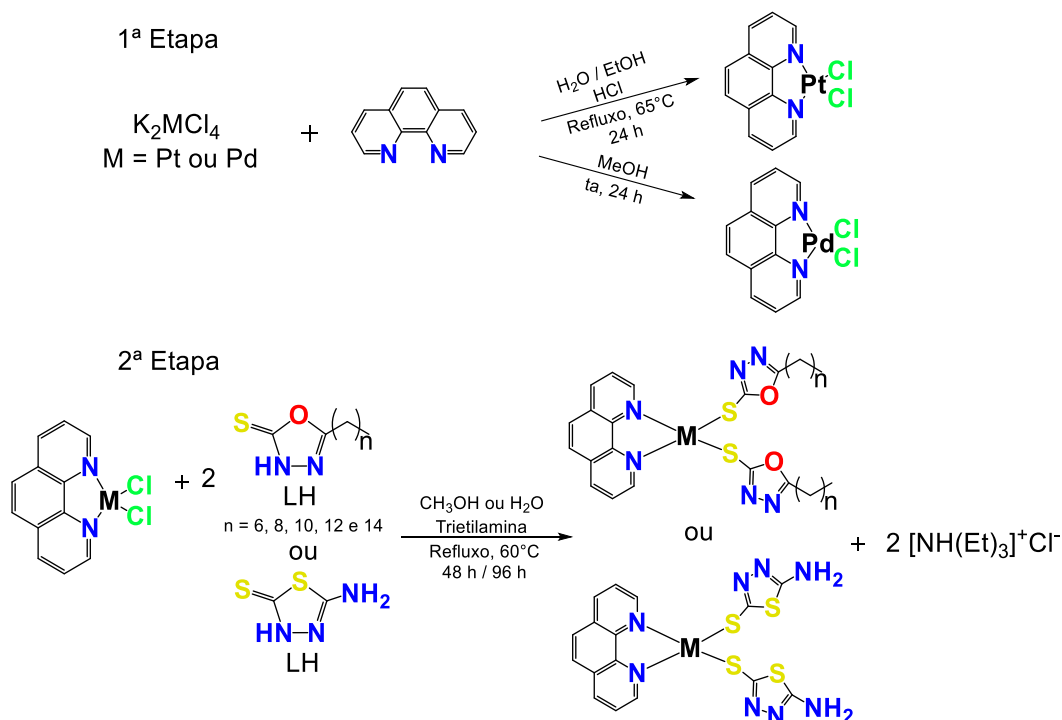
DMSO. Adicionalmente, os complexos cujo ligante possui um grupo alquila com 7 ou 9 carbonos são solúveis em DMF, enquanto os que possuem 11, 13 e 15 carbonos possuem solubilidade parcial em DMF. Todos os complexos são amarelos, exceto os complexos **11**, **14**, **15** e **16** que são de cor laranja. todos são estáveis ao ar e à luz e não são higroscópicos. Os novos complexos foram caracterizados por análise elementar, medidas de condutividade, espectrometria de massas em alta resolução com ionização por *electrospray* e por técnicas espectroscópicas, tais como, infravermelho e RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P e ^{195}Pt . Além disso, as estruturas cristalinas dos compostos **1**, **2**, **3** e **6** foram determinadas por difração de raios X. A Figura 35. ilustra os complexos sintetizados.

Esquema 1. Método de síntese dos complexos de Pt(II) e Pd(II) com trifenilfosfina.



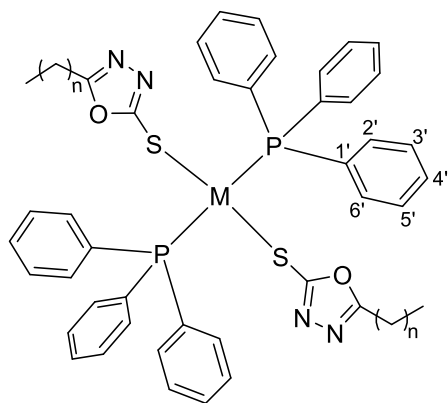
Fonte: O autor.

Esquema 2. Método de síntese dos complexos de Pt(II) e Pd(II) com fenantrolina.



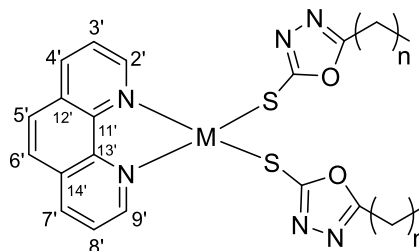
Fonte: O autor.

Figura 35. Estruturas propostas para os complexos sintetizados.



M = Pt^{II}

[Pt(5-heptil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	1 n=6
[Pt(5-nonil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	2 n=8
[Pt(5-undecil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	3 n=10
[Pt(5-tridecil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	4 n=12
[Pt(5-pentadecil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	5 n=14

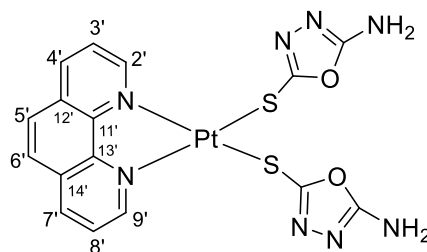


M = Pt^{II}

[Pt(5-heptil-odzt) ₂ (fen)]	6 n=6
[Pt(5-nonil-odzt) ₂ (fen)]	7 n=8
[Pt(5-undecil-odzt) ₂ (fen)]	8 n=10
[Pt(5-tridecil-odzt) ₂ (fen)]	9 n=12
[Pt(5-pentadecil-odzt) ₂ (fen)]	10 n=14

M = Pd^{II}

[Pd(5-heptil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	12 n=6
[Pd(5-nonil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	13 n=8



[Pt(5-amino-tdzt)₂(fen)] **11**

M = Pd^{II}

[Pd(5-heptil-odzt) ₂ (fen)]	14 n=6
[Pd(5-nonil-odzt) ₂ (fen)]	15 n=8
[Pd(5-undecil-odzt) ₂ (fen)]	16 n=10

Fonte: O autor.

4.1 Análise Elementar

Os dados de análise elementar (CHN) obtidos para os complexos sintetizados (Tabela 5) corroboram com as formulações propostas, indicando um alto grau de pureza para os compostos obtidos.

Tabela 5. Dados de análise elementar (CHN) para os complexos obtidos.

Complexo	%C_{teór}	%C_{exp}	%H_{teór}	%H_{exp}	%N_{teór}	%N_{exp}
1 [Pt(5-heptil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	58,00	57,79	5,41	5,66	5,01	4,97
2 [Pt(5-nonil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	59,32	59,52	5,84	6,11	4,77	4,82
3 [Pt(5-undecil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	60,52	60,82	6,23	6,63	4,55	4,64
4 [Pt(5-tridecil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	61,62	61,09	6,58	6,13	4,35	4,09
5 [Pt(5-pentadecil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	62,62	62,87	6,91	7,43	4,17	4,35
6 [Pt(5-heptil-odzt) ₂ (fen)]	46,56	46,64	4,95	4,89	10,86	10,84
7 [Pt(5-nonil-odzt) ₂ (fen)]	49,20	48,57	5,59	5,79	10,13	9,92
8 [Pt(5-undecil-odzt) ₂ (fen)]	51,51	51,56	6,14	6,52	9,48	9,48
9 [Pt(5-tridecil-odzt) ₂ (fen)]	53,54	53,48	6,63	6,53	8,92	9,03
10 [Pt(5-pentadecil-odzt) ₂ (fen)]	55,34	55,38	7,07	7,53	8,42	8,43
11 [Pt(5-amino-tdzt) ₂ (fen)]	30,04	30,43	1,89	2,15	17,52	17,37
12 [Pd(5-heptil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	63,00	63,09	5,87	6,22	5,44	5,40
13 [Pd(5-nonil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	64,17	64,28	6,31	6,80	5,16	5,24
14 [Pd(5-heptil-odzt) ₂ (fen)]	52,59	52,41	5,59	6,10	12,27	12,36
15 [Pd(5-nonil-odzt) ₂ (fen)]	55,09	54,53	6,25	6,80	11,34	11,42
16 [Pd(5-undecil-odzt) ₂ (fen)]	57,24	57,20	6,83	7,13	10,54	10,55

Fonte: Dados da Pesquisa.

4.2 Análise condutimétrica

Medidas de condutividade molar foram realizadas em temperatura ambiente logo após o preparo das soluções ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), utilizando-se diclorometano, DMF ou DMSO como solventes dependendo da solubilidade do complexo avaliado. Para classificar os complexos como eletrólito ou não eletrólito, os resultados obtidos foram comparados com os valores reportados na literatura (Tabela 6) (GEARY, 1971; VELHO, 2006).

Tabela 6. Faixas de condutividade molar (Λ_M) para diferentes tipos de eletrólitos propostos por Geary e Velho.

Solvente	Eletrólito	Proposto por Geary Λ_M (S cm ² mol ⁻¹)	Proposto por Velho Λ_M (S cm ² mol ⁻¹)
Diclorometano	1:1	–	12 – 77
Diclorometano	2:1	–	126 – 128
DMF	1:1	65 – 90	37 – 122
DMF	2:1	130 – 170	90 – 194
DMF	3:1	200 – 240	201 – 284
DMSO	1:1	50 – 70	20 – 62
DMSO	2:1	–	54 – 110

Fonte: GEARY (1971) e VELHO (2006).

Como pode ser visto na Tabela 7, os valores de condutividade molar para os complexos **1–5** e **12–16**, em diclorometano, estão compreendidos entre 0,05 e 1,02 S cm² mol⁻¹ para soluções em diclorometano. Para as soluções preparadas em DMF (complexos **6–10**), os valores de condutividade ficaram entre 0,49 e 2,02 S cm² mol⁻¹ e para o complexo **11** em DMSO, o valor medido foi 1,46 S cm² mol⁻¹. Comparando-se estes valores com dados reportados na literatura (Tabela 6), é possível classificar os complexos analisados como não eletrólitos. Estes dados também indicam que em solução não ocorre a labilização dos ligantes heterocíclicos oxadiazóis e/ou tiadiazol, o que também indica estabilidade dos mesmos no tempo estudado, reforçando a manutenção da estrutura observada no estado sólido (ANDREW; AJIBADE, 2018; ANNAN *et al.*, 2019; DE OLIVEIRA, Leticia P. *et al.*, 2019).

Tabela 7. Valores de condutividade molar (Λ_M) para os complexos obtidos.

Complexo	Solvente	Λ_M (S cm ² mol ⁻¹)
1 [Pt(5-heptil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	Diclorometano	0,12
2 [Pt(5-nonil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	Diclorometano	0,25
3 [Pt(5-undecil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	Diclorometano	0,17
4 [Pt(5-tridecil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	Diclorometano	0,13
5 [Pt(5-pentadecil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	Diclorometano	0,05
6 [Pt(5-heptil-odzt) ₂ (fen)]	DMF	2,02
7 [Pt(5-nonil-odzt) ₂ (fen)]	DMF	1,51
8 [Pt(5-undecil-odzt) ₂ (fen)]	DMF	0,77
9 [Pt(5-tridecil-odzt) ₂ (fen)]	DMF	1,93
10 [Pt(5-pentadecil-odzt) ₂ (fen)]	DMF	0,49
11 [Pt(5-amino-tdzt) ₂ (fen)]	DMSO	1,46
12 [Pd(5-heptil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	Diclorometano	0,15
13 [Pd(5-nonil-odzt) ₂ (PPh ₃) ₂]	Diclorometano	0,10
14 [Pd(5-heptil-odzt) ₂ (fen)]	Diclorometano	0,24
15 [Pd(5-nonil-odzt) ₂ (fen)]	Diclorometano	0,21
16 [Pd(5-undecil-odzt) ₂ (fen)]	Diclorometano	1,02

Fonte: Dados da Pesquisa.

4.3 Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por *electrospray* (HRESIMS)

Os espectros de massa de complexos de platina são caracterizados por um padrão isotópico contendo os seguintes isótopos cuja abundância isotópica dos núcleos foi colocada entre parênteses: ¹⁹²Pt (0,78%), ¹⁹⁴Pt (32,97%), ¹⁹⁵Pt (33,83%), ¹⁹⁶Pt (25,24%) e

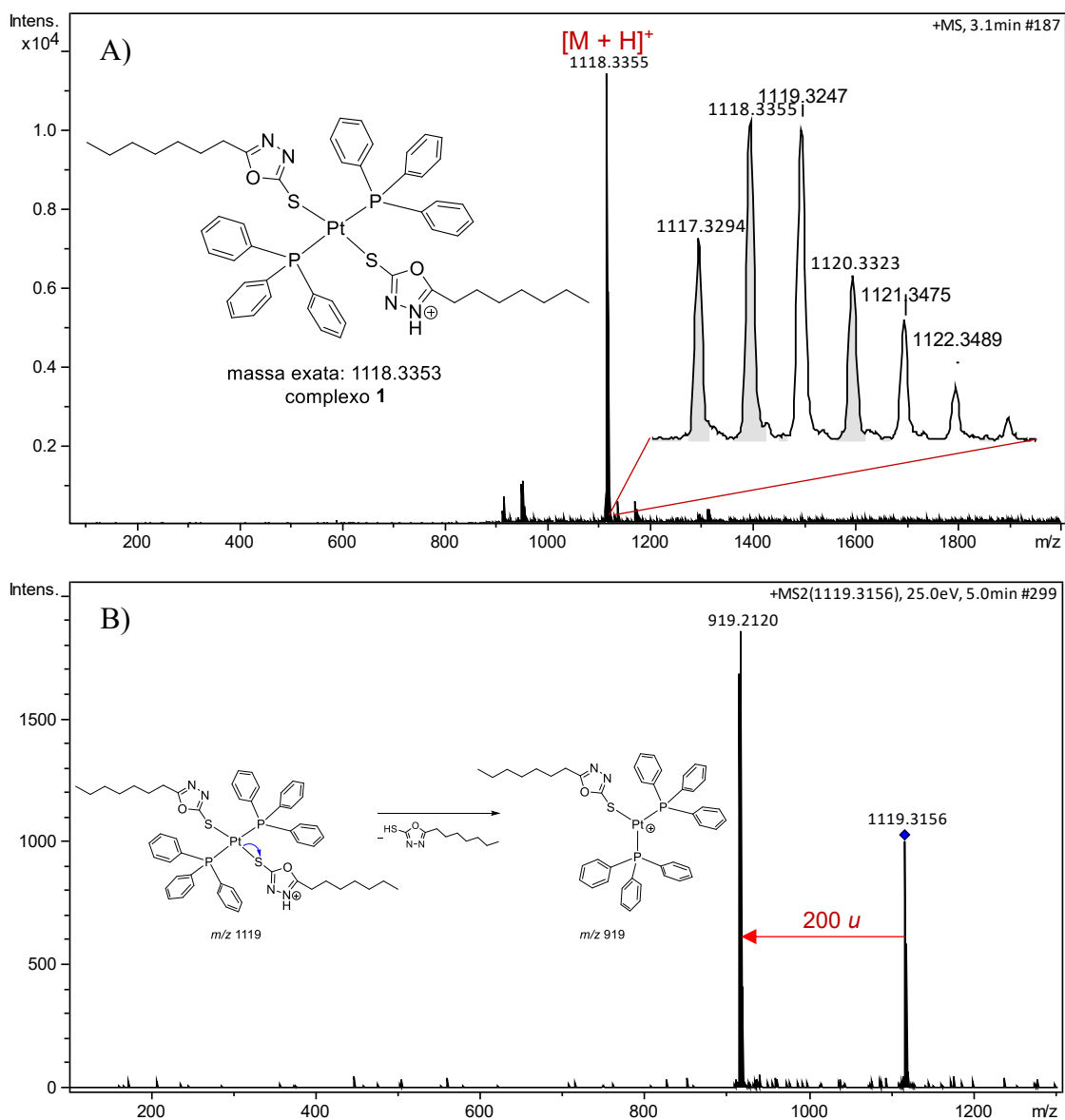
^{198}Pt (7,16%) (DO COUTO ALMEIDA *et al.*, 2014; HOUSECROFT; SHARPE, 2013; VENTURA *et al.*, 2018). Os complexos **1–5** foram submetidos à técnica de espectrometria de massas em alta resolução, utilizando acetonitrila como solvente. Os valores de m/z mais significativos estão listados na Tabela 8 e corroboram com as formulações propostas. No espectro de massa em alta resolução do complexo **1** $[\text{Pt}(\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS})_2(\text{PPh}_3)_2]$, (Figura 36), é possível observar um pico com m/z igual a 1118,3355, que corresponde ao fragmento $[\text{M} + \text{H}]^+$, cujo o valor m/z calculado para a espécie $[\text{Pt}(5\text{-heptil-1,3,4-odzt})_2\text{H}(\text{PPh}_3)_2]^+$ foi 1118,3353 (Δ 0,18 ppm) (Figura 36 A). Por meio do experimento de dissociação induzida por colisão (CID – collision-induced dissociation) (MS/MS), com energia crescente e utilizando N_2 como gás de colisão sob o íon selecionado em m/z 1119 $[\text{M} + 1 + \text{H}]^+$ (um isótopo do íon molecular), foi possível observar um fragmento em m/z 919 $[\text{M} - \text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}]$, que foi correlacionado com a eliminação neutra do ligante (5-heptil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona, com 200 u) (Figura 36 B). No entanto, quando os espectros MS/MS dos complexos **2–5** foram analisados, um padrão de fragmentação diferente foi observado. Em vez de eliminações neutras dos ligantes 5-alkil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona, esses complexos apresentaram uma perda regular de 262 u que foi correlacionada com a eliminação de uma unidade de trifenilfosfina, como observado para o complexo **2** na Figura 37. Os demais espectros encontram-se no **Anexo A**. Fica notório que o aumento no comprimento das cadeias laterais dos grupos alquila lineares ligadas ao carbono C-5 dos ligantes dificulta a eliminação dos ligantes.

Tabela 8. Valores de m/z experimental e calculado para os íons moleculares propostos para os complexos **1–5**, analisados por espectrometria massas em alta resolução.

Complexo	Espécie carregada	m/z experimental	m/z calculado	Erro (ppm)
1	$[\text{M} + \text{H}]^+$	1118,3355	1118,3353	0,18
2	$[\text{M} + \text{H}]^+$	1174,3980	1174,3979	0,09
3	$[\text{M} + \text{H}]^+$	1230,4602	1230,4605	-0,24
4	$[\text{M} + \text{H}]^+$	1286,5200	1286,5231	-2,41
5	$[\text{M} + \text{H}]^+$	1342,5859	1342,5857	0,15

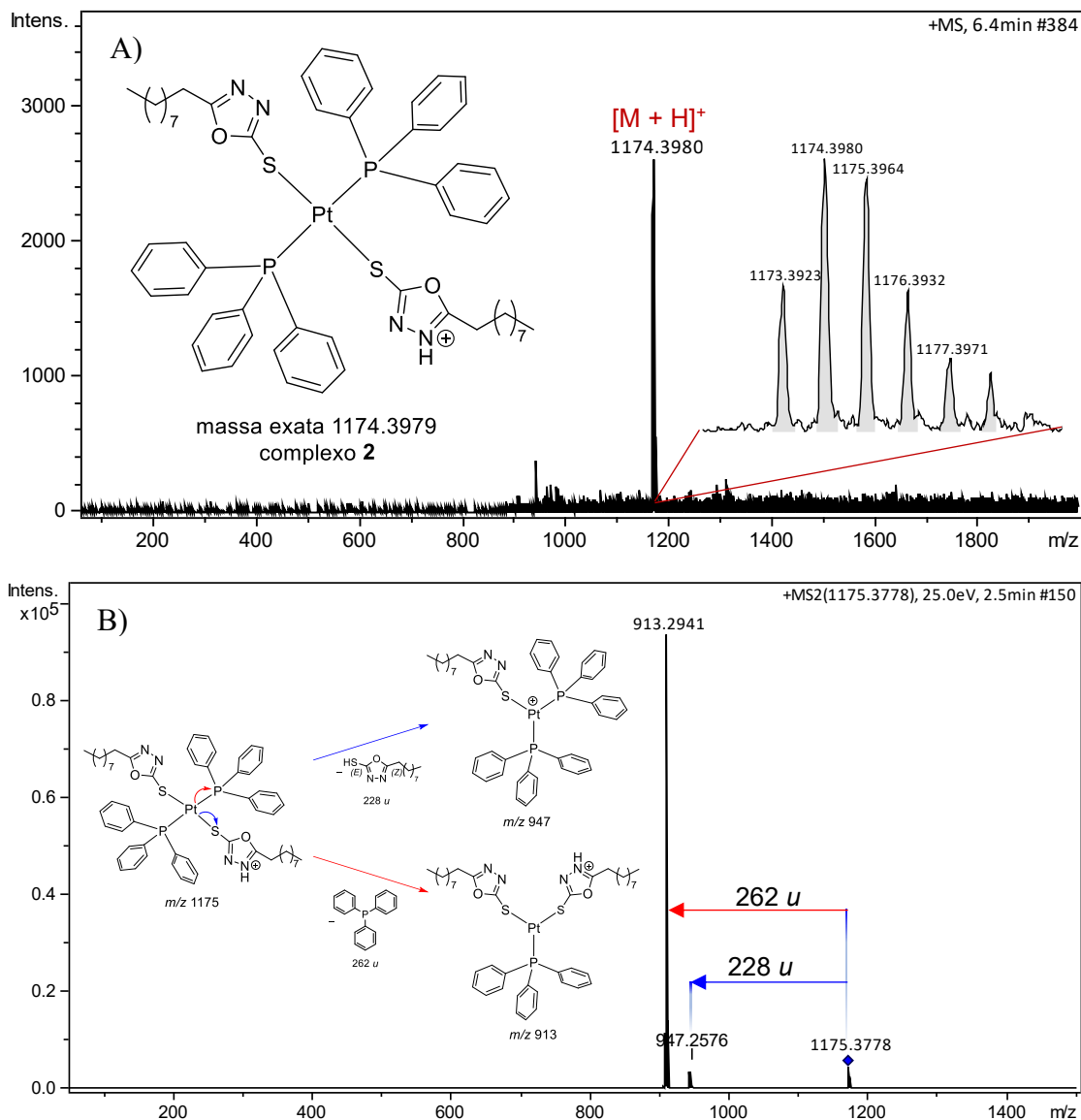
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 36. Espectro de massa ESI (Ionização por *electrospray*) do complexo **1**. (A) (+)-HRESIMS de **1**, m/z 1118,3355 $[M + H]^+$ (calculado para $[Pt(C_9H_{15}N_2OS)_2H(PPh_3)_2]$, 1118,3353, Δ 0,18 ppm) e (B) espectro ESI-MS/MS do íon molecular do isótopo m/z 1119 $[M + 1 + H]$ com um mecanismo de fragmentação proposto.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 37. Espectro de massa ESI (Ionização por *electrospray*) do complexo **2**. (A) (+)-HRESIMS de **2**, m/z 1174,3980 $[M + H]^+$ (calculado para $[Pt(C_{11}H_{19}N_2OS)_2H(PPh_3)_2]$, 1174,3979, Δ 0,09 ppm) e (B) espectro ESI-MS/MS do íon molecular do isótopo m/z 1175 $[M + 1 + H]$ com um mecanismo de fragmentação proposto.



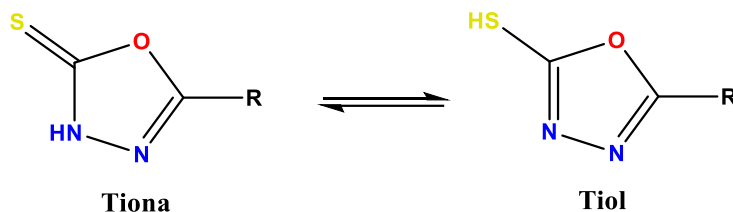
Fonte: Dados da Pesquisa.

4.4 Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Os complexos sintetizados neste trabalho foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho, sendo também realizados os espectros dos ligantes livres para posterior comparação. Os derivados de 1,3,4-oxadiazol-2-tiona podem existir em duas formas tautoméricas, o que lhes permite comportar-se de maneira ambidentada, ou seja, podem coordenar-se através do átomo de enxofre (tiolato) ou pelo nitrogênio (tiona) (Esquema 3),

podendo também em alguns casos, atuar como quelantes ou em ponte através da ligação de ambos os átomos (AL-JIBORI *et al.*, 2012).

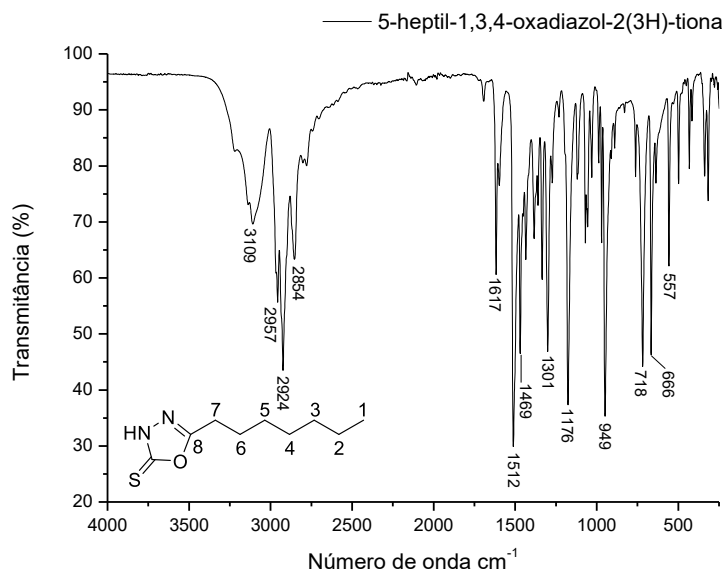
Esquema 3. Estruturas tautoméricas para o ligante 1,3,4-oxadiazol.



Fonte: O autor.

Por meio da análise dos espectros no infravermelho é possível considerar que os ligantes livres no estado sólido encontram-se predominantemente na forma do seu tautômero tiona. Como exemplo, podemos citar o espectro do ligante 5-heptil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona (Figura 38) que apresentou uma banda de absorção na região de 3109 cm^{-1} , característica de estiramento $\nu(\text{N-H})$. Além disso, uma banda associada a deformação axial $\delta(\text{N-H})$ de amidas em 1512 cm^{-1} e bandas características de tioamidas $\nu(\text{C-N}/\delta\text{N-H})$ em 1617 e 1176 cm^{-1} , bem como em 1301 cm^{-1} $\nu(\text{C=S})$ e em 718 cm^{-1} $\delta(\text{C=S})$ reforçam o tautômero tiona. Finalmente, a ausência de uma banda em torno de 2500 cm^{-1} característica de estiramento $\nu(\text{S-H})$, corrobora para a presença deste ligante na forma tiona, (DE ALMEIDA, Angelina Maria *et al.*, 2017b).

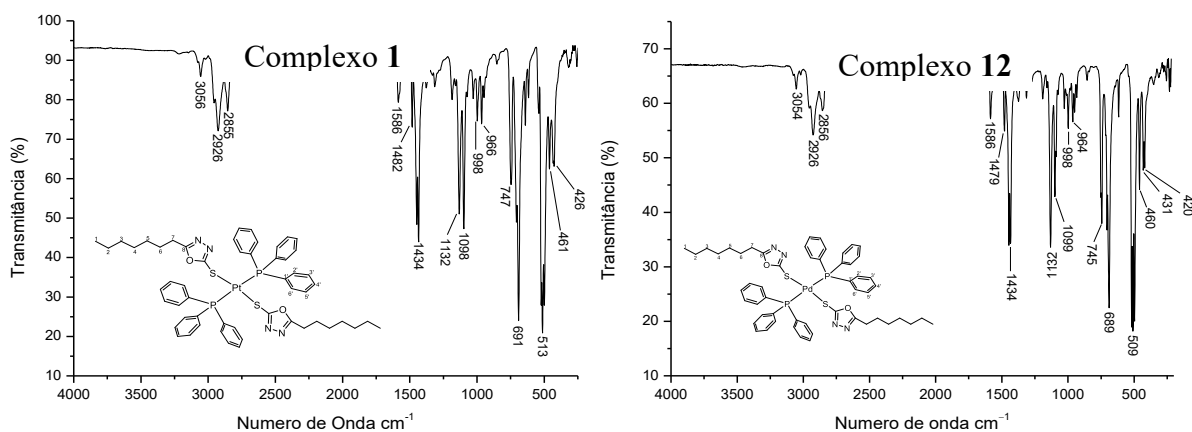
Figura 38. Espectro de absorção na região do infravermelho do ligante 5-heptil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona.



Fonte: Dados da Pesquisa.

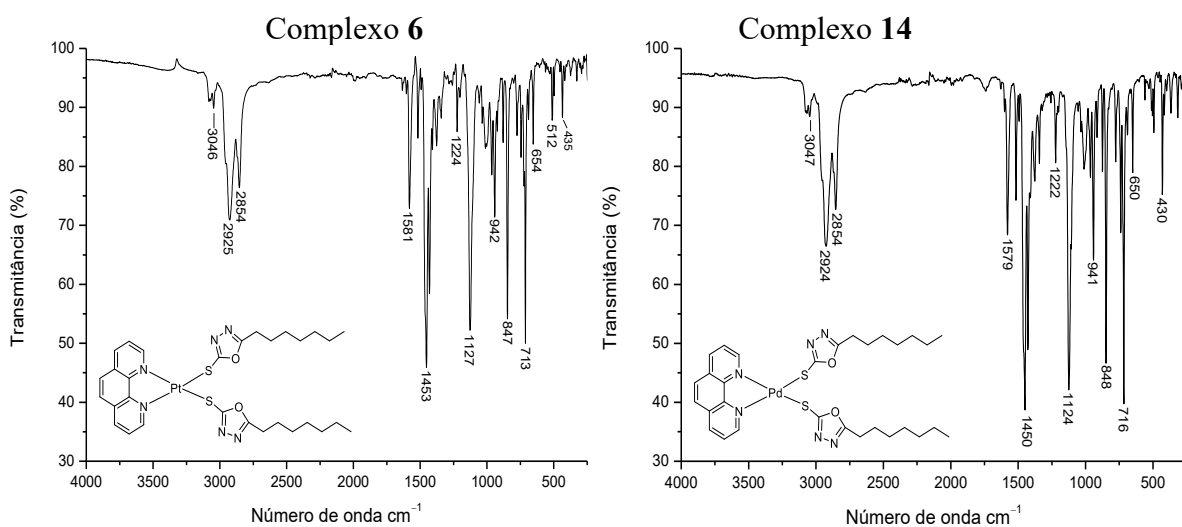
Quanto aos espectros de infravermelho dos compostos metálicos, todos os complexos do tipo $[M(5\text{-alquil-1,3,4-odzt})_2(\text{PPh}_3)_2]$ apresentaram perfil similar de bandas no IV, assim como os complexos do tipo $[M(5\text{-alquil-1,3,4-odzt})_2(\text{fen})]$ (Figura 39 e Figura 40). Portanto, devido às similaridades dos complexos sintetizados, a discussão será realizada para um complexo de cada tipo podendo por analogia ser estendida aos demais (Tabela 9). Todos os espectros estão disponíveis no **Anexo B**.

Figura 39. Espectro de absorção na região do infravermelho dos complexos 1 e 12.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 40. Espectro de absorção na região do infravermelho dos complexos 6 e 14.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Tabela 9. Atribuições dos modos vibracionais no infravermelho para os ligantes derivados de 1,3,4-oxadiazol e seus respectivos complexos.

Atribuições	Composto									
	5-heptil- odztH	1	6	12	14	5-nonil- odztH	2	7	13	15
v(N-H)	3109 _(m-fr)	-	-	-	-	3090 _(m-fr)	-	-	-	-
		3056 _(fr)		3054 _(fr)			3054 _(fr)		3053 _(fr)	
		1132 _(m)		1132 _(m)			1134 _(m)		1132 _(m)	
v(CH _{ar})	-	1098 _(m)	3081 _(fr)	1099 _(m)	3064 _(fr)	-	1098 _(m)	3055 _(fr)	1097 _(m)	3052 _(fr)
		747 _(m)	3046 _(fr)	745 _(m)	3047 _(fr)		746 _(m)	1127 _(f)	744 _(m)	1123 _(f)
		691 _(f)	1127 _(f)	689 _(f)	1124 _(f)		690 _(f)		690 _(f)	
		513 _(f)		509 _(f)			512 _(f)		509 _(f)	
v(CH _{3 ass})	2957 _(m)	2956 _(fr)	-	-	-	2952 _(fr)	2953 _(fr)	-	-	-
	2924 _(f)	2926 _(m-fr)	2925 _(m)	2926 _(m)	2924 _(m)	2919 _(f)	2925 _(m-fr)	2922 _(m-f)	2925 _(fr)	2919 _(m)
v(CH _{2 ass; s})	2854 _(m)	2855 _(m-fr)	2854 _(m)	2856 _(m)	2854 _(m)	2850 _(m)	2854 _(m-fr)	2852 _(m)	2854 _(fr)	2851 _(m)
			1581 _(m)		1579 _(m)			1583 _(m)		1575 _(m)
v(C-N)	1617 _(m)	-	1224 _(fr)	-	1222 _(fr)	1618 _(m)	-	1223 _(fr)	-	1222 _(f)
	1512 _(f)					1504 _(f)				
δ(N-H)	1176 _(f)	-	-	-	-	1170 _(f)	-	-	-	-
v(C=N)	1469 _(m)	1448 _(m)	1453 _(f)	1447 _(m)	1450 _(f)	1470 _(m)	1449 _(m)	1455 _(f)	1447 _(m)	1448 _(m)
v(C=C) _{arom}	-	1434 _(m)	1431 _(m)	1434 _(m)	1428 _(m)	-	1435 _(m)	1430 _(m)	1434 _(m)	1427 _(m)

$\nu(\text{C}=\text{S})$	1301 _(m)	-	-	-	-	1306 _(m)	-	-	-	-
$\nu(\text{N}-\text{N})$	949 _(f)	998 _(fr) 966 _(fr)	942 _(fr)	998 _(fr) 966 _(fr)	941 _(fr)	949 _(f)	998 _(fr) 964 _(fr)	943 _(m-fr)	998 _(fr) 964 _(fr)	944 _(fr)
$\delta(\text{C}=\text{S})$	718 _(f)					718 _(f)				
$\nu(\text{Pt}-\text{N})$	-	-	512 _(fr)	-	-	-	-	511 _(fr)	-	-
$\nu(\text{Pt}-\text{P})$	-	461 _(fr)	-	-	-	-	463 _(m-fr)	-	-	-
$\nu(\text{Pt}-\text{S})$	-	426 _(fr)	435 _(fr)	-	-	-	423 _(m-fr)	435 _(fr)	-	-
$\nu(\text{Pd}-\text{N})$	-	-	-	-	493 _(f)	-	-	-	-	492 _(fr)
$\nu(\text{Pd}-\text{P})$	-	-	-	460 _(fr)	-	-	-	-	459 _(fr)	-
$\nu(\text{Pd}-\text{S})$	-	-	-	420 _(fr)	430 _(f)	-	-	-	421 _(fr)	431 _(fr)

Continuação da Tabela 9

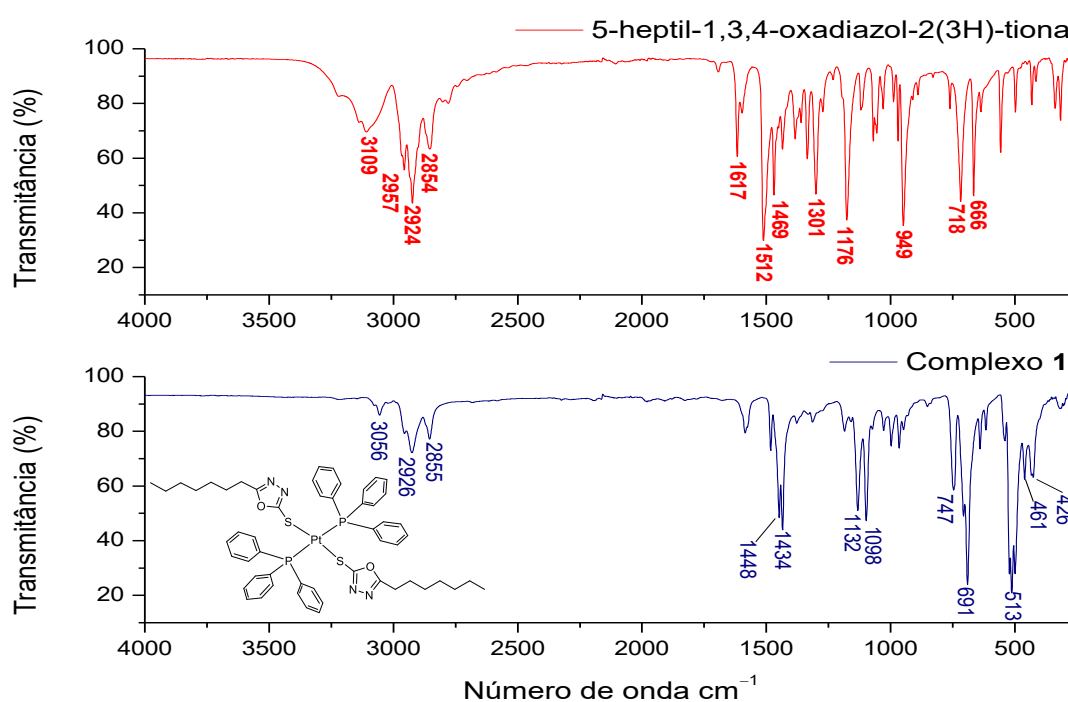
Composto										
Atribuições	5-undecil- odztH	3	8	16	5-tridecil- odztH	4	9	5- pentadecil -odztH	5	10
v(N-H)	3107 _(m-fr)	-	-	-	3191 _(m-fr)	-	-	3199 _(m-fr)	-	-
		3056 _(fr)				3055 _(fr)			3055 _(fr)	
		1131 _(m)				1134 _(m)			1133 _(m)	
v(CH _{ar})	-	1098 _(m)	3055 _(fr)	3052 _(fr)	-	1098 _(m)	3056 _(fr)	-	1098 _(m)	3056 _(fr)
		744 _(m)	1124 _(m)	1122 _(m)		746 _(m)	1125 _(f)		745 _(m)	1125 _(m)
		691 _(f)				690 _(f)			691 _(f)	
		512 _(f)				513 _(f)			512 _(f)	
v(CH _{3 ass})	2952 _(fr)	-	-	-	2956 _(fr)	-	-	2956 _(fr)	-	-
v(CH _{2 ass; s})	2918 _(f)	2923 _(fr)	2918 _(m)	2918 _(f)	2920 _(fr)	2923 _(f)	2918 _(f)	2919 _(m)	2921 _(f)	2918 _(f)
	2850 _(m-f)	2853 _(fr)	2850 _(m)	2850 _(m)	2850 _(fr)	2853 _(m-f)	2850 _(m)	2849 _(m-fr)	2852 _(m)	2850 _(m)
v(C-N)	1620 _(m)	-	1579 _(m)	1575 _(m)	1611 _(m)	-	1578 _(m)	1611 _(m)	-	1579 _(m)
			1221 _(fr)	1222 _(fr)			1221 _(fr)			1222 _(fr)
δ(N-H)	1514 _(f)	-	-	-	1481 _(f)	-	-	1483 _(f)	-	-
	1176 _(f)				1160 _(f)			1161 _(f)		
v(C=N)	1470 _(f)	Não observado	1455 _(m)	1447 _(m)	1468 _(f)	1435 _(m)	1455 _(f)	1468 _(f)	1435 _(f)	1456 _(f)

$\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{arom}}$	-	1435 _(m)	1428 _(m)	1427 _(m)	1428 _(m)	-	1435 _(m)	1430 _(m)	1434 _(m)	1427 _(m)
$\nu(\text{C}=\text{S})$	1309 _(m)	-	-	-	1388 _(m)	-	-	1387 _(m-fr)	-	-
$\nu(\text{N}-\text{N})$	947 _(f)	998 _(fr) 965 _(fr)	945 _(fr)	944 _(fr)	947 _(f)	999 _(fr) 964 _(fr)	945 _(fr)	947 _(f)	999 _(fr) 965 _(fr)	945 _(fr)
$\delta(\text{C}=\text{S})$	717 _(f)				721 _(f)			720 _(f)		
$\nu(\text{Pt}-\text{N})$	-	-	513 _(fr)	-	-	-	513 _(fr)	-	-	512 _(fr)
$\nu(\text{Pt}-\text{P})$	-	462 _(m-fr)	-	-	-	462 _(fr)	-	-	462 _(fr)	-
$\nu(\text{Pt}-\text{S})$	-	425 _(m-fr)	436 _(fr)	-	-	424 _(fr)	435 _(fr)	-	424 _(fr)	435 _(fr)
$\nu(\text{Pd}-\text{N})$	-	-	-	492 _(fr)	-	-	-	-	-	-
$\nu(\text{Pd}-\text{P})$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$\nu(\text{Pd}-\text{S})$	-	-	-	430 _(fr)	-	-	-	-	-	-

Fonte: Dados da Pesquisa.

Analisando-se o espectro no infravermelho do complexo **1** (Figura 41), como exemplo, notam-se bandas referentes as vibrações do grupo trifenilfosfina (PPh₃), cuja banda em 3056 é característica do estiramento (C–H), enquanto as bandas em 1132, 1098, 747, 691 e 513 cm⁻¹ são características de deformação (C–H). Verificam-se também bandas na região de 2926 e 2855 cm⁻¹ atribuídas ao ν (C–H) assimétrico e simétrico, respectivamente associadas ao ligante 5-hetpil-odzt. Uma banda em 1469 cm⁻¹ que foi atribuída ao estiramento (C=N) no ligante livre, apareceu em 1448 cm⁻¹ no complexo (DE ALMEIDA, Angelina Maria *et al.*, 2017b; PÉREZ *et al.*, 2019). Os espectros de infravermelho do complexo também indicam que o ligante se coordenou ao metal na forma tiolato, devido à ausência da banda ν (N–H) em 3109 cm⁻¹, bem como das bandas em 1512 cm⁻¹ atribuída a δ (N–H). Também foi observada a ausência das bandas tioamidas ν (C–N/ δ N–H) em 1617 e 1176 cm⁻¹, ν (C=S) em 1301 cm⁻¹ e δ (C=S) em 718 cm⁻¹ presentes no ligante livre. Todas essas observações confirmam a coordenação do ligante ao centro metálico na forma tiolato (AL-OMARY *et al.*, 2015; CHAVES *et al.*, 2014, 2017). Por fim, duas novas absorções em torno de 460 e 425 cm⁻¹ podem ser atribuídas a ν Pt–P e ν Pt–S, respectivamente (ISMAIL *et al.*, 2020; PÉREZ *et al.*, 2019; SHABANA *et al.*, 2018).

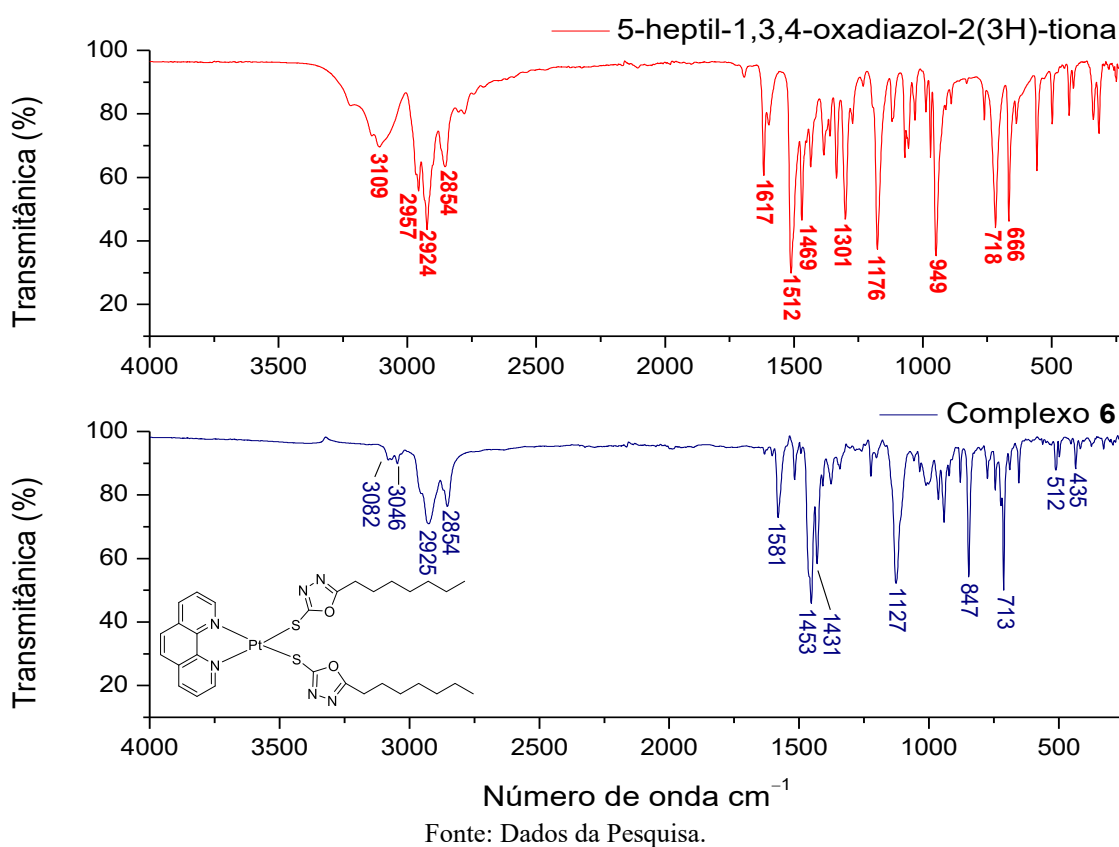
Figura 41. Espectros de absorção na região do infravermelho do ligante 5-heptil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona e do complexo **1**.



Fonte: Dados da Pesquisa.

No espectro de infravermelho do complexo **6** (Figura 42), bandas em 3082 e 3046 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento (C–H) de anel aromático e as bandas em 1581 e 1224 cm^{-1} são atribuídas ao $\nu(\text{C}=\text{N})$. Por sua vez, bandas em 1453 e 1431 cm^{-1} se referem aos estiramentos $\nu(\text{C}=\text{N})$ e $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{arom}}$, respectivamente (KOTZÉ *et al.*, 2009). De modo análogo ao complexo **1**, pode-se constatar que o ligante coordena-se ao metal via átomo de enxofre (tiol), pois as bandas associadas aos estiramentos N–H e ao grupo tioamidas, presentes no ligante livre, não foram observadas no complexo **6**.

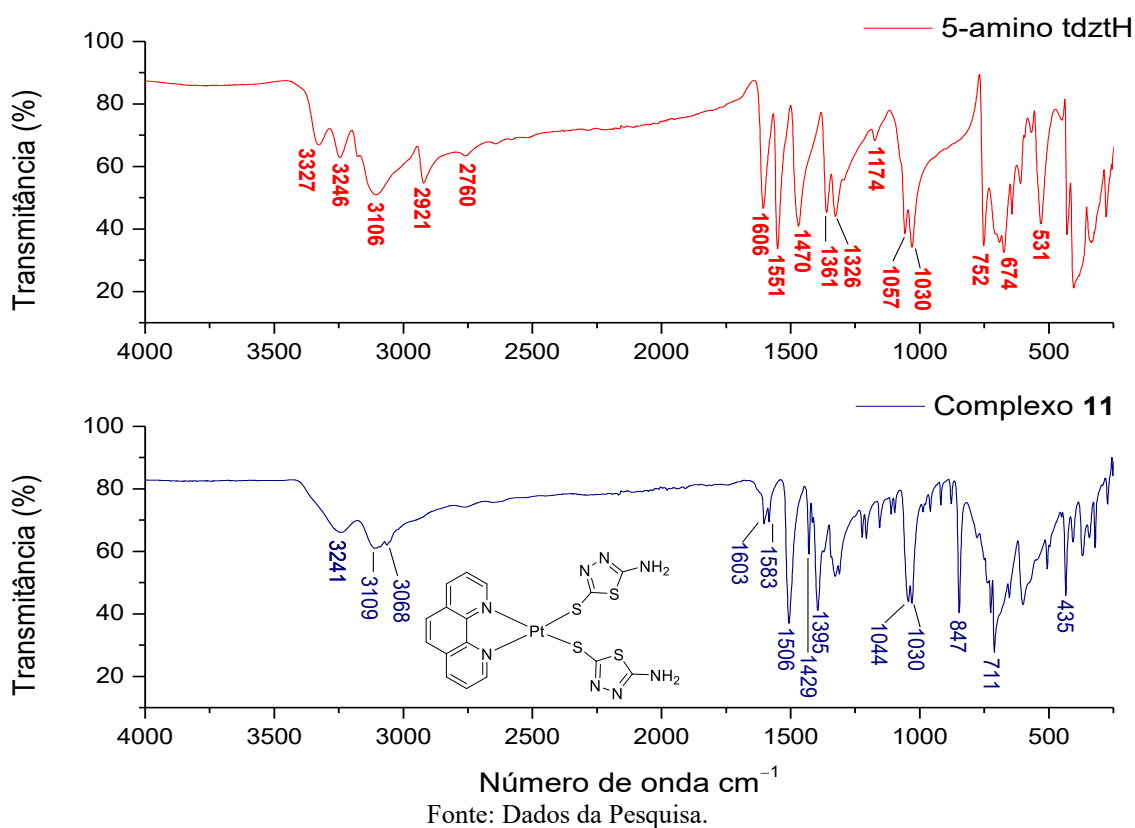
Figura 42. Espectros de absorção na região do infravermelho do ligante 5-heptil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona e do complexo **6**.



Através da análise dos espectros no infravermelho do ligante 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol e de seu respectivo complexo **11** (Figura 43), foi observado no espectro do ligante livre bandas características do tautômero tiona atribuídas aos estiramentos assimétricos e simétricos do grupo (N–H) em 3106 e 2921 cm^{-1} , respectivamente. Essas bandas aparecem em baixa frequência devido à interação intramolecular (ligação de hidrogênio) $\text{N}(3)\text{H}\cdots\text{S}$ (exocíclico), bem como, uma banda muito fraca referente ao estiramento (S–H) em 2760 cm^{-1} , indicando que no estado sólido o ligante também apresenta a forma tautomérica tiol. No ligante

observou-se ainda bandas em 3327 e 3246 cm^{-1} atribuídas ao estiramento $\nu(\text{NH}_2)$ assimétrico e simétrico, respectivamente. Bandas características de tioamidas em 1606, 1361, 1174 cm^{-1} também foram observadas no ligante livre. Contudo, estas bandas não aparecem no complexo, provavelmente por causa da desprotonação no grupo N–H do anel tiadiazol que diminui a contribuição da banda referente a $\delta(\text{N–H})$ nas bandas de tioamidas. Essa observação está relacionada à coordenação do ligante ao metal via átomo de enxofre na forma tiolato (NATH *et al.*, 2006).

Figura 43. Espectro na região do infravermelho do ligante 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiona e do complexo **11**.



A observação de que os ligantes tenham se coordenado aos íons metálicos via átomo de enxofre está de acordo com o conceito de ácidos e bases de Pearson, em que os metais de transição com baixo estado de oxidação, grande raio atômico, baixa carga nuclear efetiva e alta polarizabilidade como a platina(II), são classificados como ácidos macios que preferem coordenar-se a átomos macios, como enxofre e iodo, como exemplos, ao invés de átomos duros como o oxigênio. Portanto, a coordenação ao enxofre, é preferida, já que ele é classificado como base macia por ser mais polarizável (PEARSON, 1963).

4.5 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

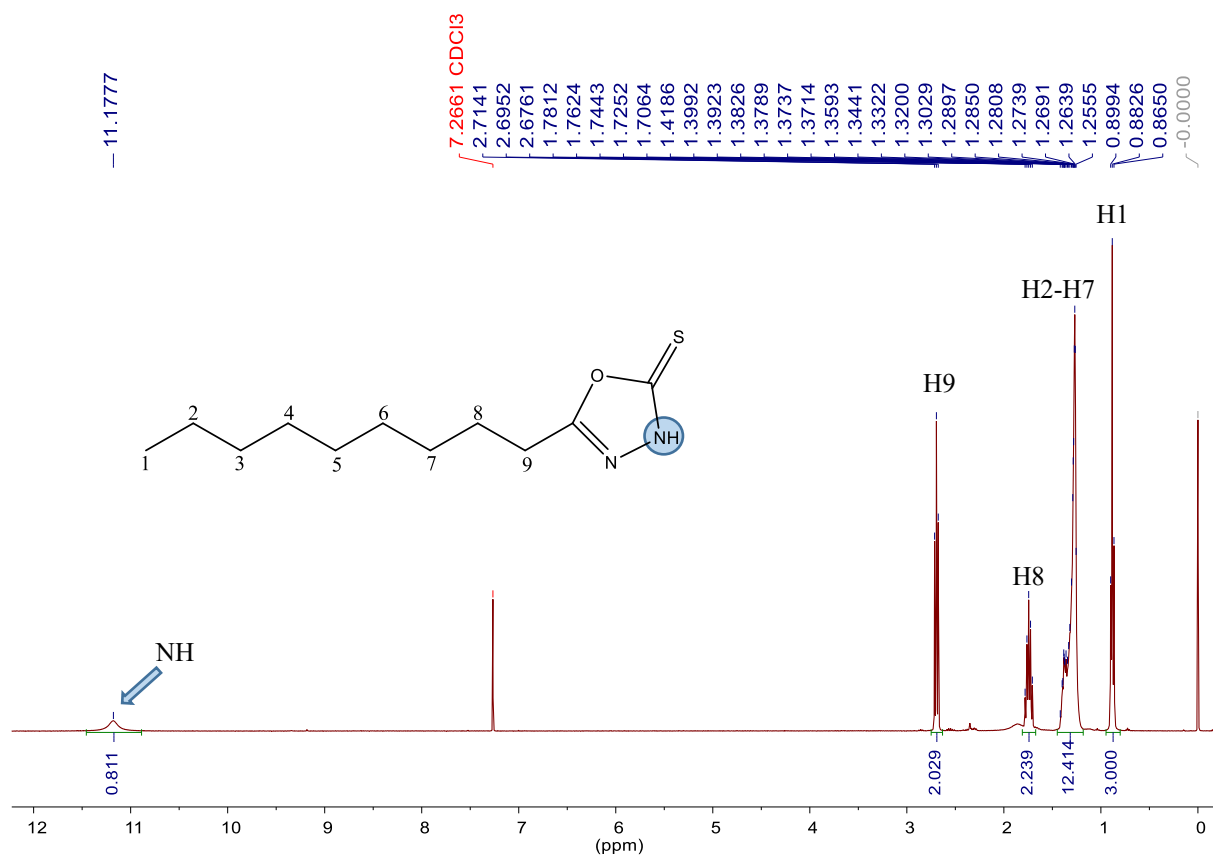
Todos os complexos foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. Contudo os complexos **1** a **10** foram caracterizados por RMN $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$, já os complexos **1–5**, **12** e **13** também tiveram os núcleos de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ analisados, conforme descrito na seção experimental. Todos os espectros foram obtidos em CDCl_3 , exceto os espectros para o complexo **11** que foram obtidos em $\text{DMSO-}d_6$. Os espectros de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para os complexos do tipo $[\text{M}(5\text{-alquil-1,3,4-odzt})_2(\text{PPh}_3)_2]$ apresentaram o mesmo perfil, assim como os complexos do tipo $[\text{M}(5\text{-alquil-1,3,4-odzt})_2(\text{fen})]$ ($\text{M} = \text{Pt}, \text{Pd}$), cuja diferença entre eles, se deve aos sinais referentes aos ligantes trifenilfosfina e 1,10-fenantrolina.

4.5.1 RMN de ^1H

Os espectros de RMN de ^1H dos derivados de 5-alquil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona apresentaram sinais característicos de alcanos na região entre δ 0,8–2,7 ppm, bem como a presença de um singlete largo referente ao hidrogênio NH do anel 1,3,4-oxadiazol em torno de δ 11,0 ppm, o que evidencia a forma tiona para os ligantes livres em solução (DE ALMEIDA, Angelina Maria *et al.*, 2017b). Como exemplo, tem-se o espectro de RMN de ^1H do ligante 5-nonil-odztH apresentado na Figura 44. Os espectros dos outros ligantes encontram-se no **Anexo C**.

Comparando-se o espectro do ligante 5-nonil-odztH com os respectivos espectros dos complexos **2** e **7** (Figura 45), percebe-se que não houve mudança significativa no deslocamento químico dos hidrogênios do grupo alquila. No entanto, é possível verificar a formação dos complexos **2** e **7** devido à ausência do sinal atribuído ao hidrogênio NH, que apareceu no ligante livre, bem como a presença de dois multipletos em δ 7,28–7,35 ppm e δ 7,69–7,84 ppm referentes aos hidrogênios dos grupos trifenilfosfina no complexo **2** (CHAVES *et al.*, 2017). Enquanto que no complexo **7** foram observados sinais localizados em δ 7,80; 7,98; 8,74 e 9,68 ppm que são atribuídos aos hidrogênios da fenantrolina (KOTZÉ *et al.*, 2009; PAGES *et al.*, 2018). A discussão apresentada para os complexos **2** e **7** estende-se aos demais complexos com os ligantes derivados 5-alquil-odztH, (Tabela 10 e Tabela 11), como pode ser visto na Figura 46 para os complexos **13** e **15**. Os demais espectros encontram-se no **Anexo C**.

Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) para o ligante 5-nonil-odztH.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Tabela 10. Deslocamentos químicos (δ) em ppm (integral, multiplicidade e constante de acoplamento) no RMN de ^1H para os complexos do tipo $[\text{M}(\text{L})_2(\text{PPh}_3)_2]$ e seus respectivos ligantes.

Compostos	H1 (δ , ppm) Mult	<i>J</i> (Hz)	H2 – H ^a (δ , ppm) Mult	H ^b (δ , ppm) Mult	<i>J</i> (Hz)	H ^c	<i>J</i> (Hz)	H2'-6' (δ , ppm) Mult	H2'-6' (δ , ppm) Mult	NH (δ , ppm) Mult
5-heptil- odztH	0,89 3H t	6,0	1,26–1,42 8H M	1,74 2H quint	7,0	2,69 2H t	8,0	-	-	11,27 1H sl
1	0,87 6H t	6,6	1,25–1,31 16H m	1,49 4H quint	7,3	2,30 4H t	7,6	7,28–7,37 18H m	7,69–7,83 12H m	-
12	0,87 6H t	6,8	1,22–1,29 16H m	1,48 4H quint	7,2	2,28 4H t	7,8	7,28–7,41 20H m	7,71–7,81 10H m	-
5-nonil- odztH	0,88 3H t	6,0	1,26–1,42 12H m	1,74 2H quint	7,0	2,70 2H t	6,0	-	-	11,18 1H sl
2	0,88 6H t	6,8	1,22–1,31 24H m	1,49 4H quint	7,2	2,30 4H t	7,6	7,28–7,35 18H m	7,69–7,84 12 H m	-
13	0,88 6H t	6,8	1,24–1,31 24H m	1,47 4H quint	7,2	2,28 4H t	7,8	7,28–7,41 20H m	7,71–7,81 10H m	-
5-undecil- odztH	0,88 3H t	8,0	1,23–1,42 16H m	1,74 2H quint	7,0	2,69 2H t	6,0	-	-	11,08 1H sl
3	0,88 6H t	6,6	1,25–1,31 32H	1,48 4H quint	7,2	2,29 4H t	7,8	7,28–7,37 18H	7,79–7,85 12 H	-

			m					m	m	
5-tridecil- odztH	0,88 3H t	8,0	1,26–1,42 20 m	1,74 2H quint	7,0	2,69 2H t	8,0	-	-	10,98 1H sl
4	0,88 6H t	6,6	1,24–1,31 40H m	1,48 4H quint	6,9	2,29 4H t	7,8	7,31–7,37 18H m	7,78 – 7,83 12H m	-
5- pentadecil- odztH	0,88 3H t	6,9	1,26–1,40 20 m	1,74 2H quint	8,0	2,69 2H t	8,0	-	-	11,01 1H sl
5	0,88 6H t	6,6	1,25–1,32 48H m	1,48 4H t	7,4	2,29 4H t	7,6	7,29–7,33 18H m	7,78–7,83 12H m	

^a H5, H7, H9, H11 e H13; ^b H6, H8, H10, H12 e H14; ^c H7, H9, H11, H13 e H15

Fonte: Dados da Pesquisa.

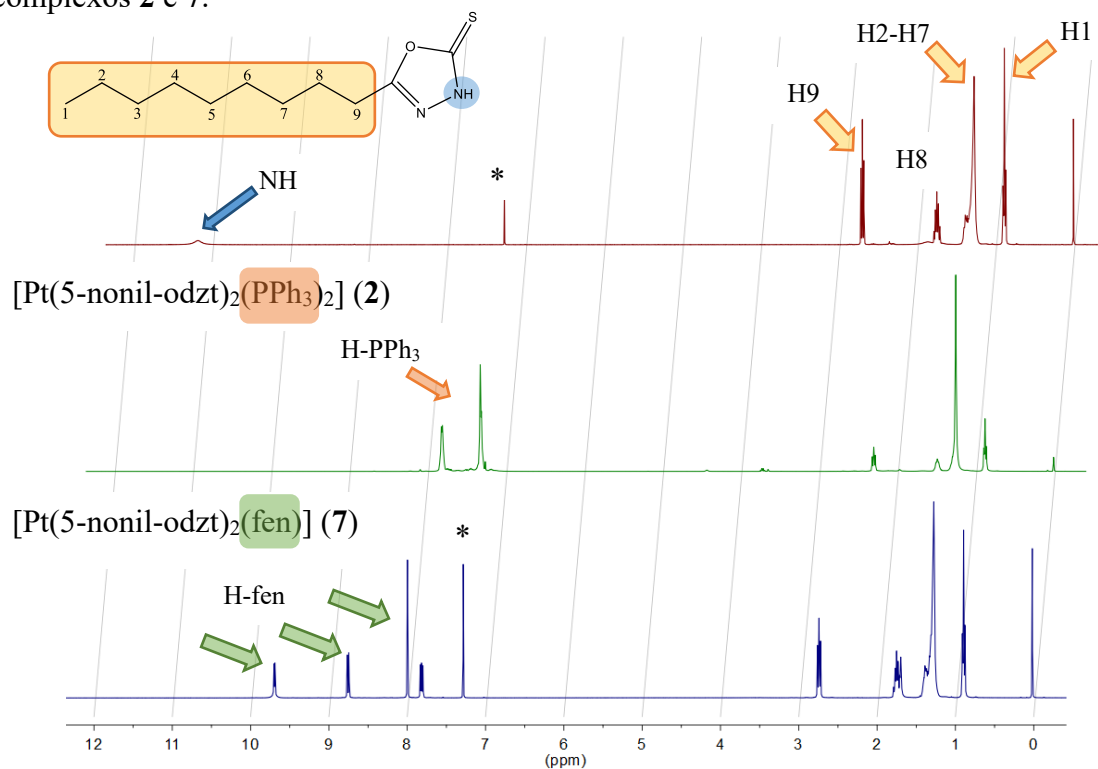
Tabela 11. Deslocamentos químicos (δ) em ppm (integral, multiplicidade e constante de acoplamento) no RMN de ^1H para os complexos do tipo $[\text{M}(\text{L})_2(\text{fen})]$.

Com posto	H1 (δ , ppm) Mult	$J(\text{Hz})$	H2 – H ^a (δ , ppm) Mult	H ^b (δ , ppm) Mult	$J(\text{Hz})$	H ^c (δ , ppm) Mult	$J(\text{Hz})$	H3', H8' (δ , ppm) Mult	$^3J_{(\text{H,H})}$ $^4J_{(\text{H,H})}$ (Hz)	H5', H6' (δ , ppm) Mult	H4', H7' (δ , ppm) Mult	$^3J_{(\text{H,H})}$ $^4J_{(\text{H,H})}$ (Hz)	H2', H9' (δ , ppm) Mult	$^3J_{(\text{H,H})}$ $^4J_{(\text{H,H})}$ (Hz)
6	0,87 6H t	6,8	1,24–1,39 16H m	1,73 4H quint	7,5	2,72 4H t	7,8	7,82 2H dd	8,2 5,4	7,99 2H s	8,73 2H dd	8,0 1,0	9,71 2H dd	5,2 1,2
14	0,87 6H t	6,8	1,20–1,40 16H m	1,73 4H quint	7,5	2,72 4H t	7,6	7,79 2H dd	8,4 5,2	8,00 2H s	8,63 2H d	8,0	9,40 d	4,8
7	0,88 6H t	6,8	1,26–1,43 24H m	1,73 4H quint	7,6	2,72 4H t	7,6	7,80 2H dd	8,4 5,4	7,98 2H s	8,74 2H dd	8,0 1,2	9,68 dd	5,2 1,0
15	0,87 6H t	6,8	1,25–1,40 24H m	1,72 4H quint	7,5	2,71 4H t	7,6	7,83 2H dd	8,0 5,2	8,02 2H s	8,61 2H dd	8,0 1,6	9,48 dd	5,2 1,2
8	0,88 6H t	6,8	1,26–1,39 32H m	1,75 4H quint	7,5	2,74 4H t	7,8	7,70 2H dd	8,4 5,4	7,86 2H s	8,76 2H d	8,0	9,44 d	4,4
16	0,88 6H t	6,6	1,25–1,38 32H m	1,73 4H quint	7,5	2,72 4H t	7,6	7,80 2H dd	8,0 5,2	8,01 2H s	8,62 2H d	8,0	9,41 d	4,8
9	0,88 6H t	6,8	1,26–1,38 40H m	1,75 4H quint	7,4	2,73 4H t	7,6	7,72 2H dd	8,4 5,2	7,90 2H s	8,76 2H d	8,0	9,50 d	5,2
10	0,88 6H t	6,8	1,25–1,39 48H m	1,74 4H quint	7,6	2,72 4H t	7,8	7,78 2H dd	8,4 5,2	7,96 2H s	8,73 2H dd	8,4 1,2	9,66 dd	5,2 1,2

^a H5, H7, H9, H11 e H13; ^b H6, H8, H10, H12 e H14; ^c H7, H9, H11, H13 e H15

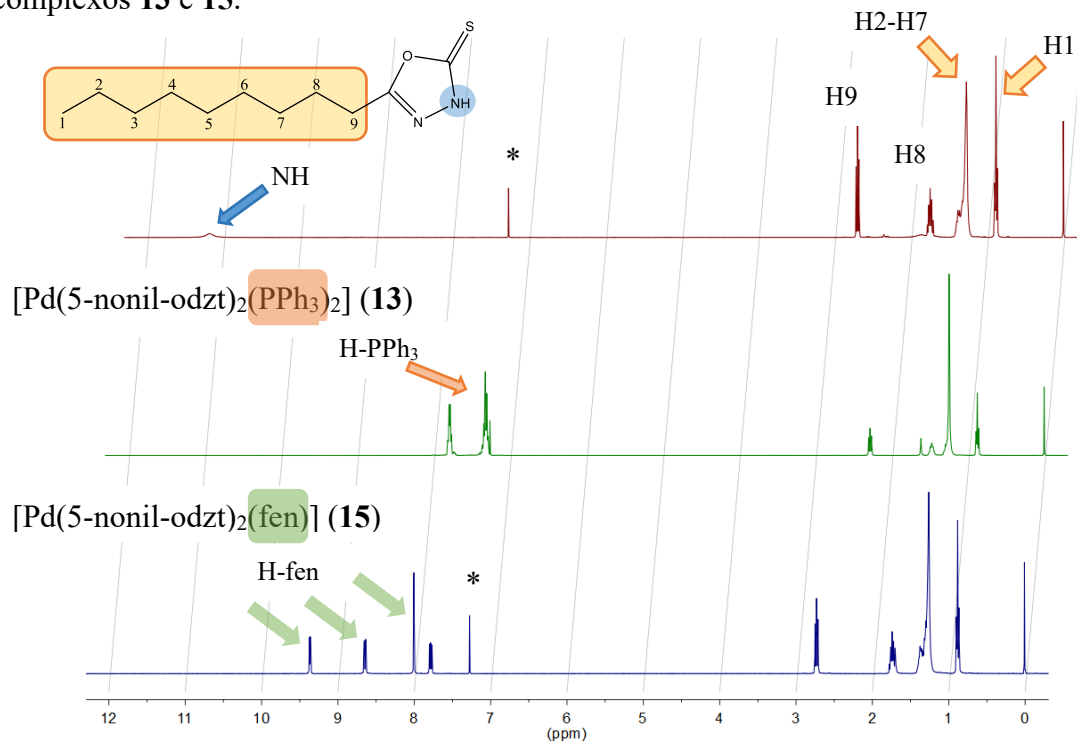
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 45. RMN de ^1H (CDCl_3^* , 400 MHz) comparativo entre o ligante 5-nonil-odztH e os complexos **2** e **7**.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 46. RMN de ^1H (CDCl_3^* , 400 MHz) comparativo entre o ligante 5-nonil-odztH e os complexos **13** e **15**.



Fonte: Dados da Pesquisa.

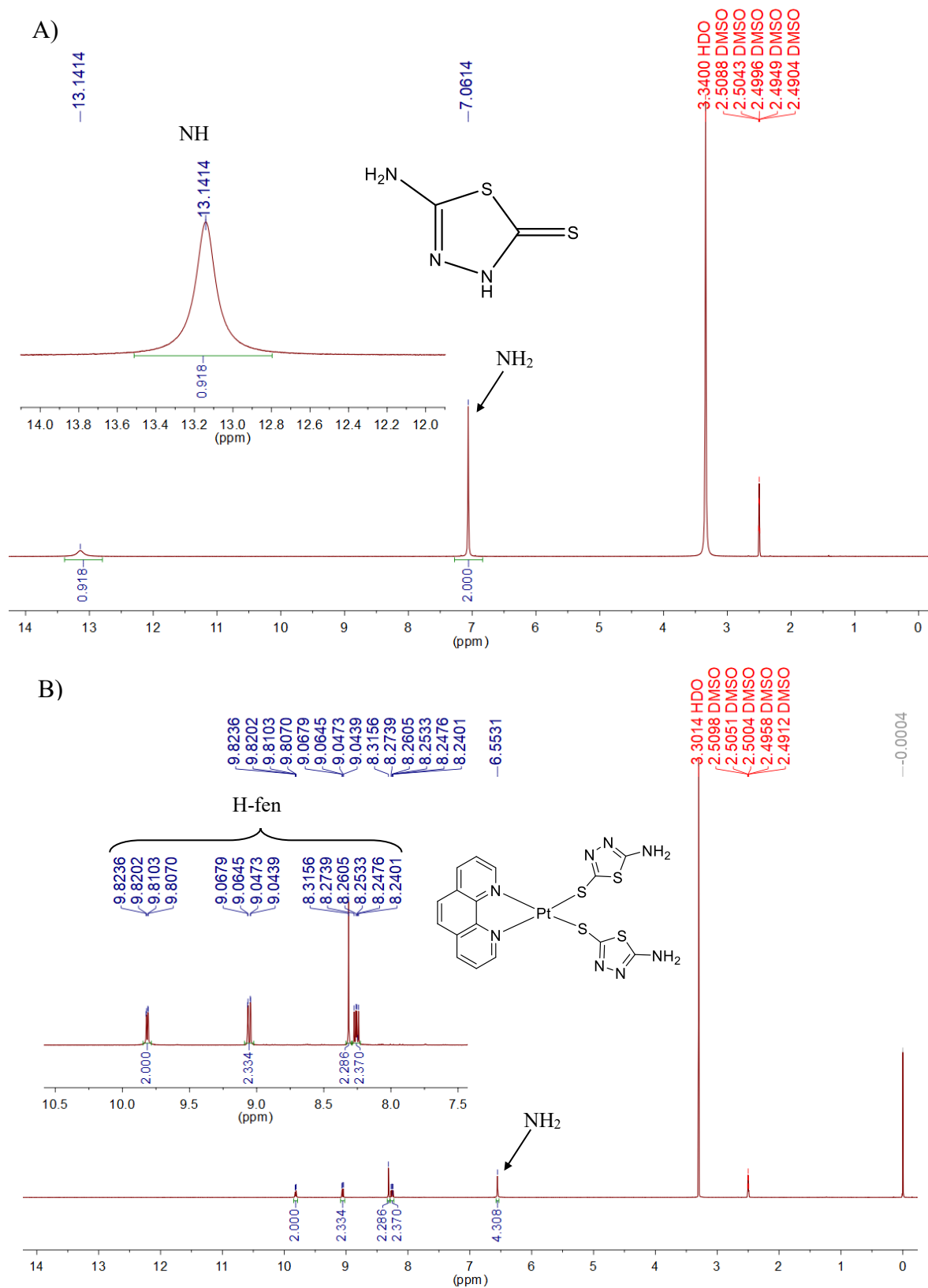
Ao se analisar o espectro de RMN de ^1H do ligante livre 5-amino-1,3,4-tiaziazol-2-tiol, percebe-se que o mesmo encontra-se na forma tiona em solução de DMSO- d_6 , uma vez que um singlete largo em δ 13,14 ppm foi atribuído ao hidrogênio NH do anel 1,3,4-tiadiazol (Figura 47 A) (NATH *et al.*, 2006). Comparando-se os espectros de RMN de ^1H do ligante livre e do complexo **11** (Tabela 12) e (Figura 47), percebe-se pelas integrais referentes ao hidrogênio do grupo NH_2 a presença de dois ligantes coordenados ao íon metálico via átomo de enxofre (S^-), com consequente desprotonação do grupo NH, uma vez que no espectro do complexo, o sinal referente ao hidrogênio NH não foi observado. Também é possível observar um deslocamento significativo dos hidrogênios NH_2 para campo alto, uma vez que no ligante livre o sinal atribuído aos hidrogênios NH_2 apareceu em δ 7,06 ppm e no complexo em δ 6,55 ppm. Tal deslocamento pode ser justificado devido a ligação Pt-S provocando uma redução na intensidade da ligação de hidrogênio $\text{NH}\cdots\text{S}$ (exocíclico) (NATH *et al.*, 2006). Os sinais dos hidrogênios da fenantrolina que completam a esfera de coordenação encontram-se entre 8 e 10 ppm.

Tabela 12. Deslocamentos químicos (δ) em ppm (integral, multiplicidade e constante de acoplamento) no RMN de ^1H para o complexo **11** e seu respectivo ligante.

	Composto	
	5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol	11
NH_2 (δ , ppm)	7,06 2H	6,55 4H
Mult	s	s
H3', H8' (δ , ppm)		8,26 2H
Mult	-	dd
$^3J_{(H,H)}$; $^4J_{(H,H)}$ (Hz)		8,0; 5,4
H5', H6' (δ , ppm)		8,32
Mult	-	s
H4', H7' (δ , ppm)		9,06 2H
Mult	-	8,4; 1,4
$^3J_{(H,H)}$; $^4J_{(H,H)}$ (Hz)		
H2', H9' (δ , ppm)		9,82 2H
Mult	-	5,2; 1,4
$^3J_{(H,H)}$; $^4J_{(H,H)}$ (Hz)		
NH	13,14	-
	sl	

Fonte: Dados da Pesquisa.

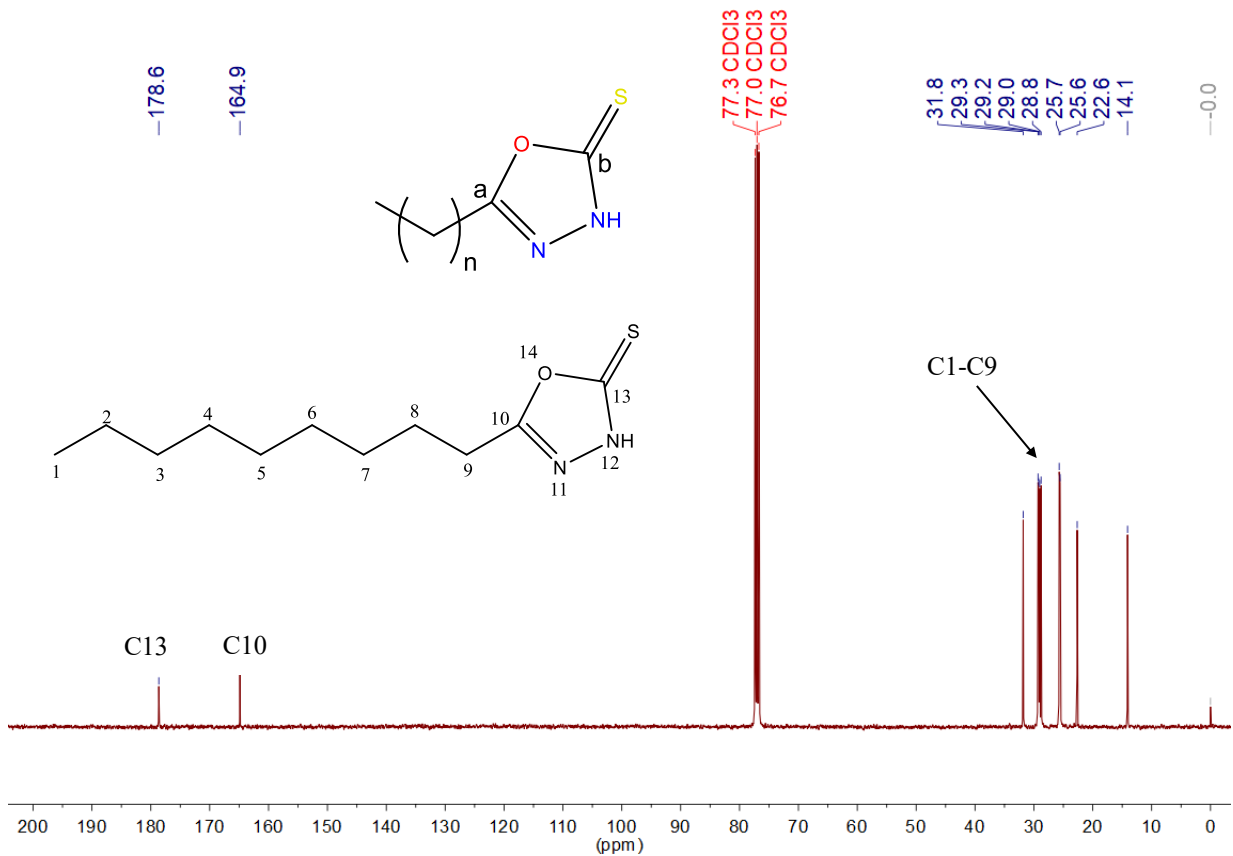
Figura 47. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) comparativo entre o ligante 5-amino-tdztH (A) e o complexo **11** (B).



4.5.2 RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

Os espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos derivados de 5-alkil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona apresentaram sinais característicos de alcanos alifáticos na região entre δ 14,0–32,0 ppm. O anel 1,3,4-oxadiazol-2-tiona possui dois átomos de carbonos, um ligado ao átomo de enxofre (carbono b) e outro ligado ao substituinte alquila (carbono a), como representado de forma geral na Figura 48. Para o ligante 5-nonil-odztH, o carbono (a) C10 encontra-se em δ 164,9 ppm e o carbono (b) C13 em δ 178,6 ppm. O carbono C13 no ligante encontra-se menos blindado em relação ao carbono C10 do anel oxadiazólico, o que pode ser justificado pela presença da dupla ligação entre o átomo de enxofre e o átomo de carbono C13. A Figura 48 ilustra o espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o ligante 5-nonil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona. Os espectros dos outros ligantes encontram-se no **Anexo C**.

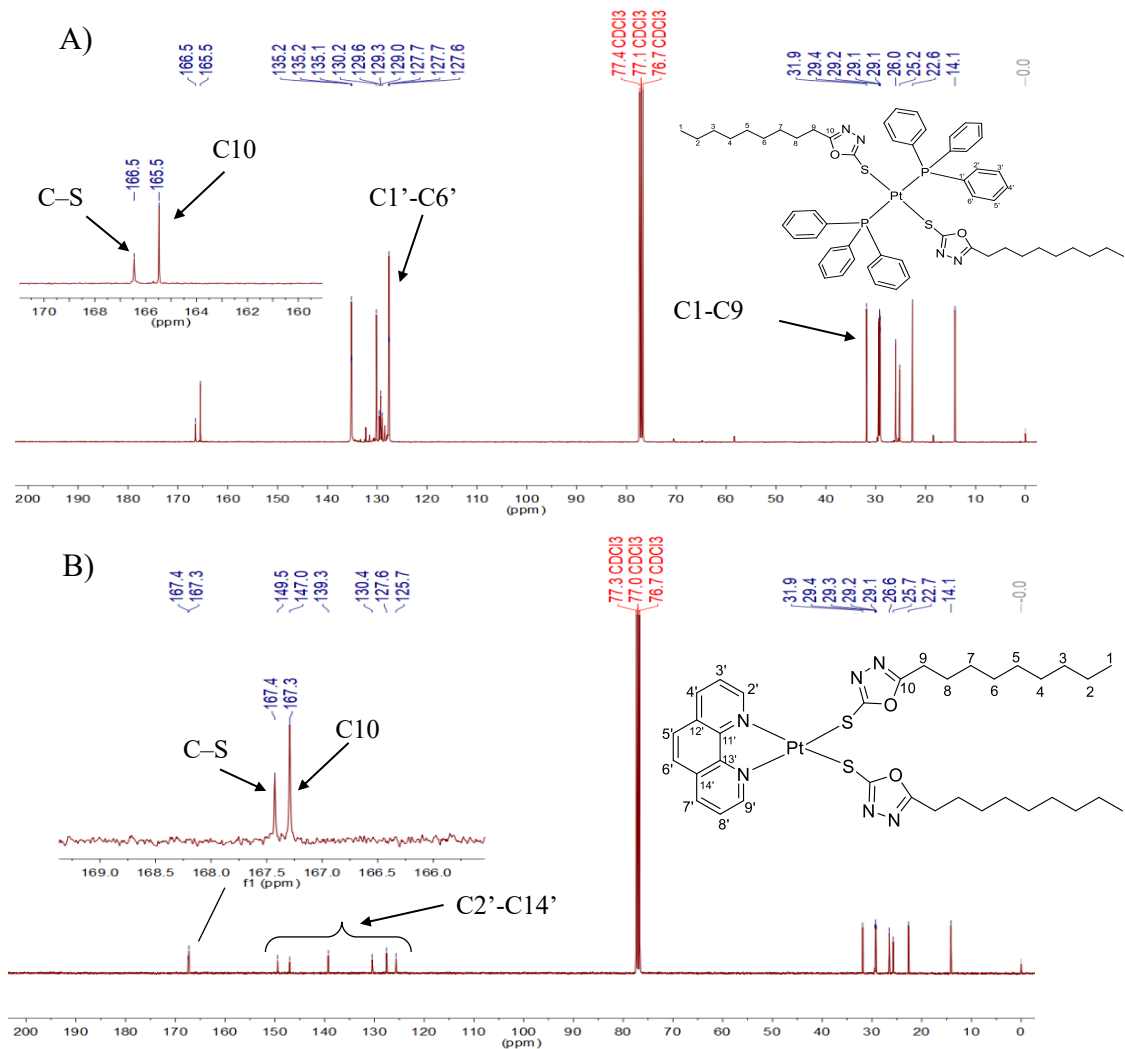
Figura 48. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) para o ligante 5-nonil-odztH com sua estrutura representada e uma representação geral do núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Comparando-se os espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos complexos **2** e **7** (Figura 49) com o espectro do ligante 5-nonil-odztH, observa-se que o carbono C10 do ligante encontra-se em δ 164,9 ppm, enquanto nos complexos **2** e **7** este carbono encontra-se em δ 165,5 ppm e δ 167,3 ppm, respectivamente (deslocamento para campo baixo/menor blindagem). No entanto, a variação mais relevante foi em relação ao carbono C13 (C=S), cujo sinal apareceu em δ 178,6 ppm no ligante livre, enquanto nos complexos **2** e **7**, este sinal foi observado em δ 166,5 e 167,4 ppm, respectivamente. Vale ressaltar que nos complexos, o carbono C13 passa a ser C-S (ligação simples), sendo que o ligante está coordenado ao centro metálico via átomo de enxofre (S^-). Por isso, o átomo C13 encontra-se levemente mais blindado no complexo do que no ligante livre como pode ser observado na Tabela 13 e Tabela 14.

Figura 49. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) do complexo **2** com expansão entre 160 e 170 ppm (A); complexo **7** com expansão entre 166 e 169 ppm (B).



Fonte: Dados da Pesquisa.

Tabela 13. Deslocamentos químicos (δ) em ppm e suas respectivas atribuições no RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para os complexos do tipo $[\text{M}(\text{L})_2(\text{PPh}_3)_2]$ e seus respectivos ligantes.

Compostos	5-heptil- odztH	1	12	5-nonil- odztH	2	13	5-undecil- odztH	3	5-tridecil- odztH	4	5- pentadecil -odztH	5
C1	14,0	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1
C2	22,6	22,6	22,6	22,6	22,6	22,7	22,7	22,7	22,7	22,7	22,7	22,7
C3	25,6	25,2	25,5	25,6	25,2	25,1	25,6	25,2	25,5	25,2	25,6	25,2
C4	25,7	26,0	26,1	25,7	26,0	26,0	25,7	26,0	25,7	26,0	25,7	26,0
C5	28,7	28,8	28,8	28,8	29,1	29,1	28,8	29,1	28,8	29,1	28,8	29,1
C6	28,7	29,0	29,1	29,0	29,1	29,1	29,0	29,1	29,0	29,2	29,0	29,2
C7	31,5	31,6	31,6	29,2	29,2	29,3	29,3	29,3	29,3	29,4	29,4	29,4
C8	164,8	165,5	165,5	29,3	29,4	29,4	29,3	29,4	29,3	29,5	29,4	29,4
C9	-	-	-	31,8	31,9	31,9	29,5	29,6	29,5	29,6	29,5	29,5
C10	-	-	-	164,9	165,5	165,5	29,6	29,6	29,5	29,6	29,5	29,5
C11	-	-	-	-	-	-	31,9	31,9	29,6	29,7	29,6	29,6
C12	-	-	-	-	-	-	164,9	165,5	29,6	29,7	29,6	29,6
C13	-	-	-	-	-	-	-	-	31,9	31,9	29,7	29,7
C14	-	-	-	-	-	-	-	-	164,9	165,5	29,7	29,7
C15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31,9	31,9
C16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	164,8	165,5
C1'	-	127,7	-	-	127,7	-	-	127,7	-	127,7	-	127,7
C3'; C5'	-	129,3	-	-	129,3	-	-	129,3	-	129,3	-	129,3

C4'	-	130,2	127,7	-	130,2	127,7	-	130,2	-	130,2	-	130,2
C2'; C6'	-	135,2	a 135,1	-	135,2	a 135,1	-	135,2	-	135,2	-	135,2
C-S	178,7	166,5	168,6	178,6	166,5	168,6	178,7	166,4	178,6	166,4	178,6	166,4

Fonte: Dados da Pesquisa.

Tabela 14. Deslocamentos químicos (δ) em ppm e suas respectivas atribuições no RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para os complexos do tipo $[\text{M}(\text{L})_2(\text{fen})]$ e seus respectivos ligantes.

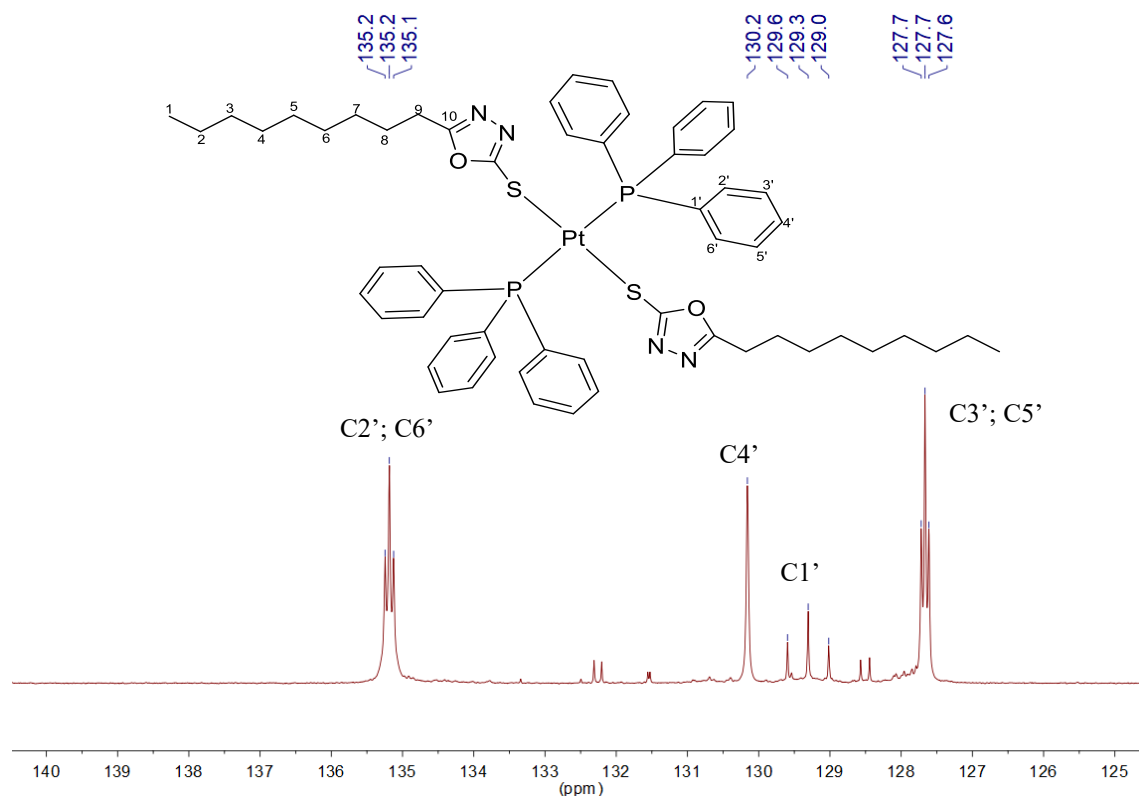
Compostos	5-heptil- odztH	6	14	5-nonil- odztH	7	15	5- undecil- odztH	8	16	5-tridecil- odztH	9	5- pentadecil -odztH	10
C1	14,0	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1
C2	22,6	22,6	22,6	22,6	22,7	22,7	22,7	22,7	22,7	22,7	22,7	22,7	22,7
C3	25,6	25,7	25,7	25,6	25,7	25,7	25,6	25,7	25,7	25,5	25,7	25,6	25,8
C4	25,7	26,5	26,5	25,7	26,6	26,5	25,7	26,5	26,5	25,7	26,5	25,7	26,6
C5	28,7	28,8	28,8	28,8	29,1	29,1	28,8	29,2	29,1	28,8	29,2	28,8	29,2
C6	28,7	29,1	29,1	29,0	29,2	29,2	29,0	29,2	29,2	29,0	29,2	29,0	29,2
C7	31,5	31,6	31,7	29,2	29,3	29,3	29,3	29,3	29,3	29,3	29,4	29,4	29,4
C8	164,8	167,3	167,4	29,3	29,4	29,4	29,3	29,5	29,5	29,3	29,5	29,4	29,4
C9	-	-	-	31,8	31,9	31,9	29,5	29,6	29,6	29,5	29,6	29,5	29,5

C10	-	-	-	164,9	167,3	167,4	29,6	29,6	29,6	29,5	29,7	29,5	29,5
C11	-	-	-	-	-	-	31,9	31,9	31,9	29,6	29,7	29,6	29,6
C12	-	-	-	-	-	-	164,9	167,3	167,4	29,6	29,7	29,6	29,6
C13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31,9	31,9	29,7	29,7
C14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	164,9	167,3	29,7	29,7
C15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31,9	31,9
C16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	164,8	167,3
C3'	-	125,6	125,4	-	125,7	125,4	-	125,6	125,4	-	125,6	-	125,7
C5'	-	127,6	127,4	-	127,6	127,4	-	127,6	127,4	-	127,6	-	127,6
C12'	-	130,4	130,2	-	130,4	130,2	-	130,3	130,2	-	130,3	-	130,4
C4'	-	139,3	139,2	-	139,3	139,3	-	139,6	139,2	-	139,6	-	139,3
C11'	-	146,9	146,3	-	147,0	146,2	-	135,2 146,3	146,3	-	146,4	-	146,9
C2'	-	149,4	150,3	-	149,5	150,2	-	149,0	150,3	-	149,1	-	149,4
C-S	178,7	167,4	169,0	178,6	167,4	169,0	178,7	167,4	169,0	178,6	167,4	178,6	167,4

Fonte: Dados da Pesquisa.

Para o complexo **2**, sinais de carbono atribuídos a subunidade do ligante trifenilfosfina (Figura 50) próximos de δ 127,7 ppm (triplete) são atribuídos aos carbonos C3' e C5' ($^3J_{C-P}$ 5,5 Hz). Um triplete próximo de δ 129,3 ppm com $^1J_{C-P} = 29,0$ Hz foi atribuído ao carbono C1', um singlete em δ 130,2 ppm é referente ao carbono C4' e um triplete em δ 135,2 com $^2J_{C-P}$ igual a 6,5 Hz é referente aos carbonos C2' e C6' (D'AMATO *et al.*, 2001).

Figura 50. Espectro de RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) expandido para o complexo **2**.

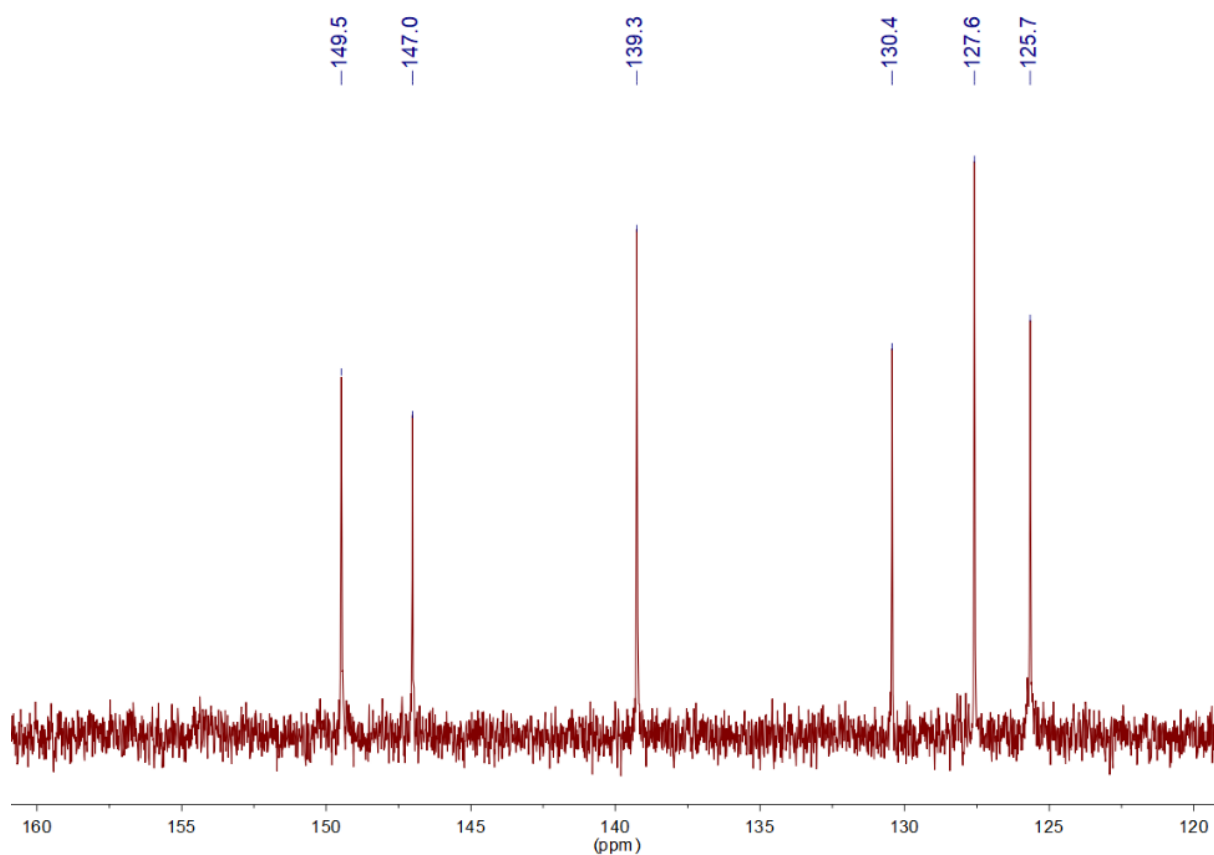


Fonte: Dados da Pesquisa.

Os sinais de carbono referentes ao ligante 1,10-fenantrolina (fen) no complexo **7** (Figura 51) foram observados em δ 125,7–149,5 ppm e estão condizentes com dados reportados na literatura para complexos de platina com 1,10-fenantrolina (KANGARA *et al.*, 2019; MARKER; CANTY; BROWNLEEC, 1978; ROTONDO *et al.*, 2014).

A discussão apresentada anteriormente para os espectros de RMN $^{13}C\{^1H\}$ dos complexos **2** e **7** estende-se aos demais complexos de Pt(II) e Pd(II) com os ligantes 5-alkil-odztH, como pode ser observado na Tabela 13 e Tabela 14, bem como na Figura 52 para os complexos **13** e **15**, respectivamente. Os espectros dos demais complexos estão disponíveis no Anexo C.

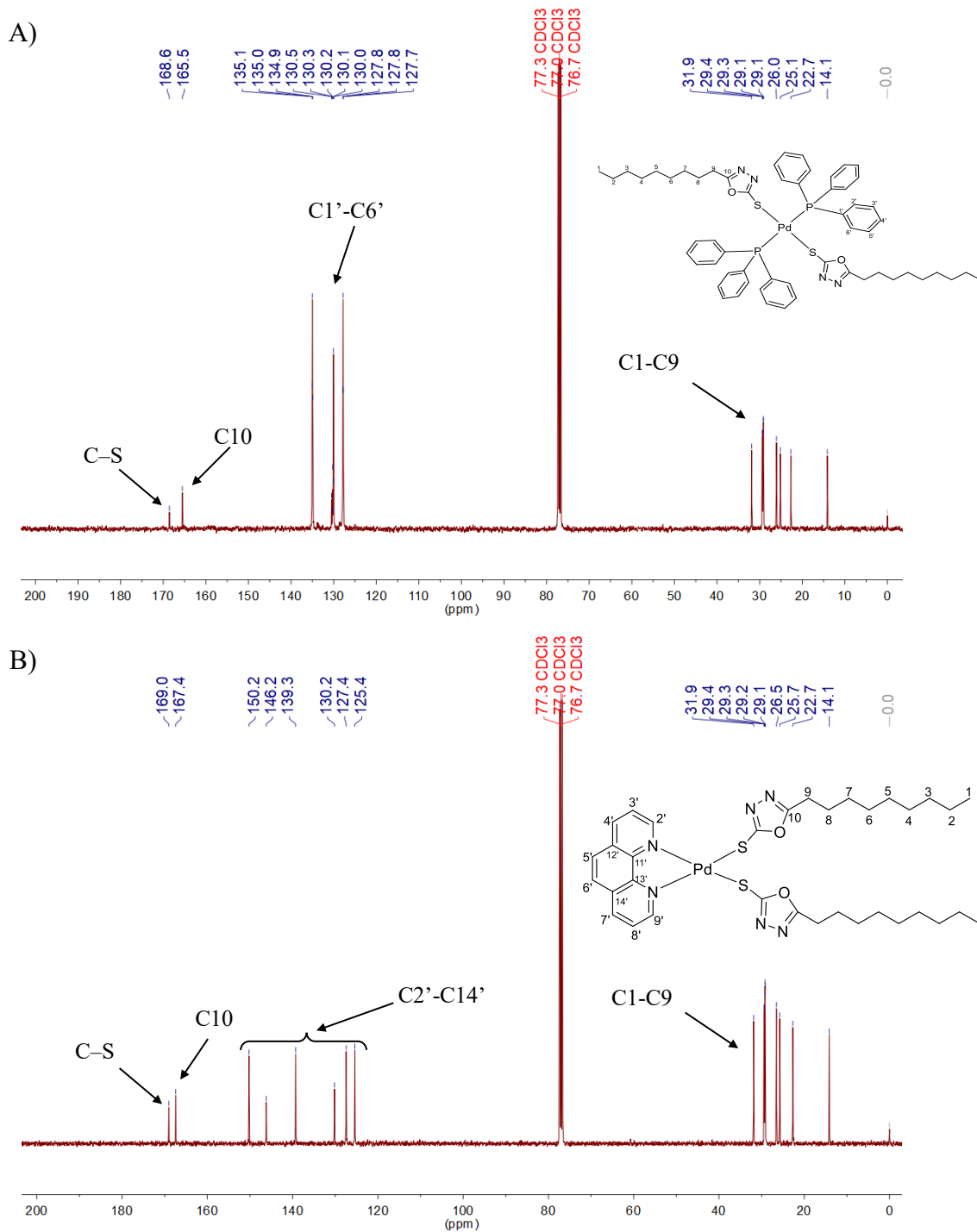
Figura 51. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) expandido para o complexo **7**.



Fonte: Dados da Pesquisa.

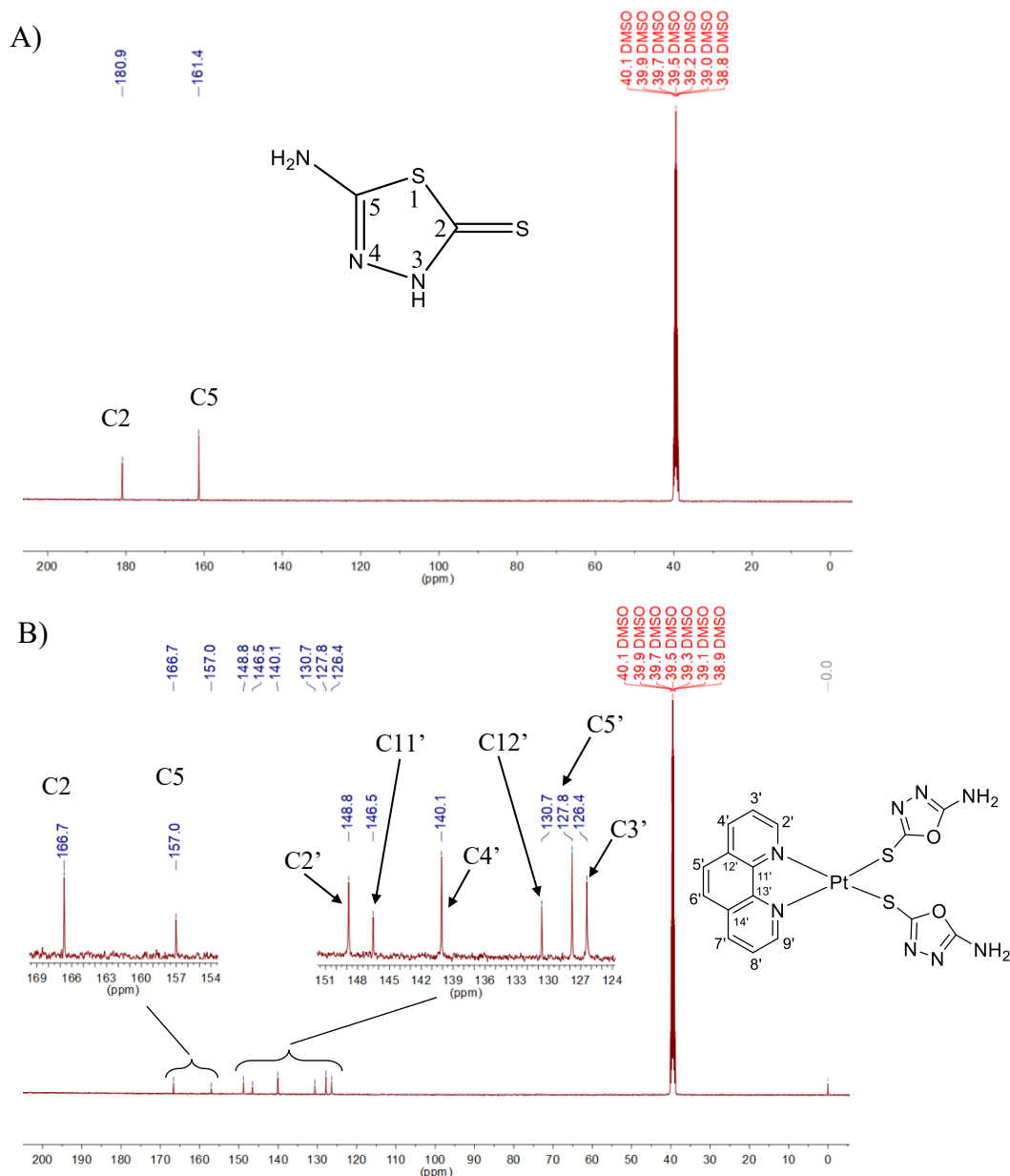
Ao analisar o RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do ligante 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol é possível observar dois sinais, um em δ 180,9 ppm e outro em 161,4 ppm, que podem ser atribuídos aos carbonos C2 e C5 do anel 1,3,4-tiadiazol (Figura 53 A), respectivamente. Após a coordenação, os sinais dos carbonos C2 e C5 (Figura 53 B) foram deslocados para frequências mais baixas em δ 166,7 e 157,0 ppm, respectivamente, o que é compreensível uma vez que no ligante livre o carbono C2 encontrava-se na forma tiona ($\text{C}=\text{S}$), enquanto que no complexo **11** ele está na forma de tiolato ($\text{C}-\text{S}$) (NATH *et al.*, 2006).

Figura 52. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) do complexo **13** (A) e complexo **15** (B).



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 53. RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) comparativo entre o ligante 5-amino-tdztH (A) e o complexo **11** (B).



Fonte: Dados da Pesquisa.

4.5.3 RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

O núcleo de ^{31}P ($I = \frac{1}{2}$) é ativo no RMN e possui uma ocorrência natural de $\sim 100\%$. Quando ligado à Pt, que apresenta uma porcentagem isotópica de (^{195}Pt , $I = \frac{1}{2}$) 33,8% que é um núcleo ativo no RMN, espera-se o aparecimento de um simpleto intenso atribuído aos 66,2% dos núcleos de ^{31}P ligados à platina não ativa no espectro de RMN, entre um duplete que ocorre devido aos 33,8% dos núcleos de ^{31}P que se acoplam com os núcleos de ^{195}Pt . O duplete

denominado comumente de picos satélites são separados por uma constante de acoplamento $J_{\text{Pt-P}}$ (RAMOS-LIMA *et al.*, 2003). Neste trabalho, os espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos complexos de platina (**1–5**) apresentaram sinais em δ 22,9 ppm com uma constante de acoplamento $J_{\text{Pt-P}} = 2673$ Hz (ver complexo **2** Figura 54), enquanto que na trifenilfosfina livre este sinal aparece em torno de $-5,0$ ppm. Os espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos outros complexos encontram-se no **Anexo D**. A magnitude das constantes de acoplamentos observadas nos espectros dos complexos de Pt(II) são coerentes com uma geometria *trans*- entre os grupos fosfina. Se a geometria entre os ligantes fosfina fosse *cis*- a constante de acoplamento ficaria em torno de 3500 Hz (CLARK; MILNE, 1979; HENDERSON; NICHOLSON; RICKARD, 2001; HOUSECROFT; SHARPE, 2013; KOKAN *et al.*, 2017; YILMAZ *et al.*, 2018).

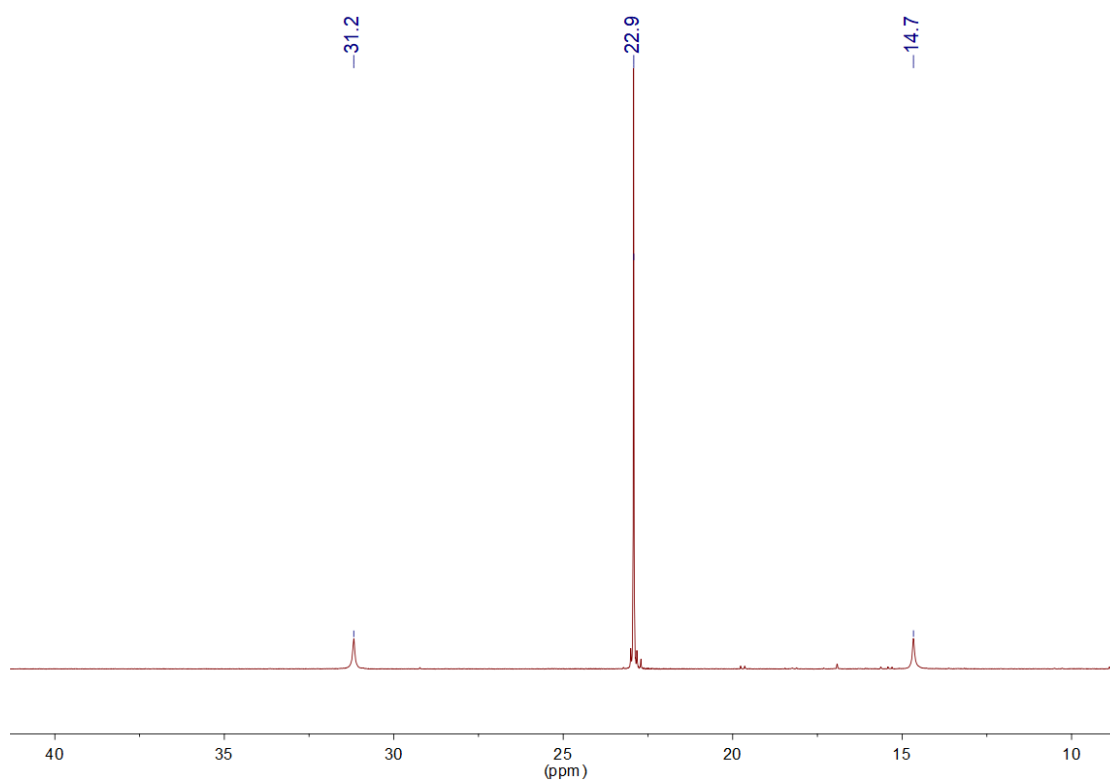
Os espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos complexos **12** (**Anexo D**) e **13** (Figura 55) apresentaram um simpleto em δ 28,1 ppm, indicando que os átomos de fósforo estão em ambientes químicos semelhantes (KUMAR, P. Raghavendra; UPRETI; SINGH, 2008). Quando se compara os espectros de fósforo dos complexos de platina (**1–5**) com os de paládio **12** e **13** (Tabela 15), percebe-se que os sinais referentes ao núcleo de fósforo nos complexos de platina estão em campo levemente mais alto em comparação aos complexos de paládio. Esta observação pode ser relacionada a maior capacidade de retrodoação nos complexos de platina, o que provoca uma maior blindagem do átomo de fósforo (QUEIROZ; BATISTA, 1998).

Tabela 15. Deslocamentos químicos (δ) em ppm e constante de acoplamento no RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para os complexos de **1–5**; **12** e **13**.

Complexo	δ (ppm)	$J_{\text{Pt-P}}$ (Hz)
1	22,9	2673
2	22,9	2673
3	22,9	2673
4	22,9	2673
5	22,9	2673
12	28,1	-
13	28,1	-

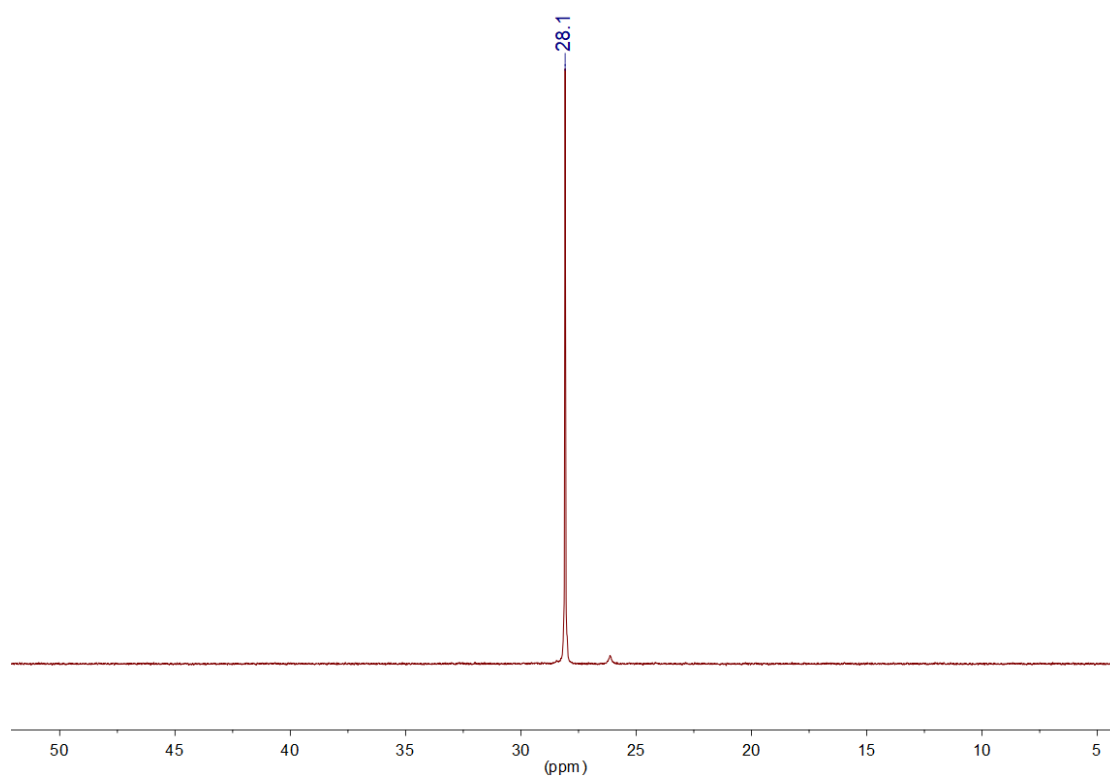
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 54. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 162 MHz) do complexo **2**.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 55. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 162 MHz) do complexo **13**.



Fonte: Dados da Pesquisa.

4.5.4 RMN de $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$

A importância da técnica de RMN de ^{195}Pt se deve à sua capacidade de fornecer informações referentes à esfera de coordenação ao redor da platina, a pureza dos complexos, bem como o estado de oxidação e estereoquímica em torno do íon metálico (DE OLIVEIRA, Leticia P. *et al.*, 2018; GABANO *et al.*, 2006). Os complexos analisados por RMN de $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ em CDCl_3 , referenciados com $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$, apresentaram valores de deslocamento químico δ (ppm) apresentados na Tabela 16.

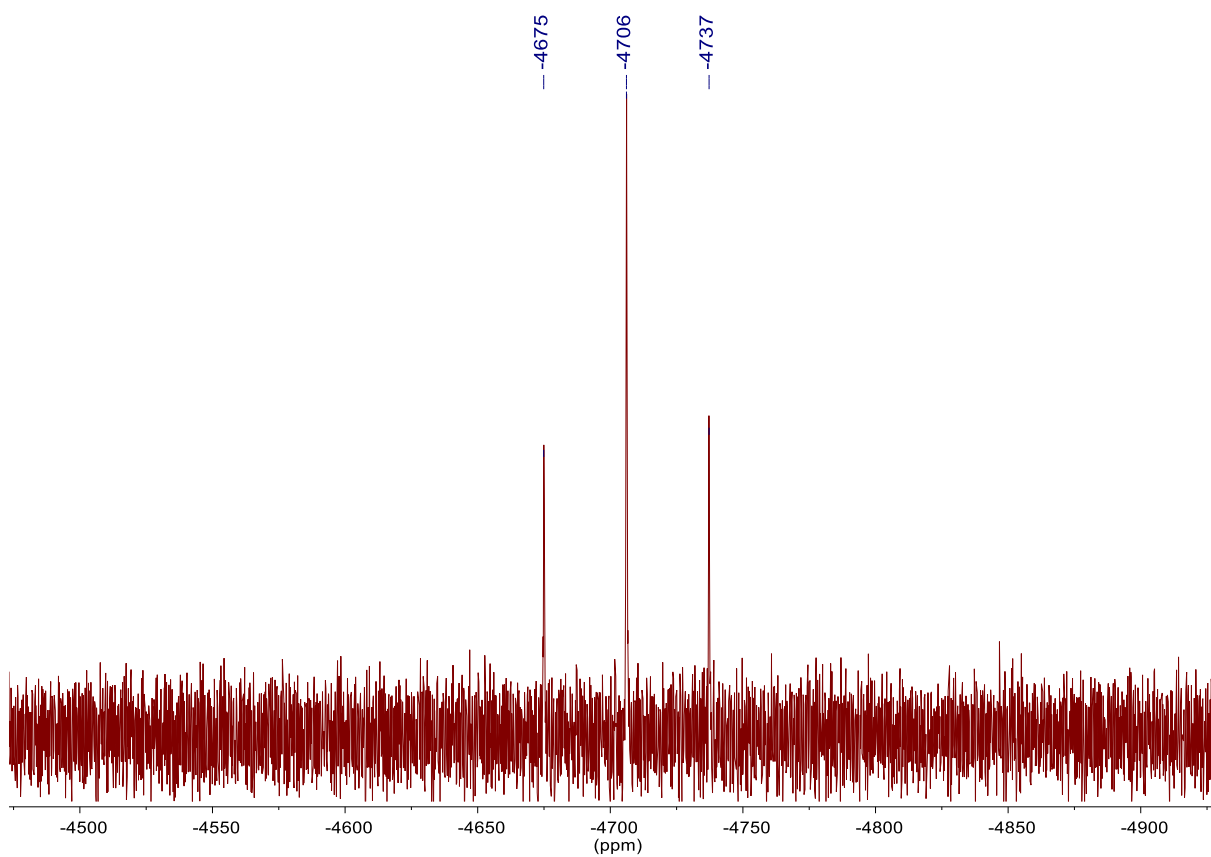
Os complexos **1–5** contém dois átomos de fósforo e dois átomos de enxofre coordenados. Os espectros de RMN $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ mostraram um tripleto em -4706 ppm cuja constante de acoplamento $J_{\text{Pt-P}}$ é igual a 2666 Hz. Estes sinais e constantes de acoplamento corroboram com os resultados obtidos no RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, reforçando a geometria *trans* entre os grupos fosfina, como pode ser visto na Tabela 16 e na Figura 56 (AL-JIBORI *et al.*, 2002, 2012; GRANT *et al.*, 2002; GRANT; POOL; VANDERVEER, 2003; QUEIROZ; BATISTA, 1998). De fato, na literatura, complexos contendo a esfera de coordenação PtP_2S_2 apresentam sinais no RMN de ^{195}Pt entre -3811 e -4881 ppm, considerando tanto os ligantes fosfínicos, quanto os sulfurados coordenados de forma mono ou bidentada (PRIQUELER, 2010; PRIQUELER; BUTLER; ROCHON, 2006).

Tabela 16. Deslocamentos químicos (δ) em ppm e constante de acoplamento no RMN de $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ para os complexos de **1–5**.

Complexo	δ (ppm)	$J_{\text{Pt-P}}$ (Hz)
1	-4706	2666
2	-4706	2666
3	-4706	2666
4	-4706	2666
5	-4706	2666

Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 56. Espectro de RMN de $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 86 MHz) do complexo **2**.



Fonte: Dados da Pesquisa.

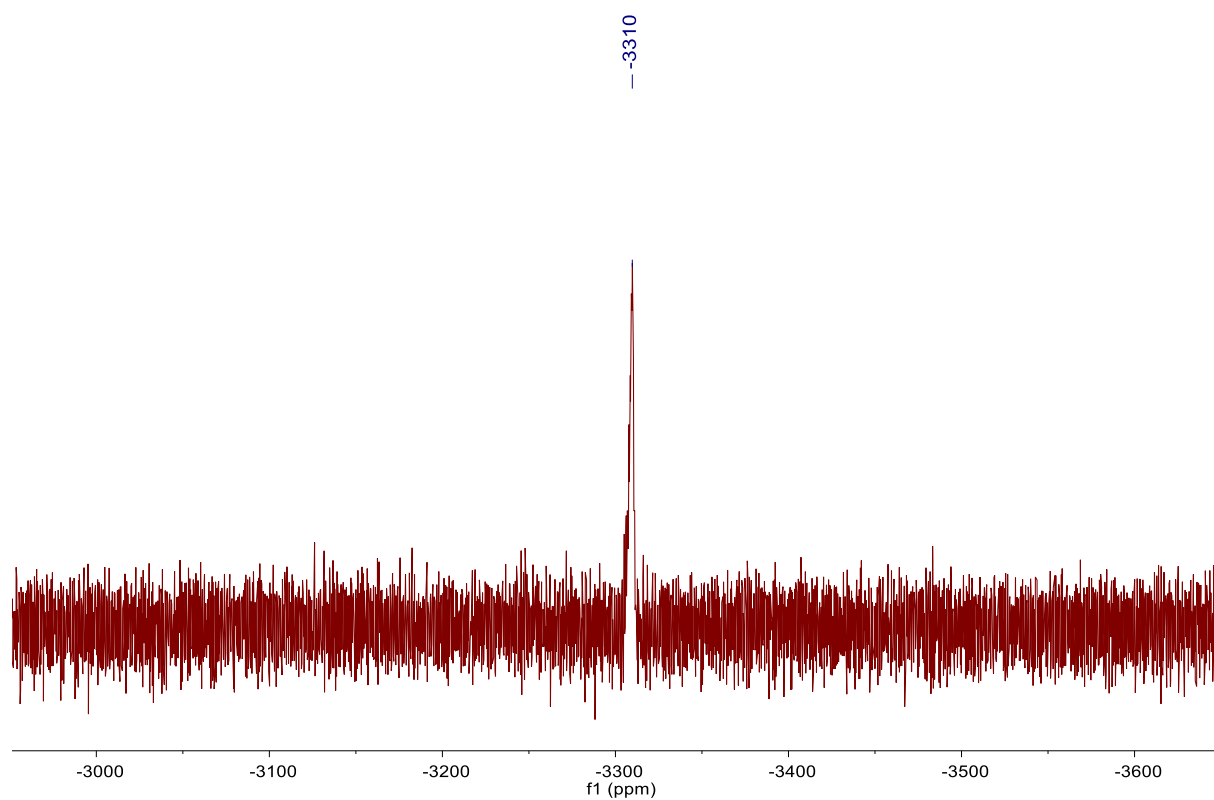
Nos espectros de RMN de $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ para os complexos de **6–10**, um sinal em torno de -3310 está condizente com a esfera de coordenação PtN_2S_2 , como reportado na literatura, onde complexos similares apresentam sinais em torno de -3000 a -3506 ppm (PRIQUELER, 2010; TAVARES *et al.*, 2014). Como exemplo, tem-se o trabalho de Tavares *et al.*, no qual os complexos com a esfera de coordenação PtN_2S_2 , apresentaram um sinal em torno de -3000 ppm (TAVARES *et al.*, 2014). De acordo com os resultados obtidos (Tabela 17) (Figura 57), é possível inferir que os íons platina estão complexados com 1,10-fenantrolina e a dois ligantes derivados do 1,3,4-oxadiazol-2-tiona coordenados de forma monodentada via átomo de enxofre (BIERBACH; FARRELL, 1998; FARRELL *et al.*, 1992; JANSEN; BROUWER; REEDIJK, 2002). Os espectros de RMN de $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ dos outros complexos estão disponíveis no **Anexo D**.

Tabela 17. Deslocamentos químicos (δ) em ppm no RMN de $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ para os complexos de 6–10.

Complexo	^{195}Pt
6	–3310
7	–3312
8	–3310
9	–3310
10	–3308

Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 57. Espectro de RMN de $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 86 MHz) do complexo 6.



Fonte: Dados da Pesquisa.

4.6 Difração de Raios-X

Monocristais dos complexos **1**, **2**, **3** e **6** foram obtidos por recristalização como descrito na seção experimental e caracterizados por difração de raios-X. Os complexos **1** e **2** cristalizaram no sistema cristalino monoclinico, porém em diferentes grupos espaciais, sendo que o complexo **1** cristalizou no grupo espacial $C2/c$, enquanto o complexo **2** no grupo espacial $P2_1/c$, com índices de discordância (R) entre o modelo proposto e os dados experimentais de 1,93% e 3,30%, respectivamente. Por sua vez, os complexos **3** e **6** cristalizaram no sistema cristalino triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$ com índices de discordância (R) iguais a 2,07% e 2,28%, respectivamente. Os dados cristalográficos para estes complexos estão apresentados na Tabela 18.

As estruturas dos complexos **1**, **2** e **3** estão ilustradas na Figura 58 e apresentam por unidade assimétrica, um ligante trifenilfosfina (PPh_3), um ligante derivado do 5-alkil-1,3,4-odzt e um íon Pt(II) em posição especial como ponto de inversão. Enquanto o complexo **6**, ilustrado na Figura 59, possui na sua unidade assimétrica uma molécula contendo um íon Pt(II), um ligante bidentado (fen) e dois ligantes 5-heptil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona. Todas as estruturas estão em concordância com as fórmulas propostas na seção experimental

Nos complexos de **1–3**, os ligantes encontram-se coordenados ao íon platina(II) de forma monodentada, ocupando posições opostas entre si (isômero *trans*). Tendo como exemplo o complexo **1** (Figura 58), percebe-se que a ligação Pt–P e a ligação Pt–S apresentam comprimentos de ligação iguais a 2,3229 (6) e 2,3329 (6) Å, respectivamente, bem como um ângulo de 180° entre os átomos coordenados ao íon platina que ocupam posições *trans* entre si, ou seja, os átomos $S1^1-Pt1-S1$ e $P1-Pt1-P1^1$. Estas medidas estão condizentes com dados reportados na literatura para complexos contendo essa esfera de coordenação (ALESI *et al.*, 2006; BERNÈS; MELÉNDEZ; TORRENS, 2016). Por outro lado, observa-se um ângulo de 93,72 (2)° entre os átomos $P1-Pt1-S1^1$ e $P1^1-Pt1-S1$, bem como um ângulo de 86,28 (2)° entre os átomos $P1^1-Pt1-S1^1$ e $P1-Pt1-S1$, o que confirma a geometria quadrado-plana distorcida. Todos os complexos de platina exibem no estado sólido uma geometria quadrado-plana distorcida (HENDERSON; NICHOLSON; RICKARD, 2001; HIRANO *et al.*, 2011; JOHANSSON; OTTO, 2000). Os comprimentos e ângulos de ligação relevantes para a esfera de coordenação dos complexos **1** a **3** são descritos na Tabela 19.

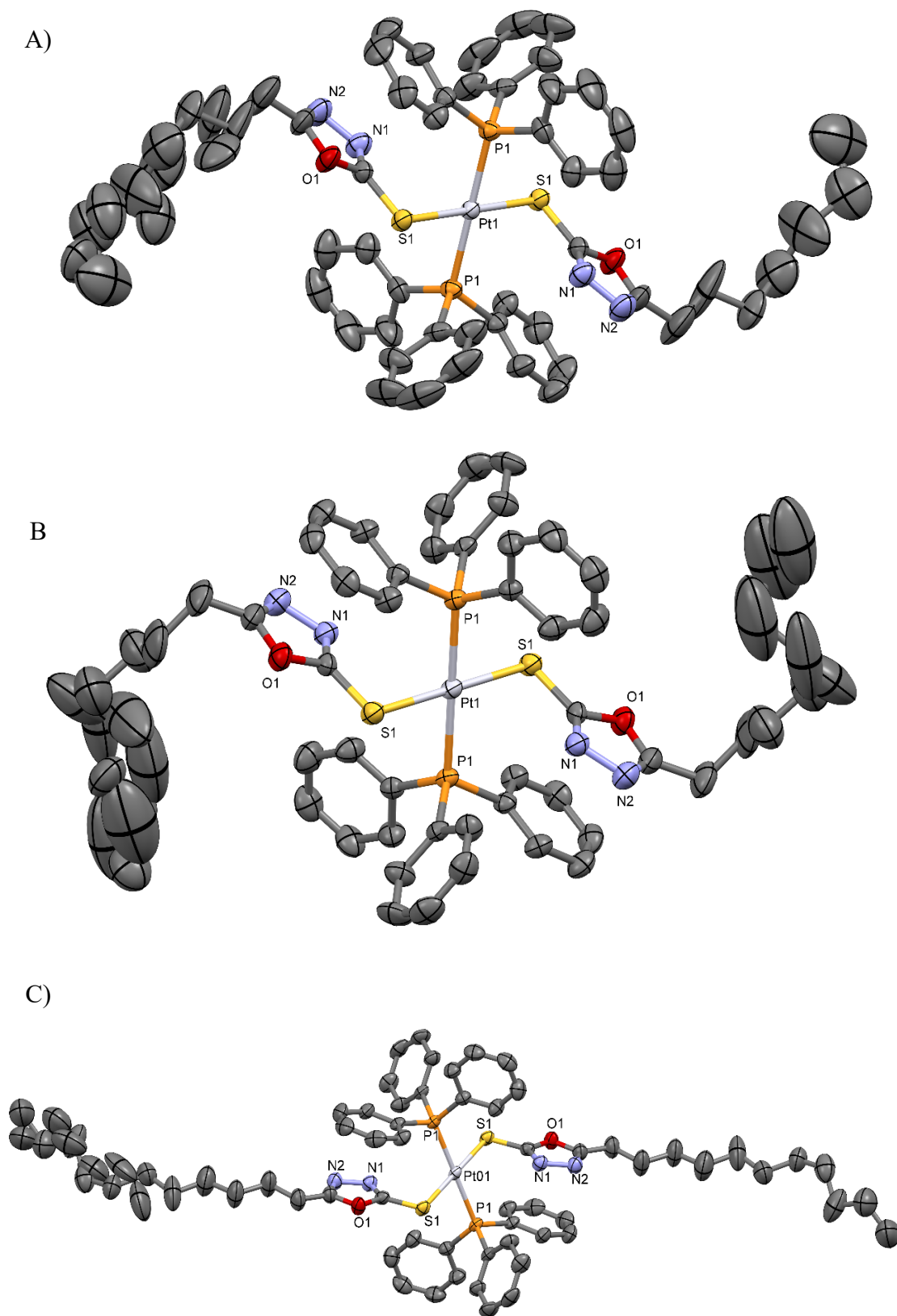
Tabela 18. Dados cristalográficos dos complexos **1**, **2**, **3** e **6**.

Complexo		1	2	3	6
Fórmula Empírica		C ₅₄ H ₆₀ N ₄ O ₂ P ₂ PtS ₂	C ₅₈ H ₆₈ N ₄ O ₂ P ₂ PtS ₂	C ₆₂ H ₇₆ N ₄ O ₂ P ₂ PtS ₂	C ₃₀ H ₃₈ N ₆ O ₂ PtS ₂
Massa molar (g mol ⁻¹)		1118,21	1174,31	1230,41	773,87
Temperatura de coleta (K)		298	298	273.15	298
Sistema Cristalino		Monoclínico	Monoclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial		<i>C2/c</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P$\bar{1}$</i>	<i>P$\bar{1}$</i>
Parâmetros da cela unitária	a/Å	23,0817(9)	15,3917(11)	7,9516(3)	7,4080(4)
	b/Å	11,4188(3)	22,8541(15)	11,9678(5)	12,0336(6)
	c/Å	20,2890(5)	8,0984(6)	16,1510(6)	18,5414(11)
	α /°	90	90	90,4970(10)	103,342(2)
	β /°	104,1466(17)	103,369(3)	97,1130(10)	91,354(2)
	γ /°	90	90	103,8070(10)	98,974(2)
Volume/Å ³		5185,3(3)	2771,5(3)	1479,92(10)	1585,51(15)
Z		4	2	1	2
Densidade Calculada g/cm ³		1,432	1,407	1,381	1,621
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)		2,892	2,709	2,540	4,594
F(000)		2272,0	1200,0	632,0	772,0
Tamanho do cristal (mm ³)		0,183 × 0,156 × 0,07	0,557 × 0,11 × 0,044	0,274 × 0,16 × 0,101	0,32 × 0,125 × 0,093
Radiação		MoK α (λ = 0,71073)	MoK α (λ = 0,71073)	MoK α (λ = 0,71073)	MoK α (λ = 0,71073)

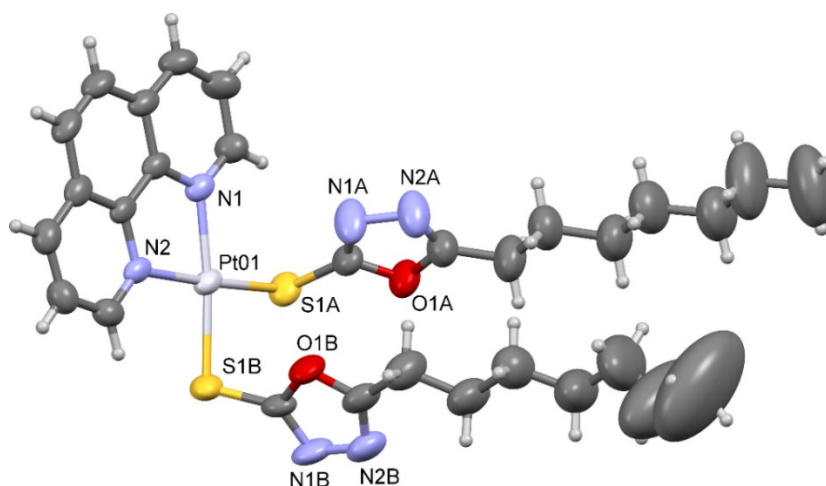
Faixa de 2Θ para coleta de dados/°	4,708 a 51,36	4,484 a 51,36	5,088 a 51,362	4,524 a 52,044
Índices de Miller	$-28 \leq h \leq 28$ $-13 \leq k \leq 13$ $-24 \leq l \leq 23$	$-18 \leq h \leq 18$ $-27 \leq k \leq 27$ $-9 \leq l \leq 9$	$-9 \leq h \leq 9$ $-14 \leq k \leq 14$ $19 \leq l \leq 19$	$-9 \leq h \leq 9$, $-14 \leq k \leq 14$ $-22 \leq l \leq 22$
Reflexões coletadas	48127	43596	21681	69821
Reflexões únicas	4925 [$R_{\text{int}} = 0,0394$, $R_{\text{sigma}} = 0,0176$]	5254 [$R_{\text{int}} = 0,0648$, $R_{\text{sigma}} = 0,0328$]	5614 [$R_{\text{int}} = 0,033$, $R_{\text{sigma}} = 0,0289$]	6232 [$R_{\text{int}} = 0,0479$, $R_{\text{sigma}} = 0,0209$]
Dados/restrições/parâmetros	4925/67/352	5254/40/349	5614/68/389	6232/72/370
Qualidade do ajuste em F^2	1,059	1,123	1,055	1,086
Índices R finais [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0193$, $wR_2 = 0,0411$	$R_1 = 0,0330$, $wR_2 = 0,0537$	$R_1 = 0,0207$, $wR_2 = 0,0458$	$R_1 = 0,0228$, $wR_2 = 0,0503$
Índices R finais [todos os dados]	$R_1 = 0,0293$, $wR_2 = 0,0442$	$R_1 = 0,0293$, $wR_2 = 0,0442$	$R_1 = 0,0215$, $wR_2 = 0,0462$	$R_1 = 0,0308$, $wR_2 = 0,0542$
Densidade residual máx e min ($e \text{ \AA}^{-3}$)	0,36/-0,45	0,36/-0,45	0,38/-0,43	0,67/-0,79

Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 58. Representação da estrutura cristalina e molecular dos complexos 1 (A), 2 (B) e 3 (C). Os átomos de hidrogênio são omitidos para maior clareza.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 59. Representação da estrutura cristalina e molecular do complexo **6**.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Tabela 19. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos **1–3**.

Complexo	1	2	3
<i>Comprimentos de ligação (Å)</i>			
Pt1–P1	2,3229(6)	2,3361(10)	2,3334(6)
Pt1–P1 ¹	2,3229(6)	2,3361(10)	2,3333(6)
Pt1–S1	2,3329(6)	2,3328(10)	2,3290(6)
Pt1–S1 ¹	2,3328(6)	2,3328(9)	2,3290(6)
C1–S1	1,726(3)	1,717(4)	1,723(2)
<i>Ângulos de ligação (°)</i>			
P1–Pt1–P1 ¹	180,0	180,0	180,0
S1 ¹ –Pt1–P1 ¹	86,28(2)	86,87(4)	93,91(2)
S1–Pt1–P1 ¹	93,72(2)	93,13(4)	86,09(2)
S1–Pt1–P1	86,28(2)	86,87(4)	93,91(2)
S1 ¹ –Pt1–P1	93,72(2)	93,13(4)	86,09(2)
S1 ¹ –Pt1–S1	180,0	180,0	180,0

¹ –x, –y, –z

Fonte: Dados da Pesquisa.

O empacotamento cristalino nos complexos é estabilizado por ligações de hidrogênio que ocorrem entre os átomos de nitrogênio do anel oxadiazol e os átomos de hidrogênio do grupo fenil da trifenilfosfina, como descrito na Tabela 20. No complexo **1**, o átomo de

nitrogênio N1 apresenta duas interações, sendo elas com os átomos de hidrogênio H11 e H27, enquanto o átomo de nitrogênio N2 interage com o hidrogênio H25 do grupo fenil. A interação C25–H25⋯N2 é responsável pelo crescimento e organização do cristal na direção do eixo *b* (Figura 60). No complexo **2**, há uma ligação de hidrogênio entre o nitrogênio N1 e três átomos de hidrogênio da trifenilfosfina, sendo a interação C20–H20⋯N1 responsável pela organização e crescimento do cristal na direção do eixo *c*. No complexo **3**, ocorrem ligações de hidrogênio entre os átomos de hidrogênio H21/H31 e o átomo de nitrogênio N1 e entre o átomo H29 e o nitrogênio N2, sendo esta última interação (C29–H29⋯N2) responsável pela organização e crescimento do cristal na direção do eixo *b*. As figuras que representam as interações dos complexos **2** e **3** estão disponíveis no **Anexo E**.

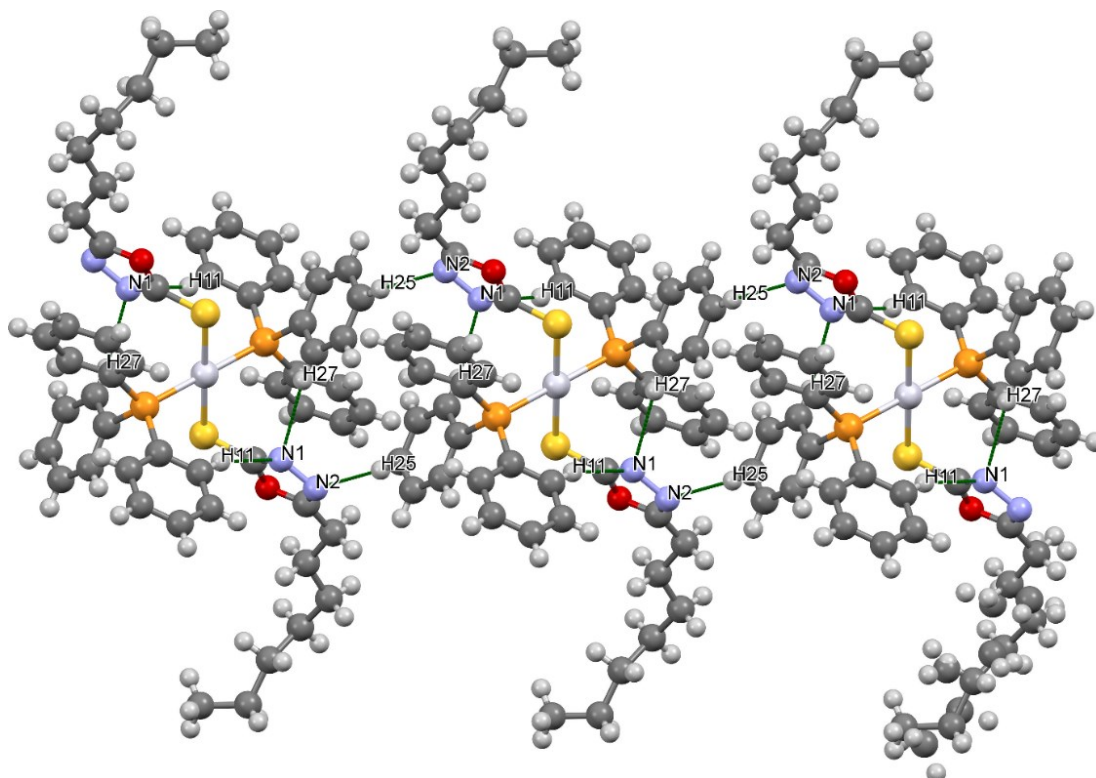
Percebe-se que o aumento na cadeia alquílica afeta o empacotamento cristalino dos complexos metálicos. Este efeito pode ser observado pela análise das distâncias entre os átomos C9 intramoleculares. No complexo **3**, uma distância maior 27.60 (1) Å corrobora com cadeias alquil estendidas. Por outro lado, uma distância menor entre os átomos C9 no complexo **2** 17.07 (4) Å corrobora com um dobramento intramolecular. Neste caso, um contato intramolecular curto foi observado entre os átomos C9B e C14 com uma distância de 4,02 (3) Å.

Tabela 20. Principais interações intra e/ou intermoleculares (ligação de hidrogênio) nos complexos **1–3**.

Interação A–H⋯R	Distância (A–H) (Å)	Distância (A⋯R) (Å)	Ângulo (A–H⋯R) (°)	Simetria
Complexo 1				
C11–H11⋯N1	0,930	3,341(4)	160,5	x, y, z
C25–H25⋯N2	0,930	3,528(5)	171,0	x, -1+y, z
C27–H27⋯N1	0,930	3,698(5)	149,5	1.5-x, 1/2-y, 1-z
Complexo 2				
C13–H13⋯N1	0,931	3,350(5)	165,8	x, y, z
C25–H25⋯N1	0,931	3,468(6)	145,4	1-x, 1-y, 1-z
C20–H20⋯N1	0,929	3,670(6)	153,3	x, y, -1+z
Complexo 3				
C21–H21⋯N1	0,930	3,391(3)	161,6	2-x, 2-y, 1-z
C29–H29⋯N2	0,930	3,550(4)	153,6	2-x, 1-y, 1-z
C31–H31⋯N1	0,930	3,549(4)	150,2	x, y, z

Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 60. Representação das interações C11–H11...N1, C25–H25...N2 e C27–H27...N1 presentes no cristal do complexo **1**.



Fonte: Dados da Pesquisa.

O complexo **6** (Figura 59) também possui uma geometria quadrado-plana distorcida, em que o ligante fenantrolina está coordenado ao íon metálico de forma bidentada, com ângulo de mordida igual a $80,48 (11)^\circ$, enquanto os dois ligantes 5-heptil-odztH estão coordenados de forma monodentada via átomo de enxofre com ângulo S1A–Pt1–S1B igual a $88,56 (4)^\circ$. Esses ângulos, entre outros, assim como comprimentos de ligação importantes para a esfera de coordenação estão resumidos na Tabela 21.

Tabela 21. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **6**.

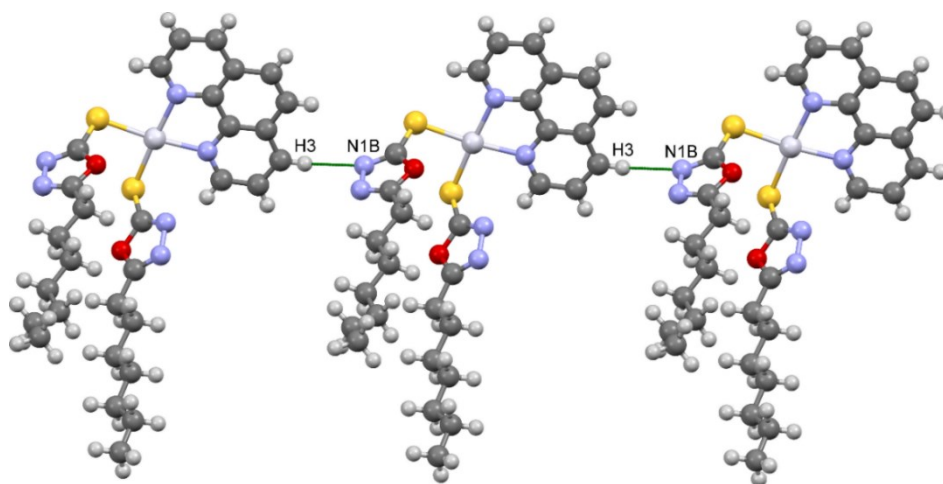
Complexo	6
<i>Comprimentos de ligação (Å)</i>	
Pt01–N1	2,3229(6)
Pt01–N2	2,3229(6)
Pt01–S1A	2,3329(6)
Pt01–S1B	2,3328(6)

<i>Ângulos de ligação (°)</i>	
N1–Pt01–N2	80,48(11)
N1–Pt01–S1A	96,35(9)
N1–Pt01–S1B	174,30(9)
N2–Pt01–S1A	176,75(8)
N2–Pt01–S1B	94,56(8)
S1A–Pt01–S1B	88,56(4)

Fonte: Dados da Pesquisa.

Ao analisar o empacotamento cristalino do complexo **6** é possível verificar que o mesmo é estabilizado por ligações de hidrogênio, no qual o átomo de nitrogênio N1A realiza duas interações, uma com o hidrogênio H8 e outra com H12. Por outro lado, o átomo N2A interage com o átomo H8, enquanto o nitrogênio N2B interage com a fenantrolina através do hidrogênio H10, sendo a interação (C3–H3···N1B) responsável pela organização e crescimento do cristal na direção do eixo *b*, como pode ser visto na Figura 61. Por fim, é possível verificar no empacotamento cristalino do complexo **6**, interações do tipo π - π entre os anéis da fenantrolina (Figura 62) com distância centroide-centroide (Cg1-Cg2) de 3,730 Å, no qual Cg1 é a nuvem eletrônica gerada pelo anel C6/N2/C7/C10/C8/C9 e Cg2 a nuvem gerada pelo anel C4/C3/C1/C2/C5/N1. Outras interações importantes estão listadas na Tabela 22.

Figura 61. Representação da interação C3–H3···N1B (crescimento do cristal na direção do eixo *b*) para o complexo **6**.



Fonte: Dados da Pesquisa.

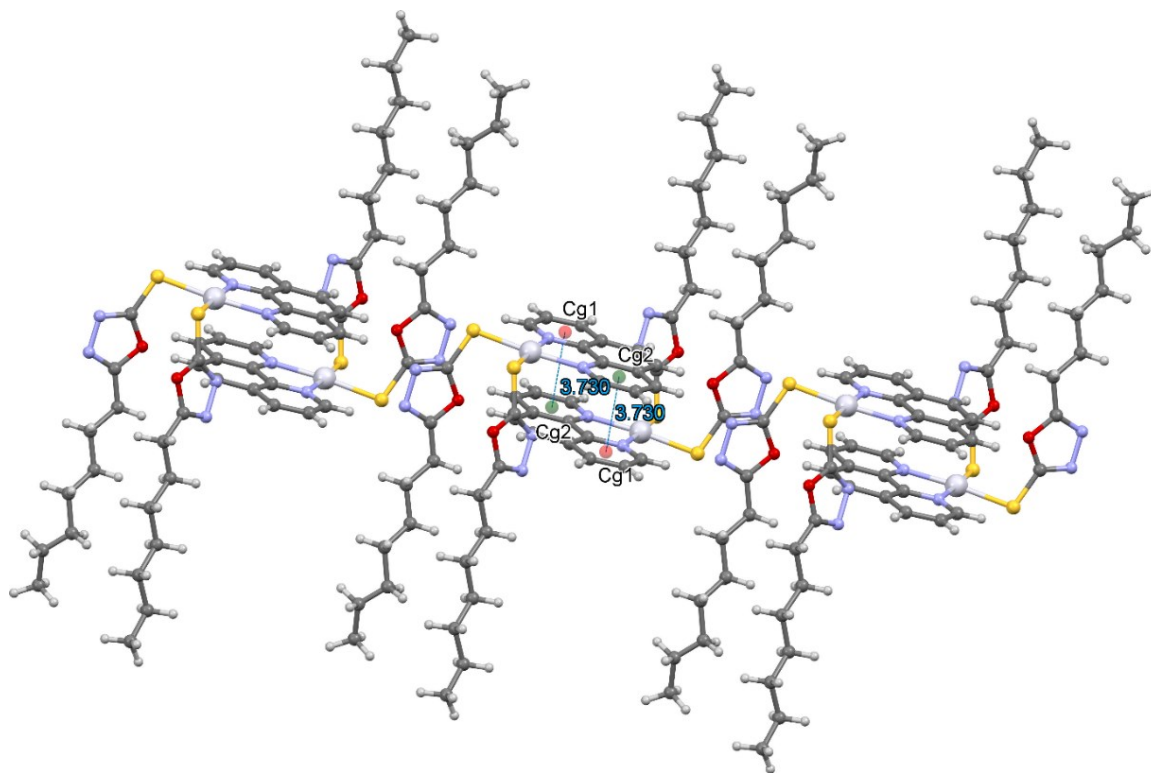
Tabela 22. Principais interações intra e/ou intermoleculares (ligação de hidrogênio) para o complexo 6.

Interação A–H⋯R	Distância (A–H) (Å)	Distância (A⋯R) (Å)	Ângulo (A–H⋯R) (°)
C5B–H5B⋯N1B ⁱ	0,971	3,812 (4)	171,9
C3–H3⋯N1B ⁱⁱ	0,930	3,332 (6)	153,7
C10–H10⋯N2B ⁱⁱⁱ	0,929	3,286 (5)	133,8
C11–H11⋯O1B ^{iv}	0,930	3,350 (5)	124,6
C12–H12⋯O1B ^{iv}	0,929	3,375 (5)	122,4
C12–H12⋯N1A ^{iv}	0,929	3,391 (5)	140,8
C8–H8⋯N1A ^{iv}	0,929	3,376 (7)	139,4
C8–H8⋯N2A ^{iv}	0,929	3,829 (7)	158,8

i) $-1+x, y, z$ ii) $x, -1+y, z$ iii) $1-x, -y, 1+z$ iv) $x, 1-y, 1-z$

Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 62. Representação das interações do tipo π - π *stacking* presentes no cristal do complexo 6.

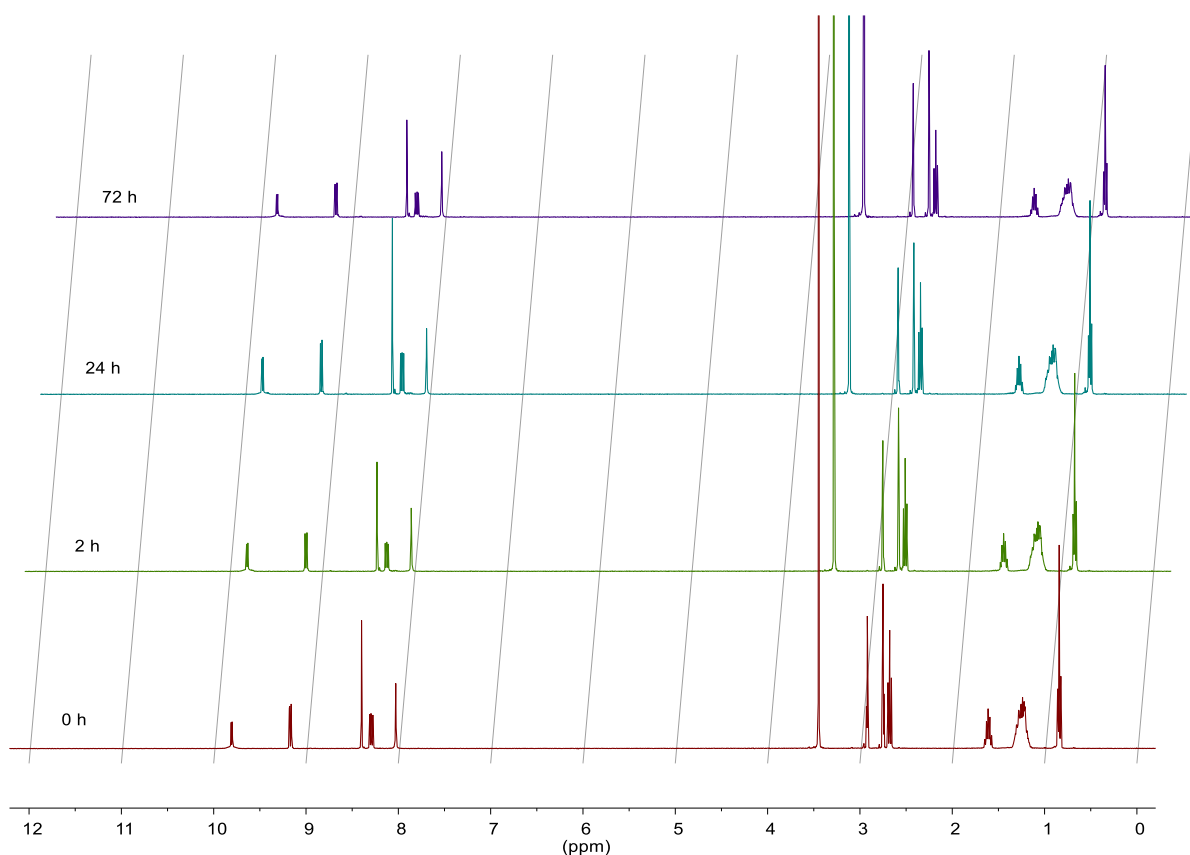


Fonte: Dados da Pesquisa.

4.7 Estudo de Estabilidade

Para o desenvolvimento e aplicação de complexos metálicos com potencial farmacológico, é interessante que os mesmos sejam estáveis até atingirem o alvo biológico ou que se estabeleça qual é a espécie ativa, caso o composto seja modificado nos meios fisiológicos. É interessante ressaltar que a maioria dos quimioterápicos são administrados em solução por via intravenosa. Para avaliar a estabilidade dos complexos solúveis em solventes adequados para ensaios biológicos, o complexo **6** foi monitorado por RMN de ^1H em DMF-d_7 à temperatura ambiente por um período de 72 h. Analisando os espectros de RMN de ^1H do complexo **6** (Figura 63) é possível verificar que não houve nenhuma alteração nos sinais de deslocamento químico atribuídos aos hidrogênios de alcanos do grupo alquila na região de 0,8–3,0 ppm presente no ligante oxadiazol, bem como na região de 7,0–10,0 ppm, cujos sinais são atribuídos à 1,10-fenantrolina. Estas observações indicam que os complexos avaliados são estáveis em dimetilformamida, solvente utilizado nos ensaios biológicos (ver item 4.8).

Figura 63. Espectros de RMN de ^1H (DMF-d_7 , 400 MHz) para o complexo **6** em diferentes intervalos de tempo.



Fonte: Dados da Pesquisa.

4.8 Estudos Biológicos

4.8.1 Teste de Citotoxicidade

O câncer de mama é o câncer mais comum entre as mulheres e uma das principais causas de morte entre elas (MOMENIMOVAHED; SALEHINIYA, 2019). O câncer de mama é uma doença heterogênea classificada em diferentes subtipos com prognósticos e respostas variadas ao tratamento. O câncer de mama triplo-negativo (TNBC) é um dos subtipos que tem um prognóstico particularmente ruim devido ao seu alto potencial metastático, biologia agressiva e opções limitadas de tratamento farmacológico, por não ser passível de terapia hormonal, já que não apresenta expressão dos alvos terapêuticos, como receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR) e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) (VOJTEK *et al.*, 2019). É interessante ressaltar que para pacientes com TNBC, uma terapia combinada com cirurgia, quimioterapia e radioterapia ainda é uma opção de tratamento para os pacientes com câncer de mama metastático, doença até então incurável (DOMÍNGUEZ-MARTÍS *et al.*, 2018).

Neste contexto, o potencial citotóxico dos complexos **6** e **7**, bem como de seus ligantes foram avaliados contra duas linhagem celulares de câncer de mama, a saber, células MCF-7, um responsivo hormonal clássico (LEVENSON; JORDAN, 1997) e células triplo-negativas MDA-MB-231 (DEAN; FOJO; BATES, 2005). Para isso, concentrações em série ($2,50 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ – $3,9 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$) de ligantes e complexos foram incubadas com células tumorais MCF-7 e MDA-MB-231 por 48 horas. Os valores de IC_{50} ilustrados na Tabela 23 são referentes à concentração mínima necessária capaz de inibir 50% do crescimento celular. Para avaliar o potencial citotóxico destes complexos, os resultados obtidos foram comparados com a cisplatina, principal fármaco anticâncer.

Considerando os compostos e os ensaios realizados, é possível verificar que os complexos apresentaram maior atividade citotóxica contra as células MCF-7 do que contra as células MDA-MB-231, em especial, o complexo **7** que foi até seis vezes mais ativo contra a linhagem MCF-7 em comparação com o seu ligante livre e o fármaco cisplatina. Além disso, percebe-se que o complexo **7** ($IC_{50} = 11,46 \pm 1,0$) é mais eficaz que o complexo **6** ($IC_{50} = 39,91 \pm 2,7$) contra a linhagem celular MCF-7. Por outro lado, na linhagem MDA-MB-231 observou-se que o complexo **7** é apenas ligeiramente mais ativo que a cisplatina, enquanto **6** foi menos ativo. Estas observações indicam que um aumento na cadeia carbônica o

que proporciona aumento na lipofilicidade, fez com que o complexo **7** fosse mais ativo, colocando-o como um candidato a estudos posteriores. Além disso, os resultados aqui apresentados também indicam que vale a pena empregar técnicas que permitam avaliar os complexos contendo grupos alquila maiores, uma vez que podem apresentar atividade citotóxica bem superiores à cisplatina.

Tabela 23. Valores de IC₅₀ (μM) dos complexos **6** e **7** e seus respectivos ligantes contra duas linhagens celulares de câncer de mama: (MCF-7) e (MDA-MB-231).

Compostos	IC ₅₀ (μmol L ⁻¹)	
	MCF-7	MDA-MB-231
6	39,91 ± 2,7	65,31 ± 5,0
7	11,46 ± 1,0	42,76 ± 4,1
5-heptil-1,3,4-odzt	36,06 ± 3,0	78,45 ± 5,8
5-nonil-1,3,4-odzt	69,84 ± 3,2	94,19 ± 5,9
[Pt(fen)Cl ₂]	68,65 ± 4,8	65,39 ± 6,4
Cisplatina	63,39 ± 3,1	53,32 ± 4,6

Fonte: Dados da Pesquisa.

4.8.2 Interação com ADN

Um dos principais alvos farmacológicos da cisplatina e de vários compostos de platina é o ADN (BERGAMO; DYSON; SAVA, 2018). Por isso, estudos de ligação ao ADN são essenciais para obter mais informações sobre a afinidade e reatividade dos compostos de platina em relação a essa biomolécula. Experimentos de titulação de absorção na região do UV-Vis podem fornecer informações preliminares. A ocorrência do modo de intercalação é sugerida quando se observa um efeito hipocrômico frequentemente acompanhado do efeito batocrômico (desvio para o vermelho) (BARRA *et al.*, 2016; REHMAN *et al.*, 2015; SIRAJUDDIN; ALI; BADSHAH, 2013). Por outro lado, o hipercromismo pode ser atribuído ao modo de ligação do sulco e/ou da ligação eletrostática entre compostos catiônicos e grupos fosfato do esqueleto do ADN (SIRAJUDDIN; ALI; BADSHAH, 2013).

O aumento da concentração de ct-ADN resultou no efeito hipocrômico na banda de transferência de carga intraligante (ILCT) observado próximo a 268 nm e 264 nm para os complexos **6** e **7**, respectivamente, como observado nos espectros eletrônicos (Figura 64 e Figura 65). A Tabela 24, mostra os valores das constantes de ligação K_b obtidos por meio da equação de Benesi-Hildebrand (duplo-recíproco) para os complexos **6** e **7**, que são da ordem de 10^4 M^{-1} ; valores estes inferiores aos reportados na literatura para metalintercaladores e intercaladores clássicos ($10^5 - 10^7 \text{ M}^{-1}$) (BERGAMO; DYSON; SAVA, 2018), no entanto, semelhante a outros complexos de metal com valores de K_b entre 10^3 e 10^4 M^{-1} (PAIXÃO *et al.*, 2019, 2017).

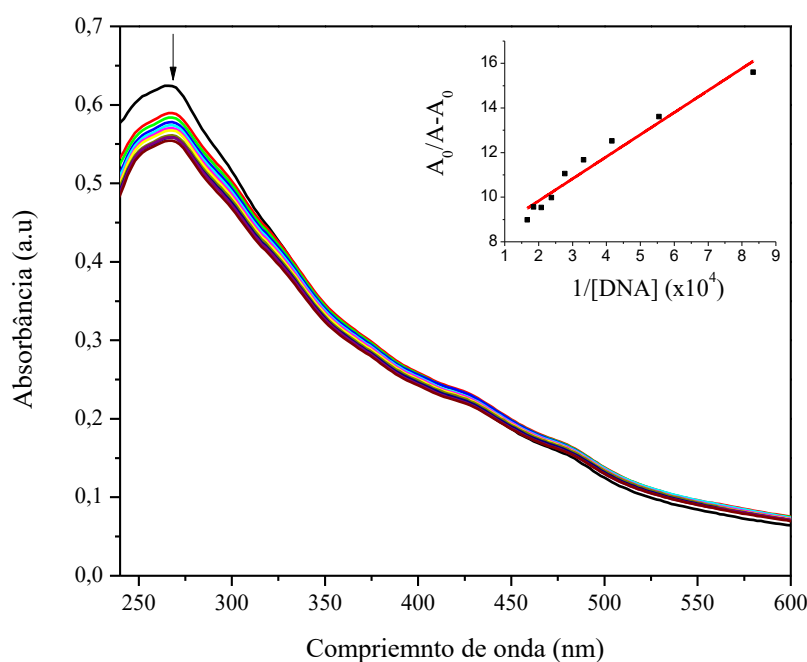
Tabela 24. Constantes de ligação ao ADN (K_b) para complexos de platina(II) **6** e **7**.

Complexes	λ (nm)	K_b (M^{-1})	R^*
6	268	$7,94 \times 10^4$	0,9794
7	264	$9,00 \times 10^4$	0,9943

* Coeficiente de correlação.

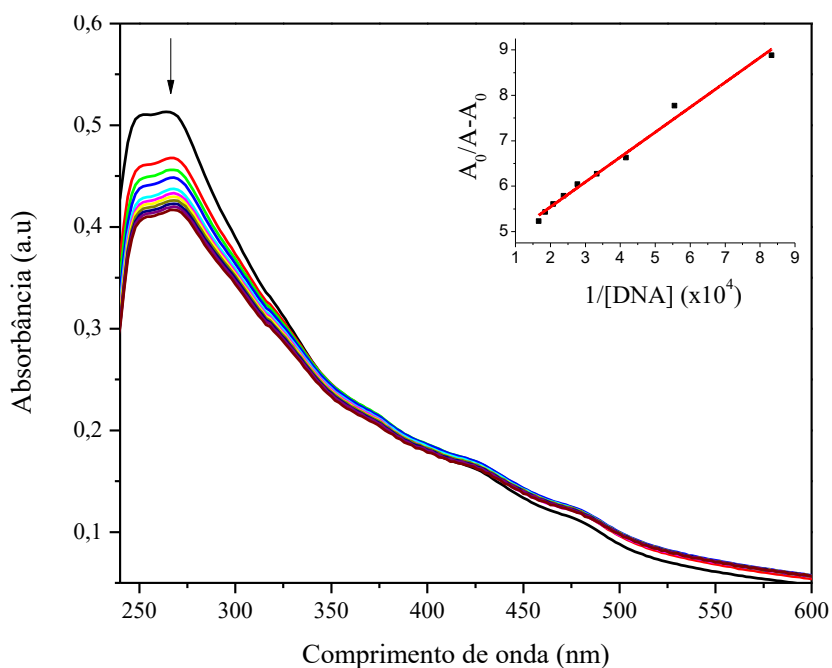
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 64. Espectros de absorção na região do UV-Vis do complexo **6** ($2,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$) com concentração crescente de ct-ADN em solução tampão (pH = 7,3). Requadro: $A_0 / A - A_0$ versus $1/[\text{ADN}]$.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 65. Espectros de absorção na região do UV-Vis do complexo **7** ($2,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$) com concentração crescente de ct-ADN em solução tampão (pH = 7,3). Requadro: $A_0 / A - A_0$ versus $1/[\text{ADN}]$.

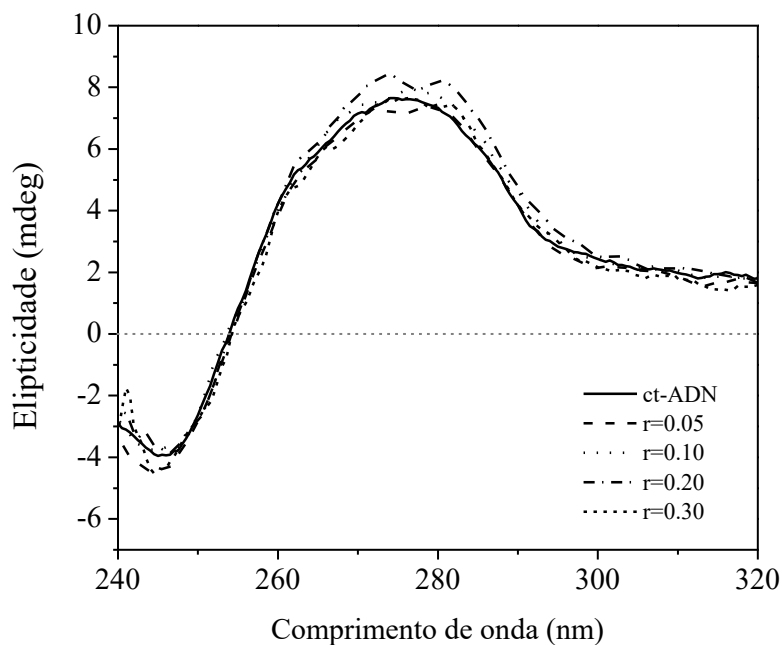


Fonte: Dados da Pesquisa.

Alterações na estrutura secundária do ADN induzida por complexos metálicos podem ser monitoradas por espectroscopia de dicroísmo circular (DC), que é uma técnica bastante sensível. Espera-se que duas absorções apareçam em um espectro DC típico de ct-ADN: uma banda positiva a $\sim 275 \text{ nm}$ atribuída ao empilhamento $\pi-\pi^*$ das bases nitrogenadas do ADN e uma banda negativa $\sim 245 \text{ nm}$ associada à helicidade da forma (B) do ADN (RODGER; NORDÉN, 1997). Como descrito na literatura, pouca ou nenhuma alteração nos espectros de DC sugere ligação nos sulcos ou interação eletrostática, que pode ocorrer entre compostos catiônicos e grupos fosfatos da estrutura do ADN (KELLETT *et al.*, 2019; RODGER; NORDÉN, 1997). Enquanto um aumento na intensidade das bandas (positiva e negativa) é indicativo de que a interação ocorra por intercalação (KELLETT *et al.*, 2019; PAIXÃO *et al.*, 2017).

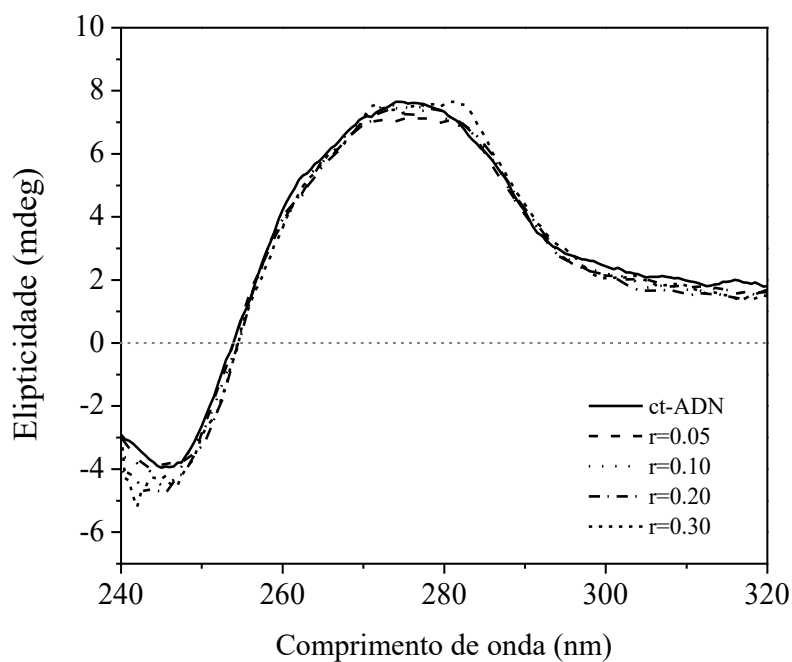
Ao aumentar a concentração dos complexos de platina, não foram observadas alterações significativas, nas bandas positiva e negativa, sugerindo que ambos os compostos interagem com o sulco do ct-ADN. Os espectros de DC dos complexos **6** e **7** estão representados na Figura 66 e Figura 67, respectivamente.

Figura 66. Espectro de dicroísmo circular DC de ct-ADN ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em tampão tris-HCl $5,0 \times 10^{-3}$ /NaCl $5,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ em concentrações crescente do complexo **6** ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, DMF), razão molar entre as concentrações do complex e ADN [complex]/[ADN].



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 67. Espectro de dicroísmo circular DC de ct-ADN ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em tampão tris-HCl $5,0 \times 10^{-3}$ /NaCl $5,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ em concentrações crescente do complexo **7** ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, DMF), razão molar entre as concentrações do complex e ADN [complex]/[ADN].

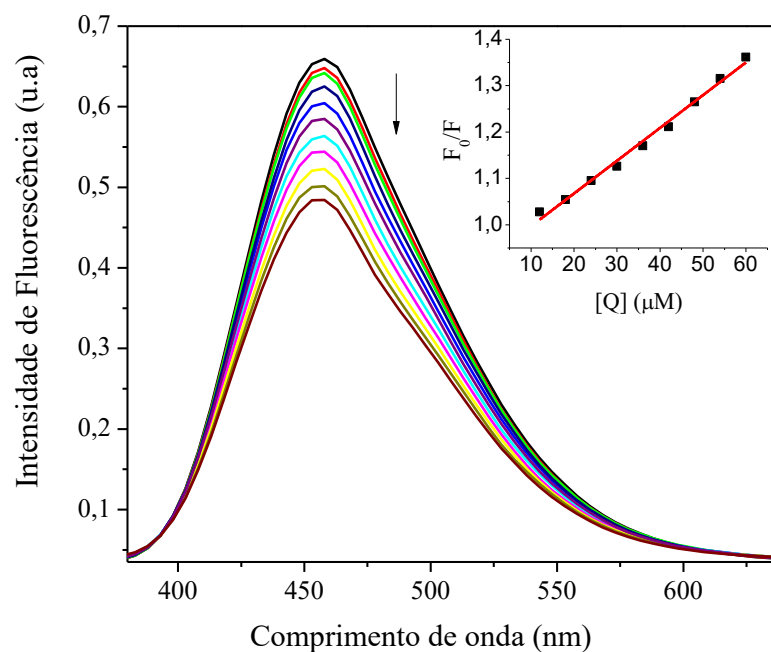


Fonte: Dados da Pesquisa.

Para melhor abordar o modo de ligação envolvido entre estes complexos de platina e ct-ADN, foi realizado um ensaio de deslocamento competitivo com Hoechst 33258, que é uma sonda de fluorescência que se liga com alta seletividade a sulcos menores, preferencialmente em sequências ricas em adenina-timina da dupla fita do ADN, o que resulta um aumento significativo da intensidade de fluorescência do sistema ADN-Hoechst (HAQ *et al.*, 1997; PJURA; GRZESKOWIAK; DICKERSON, 1987; REHMAN *et al.*, 2015).

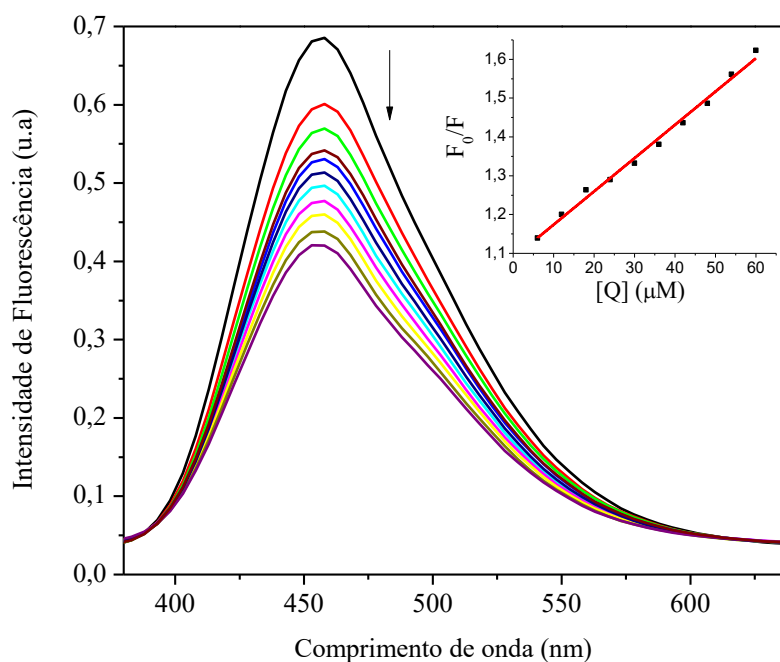
Um composto capaz de liberar o Hoechst 33258 da estrutura do ADN provoca uma diminuição na intensidade da fluorescência. Os espectros de fluorescência da solução de Hoechst-ADN em concentrações crescentes dos complexos **6** e **7** (Figura 68 e Figura 69) evidencia uma supressão na fluorescência de 26,56% e 38,39%, respectivamente, sugerindo que ambos os compostos são capazes de liberar Hoechst 33258 da estrutura do ADN. Portanto, indicando que o modo de ligação dos complexos com o ADN ocorre pelo sulco menor. As constantes de Stern-volmer (K_{SV}) e os valores percentuais da supressão de fluorescência (Tabela 25) indicam que a afinidade de ligação do complexo **7** em relação ao sulco menor é maior que a observada para o complexo **6**. Esses dados corroboram bem com os resultados anteriores obtidos por espectroscopia na região do UV-vis e pela técnica de dicroísmo circular.

Figura 68. Espectros de fluorescência dos sistemas Hoechst-ADN em tampão aquoso na ausência e presença de quantidades crescentes do complexo **6** $\lambda_{ex} = 338$ nm, $[Hoechst] = 6,0 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹, $[ADN] = 6,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, $[Complexo] = 0 - 6,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹. Requadro: gráfico Stern-Volmer F_0/F versus $[Q]$.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 69. Espectros de fluorescência dos sistemas Hoechst-ADN em tampão aquoso na ausência e presença de quantidades crescentes do complexo **7** $\lambda_{ex} = 338$ nm, [Hoechst] = $0 - 6,0 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹, [ADN] = $6,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, [Complexo] = $0 - 6,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹. Requadro: gráfico Stern-Volmer F_0/F versus [Q].



Fonte: Dados da Pesquisa.

Tabela 25. Constante de Stern-Volmer (K_{SV}) e supressão da emissão de fluorescência (Q%) dos complexos de platina(II) **6** e **7**.

Complexos	K_{SV} (M ⁻¹)	R*	Q%
6	7.07×10^3	0.9960	26.56
7	8.58×10^3	0.9958	38.39

* coeficiente de correlação

Fonte: Dados da Pesquisa.

Sabe-se que dentre os diferentes adutos Pt-ADN o mais frequente é a ligação cruzada intrafita entre a platina e os átomos N7 do anel imidazol de duas guaninas adjacentes pelo sulco maior. Os adutos formados tem capacidade de torcer o ADN por meio de ligação covalente encurtando o comprimento axial da dupla hélice, o que causa diversos danos ao ADN. (BRABEC; HRABINA; KASPARKOVA, 2017; NEVES; VARGAS, 2011; SHAHABADI; KASHANIAN; FATAHI, 2011). Há relatos na literatura de complexos de platina que formam adutos no sulco menor do ADN através da interação com o nitrogênio endocíclico de adenina-N3, uma interação que se diferenciada do modelo tradicional, cuja exigência é o ataque nucleofílico à guanina-N7 como a etapa principal na formação das ligações cruzadas intrafita

(BRABEC; HRABINA; KASPARKOVA, 2017; PAGES *et al.*, 2015) Portanto, de acordo com os dados obtidos nos testes de interação com o ADN em conjunto com os resultados dos testes de citotoxicidade, pode-se inferir que a melhor atividade observada para os complexos em comparação com o fármaco cisplatina, esteja relacionado a diferença no modo de interação o que leva a mecanismo de ação diferenciado. Enquanto a maior eficiência do complexo 7 esteja relacionada com o aumento da cadeia alifática no ligante, conferindo-lhe uma maior lipofilicidade, o que facilita a passagem do composto pela membrana celular. Estudos de docagem molecular estão sendo realizados para avaliar e/ou prever a relação estrutura-atividade biológica, uma técnica útil que pode corroborar com os dados experimentais obtidos nos estudos de interação com ADN até o momento.

5 CONCLUSÕES

Dezesseis novos complexos foram sintetizados, partindo dos precursores $[MCl_2(PPh_3)_2]$ ou $[MCl_2(fen)]$, onde $M = Pt(II)$ – (onze complexos) ou $Pd(II)$ – (cinco complexos), sendo utilizados como ligantes, cinco derivados de 5-alkil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona, onde a diferença entre esses ligantes é a quantidade de átomos de carbono (7 a 15 átomos de carbono), no grupo alquila localizado na posição 5 do anel oxadiazol, e o 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol. Todos os complexos foram caracterizados por análise elementar, medidas de condutividade, espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear.

Dos dezesseis complexos apenas os complexos de **1–5** foram analisados por espectrometria de massas de alta resolução com ionização por *electrospray*, que em conjunto com as demais técnicas confirmou a presença de dois ligantes coordenados ao centro metálico via átomo de enxofre. A geometria quadrado planar distorcida dos complexos foi confirmada por difração de raios-X de monocristais dos complexos **1–3** e **6**. Confirmando também, a isomerização *trans*- dos complexos de $Pt(II)$ com PPh_3 indicada por meio das constantes de acoplamento (J) obtidos nos espectros de RMN de ^{31}P e ^{195}Pt .

A atividade citotóxica de dois complexos, a saber, os complexos **6** e **7** bem como seus respectivos ligantes foram avaliados contra duas linhas de células do câncer de mama (MCF-7 e MDA-MB-231). O complexo **7** foi mais ativo que o seu respectivo ligante livre e até seis vezes mais ativo que a cisplatina contra a linhagem celular MCF-7. Considerando essa observação, os complexos tiveram os mecanismos de interação com ADN analisados por UV-Vis, dicroísmo circular e espectroscopia de fluorescência. Utilizando-se a espectrometria de UV-vis, foi possível determinar que os complexos de platina(II) **6** e **7** se ligam ao ct-ADN com valores de K_b na faixa de $10^4 M^{-1}$, valor este inferior aos metalintercaladores, indicando que os complexos não interagem por intercalação. Em conjunto com os dados de dicroísmo circular e espectroscopia de fluorescência foi possível inferir que os complexos se ligam ao ADN através do sulco menor, podendo essa interação ser responsável pelos dados de atividade citotóxica observados. Já que o complexo **7** foi o que apresentou o menor valor de IC_{50} nas duas linhagens celulares avaliadas, bem como uma melhor afinidade com o sulco menor do ADN em comparação ao complexo **6**, conclui-se que o aumento da lipofilicidade em decorrência do aumento da cadeia alifática do ligante promoveu uma melhora significativa da atividade biológica do complexo **7**, o que impulsiona a busca por novas estratégias para que os demais complexos cujas cadeias alifáticas dos ligantes possuem 11, 13 e 15 átomos de carbono, bem como os complexos contendo trifenilfosfina possam também ser avaliados.

REFERÊNCIAS

- AL-JIBORI, S. A.; AL-NASSIRI, I. N.; AL-HAYALY, L. J.; JASSIM, A. H. Mixed ligand transition metal complexes of tertiary phosphines and 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione. **Transition Metal Chemistry**. v. 27, n. 2, p. 191–195, 2002. <https://doi.org/10.1023/A:1013943821391>
- AL-JIBORI, S. A.; KHALEEL, T. F.; AHMED, S. A. O.; AL-HAYALY, L. J.; MERZWEILER, K.; WAGNER, C.; HOGARTH, G. Heteroleptic palladium(II) and platinum(II) complexes of 1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf) and heterocyclic thionates: Crystal structures of [Pt(Phozt)₂(κ²-dppf)] (PhoztH=5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione) and [Pd(bzox)₂(κ²-dppf)] [...]. **Polyhedron**. v. 41, n. 1, p. 20–24, jun. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.04.007>
- AL-OMARY, F. A. M.; MARY, Y. S.; PANICKER, C. Y.; EL-EMAM, A. A.; AL-SWAIDAN, I. A.; AL-SAAD, A. A.; VAN ALSENOY, C. Spectroscopic investigations, NBO, HOMO-LUMO, NLO analysis and molecular docking of 5-(adamantan-1-yl)-3-anilinomethyl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-thione, a potential bioactive agent. **Journal of Molecular Structure**. v. 1096, n. 2015, p. 1–14, 2015. <http://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.03.049>
- ALAM, M. N.; HUQ, F. Comprehensive review on tumour active palladium compounds and structure–activity relationships. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 316, p. 36–67, jun. 2016. <http://doi.org/10.1016/j.ccr.2016.02.001>
- ALESI, M.; FANTASIA, S.; MANASSERO, M.; PASINI, A. The Role of Anions in Addressing the Outcome of the Reaction of Tetramethylthiourea with *cis*-Pt^{II}(phos)₂ Moieties (phos = PPh₃ or 1/2dppe), Cyclometallation vs. Hydrolysis to Monothiocarbamate, and the Crystal Structure of *trans*-Bis(N-dimethylmonothiocarba. **European Journal of Inorganic Chemistry**. v. 2006, n. 7, p. 1429–1435, abr. 2006. <https://doi.org/10.1002/ejic.200500892>
- ALESSIO, E.; MESSORI, L. NAMI-A and KP1019/1339, Two Iconic Ruthenium Anticancer Drug Candidates Face-to-Face: A Case Story in Medicinal Inorganic Chemistry. **Molecules (Basel, Switzerland)**. v. 24, n. 10, p. 1–20, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24101995>
- ALHADI, A. A.; OTHMAN, R.; YEHYE, W. A.; RAHMAN, N. A. Formation of 1,3,4-oxadiazolines and 1,3,4-oxadiazepines through acetylation of salicylic hydrazones. **Tetrahedron Letters**. v. 56, n. 4, p. 573–576, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.12.037>
- ALMEIDA, A. M. de; DE OLIVEIRA, B. A.; DE CASTRO, P. P.; DE MENDONÇA, C. C.; FURTADO, R. A.; NICOLELLA, H. D.; DA SILVA, V. L.; DINIZ, C. G.; TAVARES, D. C.; SILVA, H.; DE ALMEIDA, M. V. Lipophilic gold(I) complexes with 1,3,4-oxadiazol-2-thione or 1,3-thiazolidine-2-thione moieties: synthesis and their cytotoxic and antimicrobial activities. **BioMetals**. v. 30, n. 6, p. 841–857, 2017. <https://doi.org/10.1007/s10534-017-0046-6>
- ALMEIDA, V. L. De; LEITÃO, A.; REINA, L. del C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L.; LOPES, M. T. P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-

celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**. v. 28, n. 1, p. 118–129, fev. 2005. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000100021>

ALMEIDA, J. do C.; MARZANO, I. M.; DE PAULA, F. C. S.; PIVATTO, M.; LOPES, N. P.; DE SOUZA, P. C.; PAVAN, F. R.; FORMIGA, A. L. B.; PEREIRA-MAIA, E. C.; GUERRA, W. Complexes of platinum and palladium with β -diketones and DMSO: Synthesis, characterization, molecular modeling, and biological studies. **Journal of Molecular Structure**. v. 1075, p. 370–376, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.07.023>

AMMAR, A. A.; RAVEENDRAN, R.; GIBSON, D.; NASSAR, T.; BENITA, S. A Lipophilic Pt(IV) Oxaliplatin Derivative Enhances Antitumor Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. v. 59, n. 19, p. 9035–9046, 13 out. 2016. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00955>

ANDREW, F. P.; AJIBADE, P. A. Synthesis, characterization and anticancer studies of bis(1-phenylpiperazine dithiocarbamato) Cu(II), Zn(II) and Pt(II) complexes: Crystal structures of 1-phenylpiperazine dithiocarbamato-S,S' zinc(II) and Pt(II). **Journal of Molecular Structure**. v. 1170, p. 24–29, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.05.068>

ANDROUTSOS, G.; DIAMANTIS, A.; VLADIMIROU, L. Cancer's conceptions of Marie François Xavier Bichat (1771-1802), founder of histology. **Journal of B.U.ON**. v. 12, n. 2, p. 295–302, abr. 2007.

ANDROUTSOS, G.; KARAMANO, M.; LYKOURAS, E.; STAMBOULIS, E.; TSOUCALAS, G.; KOUSOULIS, A. A.; MANDELENAKI, D. Joseph-Claude-Anthelme Récamier (1774-1852): Forerunner in surgical oncology. **Journal of B.U.ON**. v. 16, n. 3, p. 572–576, 2011.

ANNAN, N. A.; BUTLER, I. S.; TITI, H. M.; EL-LAZEIK, Y.; JEAN-CLAUDE, B. J.; MOSTAFA, S. I. DNA interaction and anticancer evaluation of new zinc(II), ruthenium(II), rhodium(III), palladium(II), silver(I) and platinum(II) complexes based on kojic acid; X-ray crystal structure of $[\text{Ag}(\text{ka})(\text{PPh}_3)] \cdot \text{H}_2\text{O}$. **Inorganica Chimica Acta**. v. 487, p. 433–447, mar. 2019. DOI: 10.1016/j.ica.2018.12.031. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.12.031>

ARMSTRONG, L. E.; JOHNSON, E. C. Water intake, water balance, and the elusive daily water requirement. **Nutrients**. v. 10, n. 12, p. 1–25, 2018. <https://doi.org/10.3390/nu10121928>

AYYANNAN, G.; MOHANRAJ, M.; RAJA, G.; BHUVANESH, N.; NANDHAKUMAR, R.; JAYABALAKRISHNAN, C. Design, synthesis, structure and biological evaluation of new palladium(II) hydrazone complexes. **Inorganica Chimica Acta**. v. 453, p. 562–573, <https://doi.org/10.1016/j.ica.2016.09.025>

BAI, L.; GAO, C.; LIU, Q.; YU, C.; ZHANG, Z.; CAI, L.; YANG, B.; QIAN, Y.; YANG, J.; LIAO, X. Research progress in modern structure of platinum complexes. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 140, p. 349–382, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.034>

BAJAJ, S.; ROY, P. P.; SINGH, J. Synthesis, thymidine phosphorylase inhibitory and computational study of novel 1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives as potential anticancer

agents. **Computational Biology and Chemistry**. v. 76, n. March, p. 151–160, 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.05.013>

BARBOSA, G. de A. D.; DE AGUIAR, A. P. Synthesis of 1,3,4-thiadiazole derivatives and microbiological activities: A review. **Revista Virtual de Química**. v. 11, n. 3, p. 806–848, 2019. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20190058>

BARRA, C. V.; ROCHA, F. V.; MOREL, L.; GAUTIER, A.; GARRIDO, S. S.; MAURO, A. E.; FREM, R. C. G.; NETTO, A. V. G. DNA binding, topoisomerase inhibition and cytotoxicity of palladium(II) complexes with 1,10-phenanthroline and thioureas. **Inorganica Chimica Acta**. v. 446, p. 54–60, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2016.02.053>

BASKAR, R.; LEE, K. A.; YEO, R.; YEOH, K. W. Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. **International Journal of Medical Sciences**. v. 9, n. 3, p. 193–199, 27 fev. 2012. <https://doi.org/10.7150/ijms.3635>

BASZKOWSKY, L. S.; SUPKO, J. G.; CHABNER, B. A., "Principles of Chemotherapy". **Clinical Radiation Oncology**, 3. ed. [S.l.], Elsevier, 2012. p. 165–179.
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1637-5.00008-0>

BAUMEISTER, S. H.; FREEMAN, G. J.; DRANOFF, G.; SHARPE, A. H. Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer. **Annual Review of Immunology**. v. 34, n. 1, p. 539–573, 20 maio 2016. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112049>

BELLI DELL' AMICO, D.; COLALILLO, M.; LABELLA, L.; MARCHETTI, F.; SAMARITANI, S. Synthesis and reactivity of platinum(II) triphenylphosphino complexes with aromatic aldoximes. **Inorganica Chimica Acta**. v. 470, p. 181–186, 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.04.058>

BERALDO, H. Contribuições da química inorgânica para a química medicinal. **Química Nova na Escola**. n. 6, p. 4–6, 2005.

BERGAMO, A.; DYSON, P. J.; SAVA, G. The mechanism of tumour cell death by metal-based anticancer drugs is not only a matter of DNA interactions. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 360, p. 17–33, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.01.009>

BERGMAN, M. E.; DAVIS, B.; PHILLIPS, M. A. Medically useful plant terpenoids: Biosynthesis, occurrence, and mechanism of action. **Molecules**. v. 24, n. 21, p. 1–23, 2019.
<https://doi.org/10.3390/molecules24213961>

BERNÈS, S.; MELÉNDEZ, F. J.; TORRENS, H. *Cis-trans* isomerism in a square-planar platinum(II) complex bearing bulky fluorinated phosphane ligands. **Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry**. v. 72, n. 4, p. 268–273, 2016.
<https://doi.org/10.1107/S2053229616003132>

BIERBACH, U.; FARRELL, N. Structural and reactivity studies on the ternary system guanine/methionine/*trans*-[PtCl₂(NH₃)L] (L = NH₃, quinoline): Implications for the mechanism of action of nonclassical *trans*-platinum antitumor complexes. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**. v. 3, n. 6, p. 570–580, 1998.
<https://doi.org/10.1007/s007750050270>

BOOTSMA, A. N.; WHEELER, S. E. Tuning Stacking Interactions between Asp-Arg Salt Bridges and Heterocyclic Drug Fragments. **Journal of Chemical Information and Modeling**. v. 59, n. 1, p. 149–158, 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00563>

BRABEC, V.; HRABINA, O.; KASPARKOVA, J. Cytotoxic platinum coordination compounds. DNA binding agents. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 351, p. 2–31, nov. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.04.013>

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

BRUKER. **APEX3. APEX3; SAINT and SADABS**. Madison, Wisconsin, USA, Bruker AXS Inc. , 2016.

CAGEL, M.; GROTZ, E.; BERNABEU, E.; MORETTON, M. A.; CHIAPPETTA, D. A. Doxorubicin: nanotechnological overviews from bench to bedside. **Drug Discovery Today**. v. 22, n. 2, p. 270–281, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.11.005>

CERAMELLA, J.; MARICONDA, A.; IACOPETTA, D.; SATURNINO, C.; BARBAROSSA, A.; CARUSO, A.; ROSANO, C.; SINICROPI, M. S.; LONGO, P. From coins to cancer therapy: Gold, silver and copper complexes targeting human topoisomerases. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**. v. 30, n. 3, p. 126905, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.126905>

CHAI, K.; KUANG, W.; LAN, Z.; ZHANG, L.; JIANG, Y.; HAN, T.; NIU, J.; WANG, J.; DUAN, X. Synthesis, characterization, DNA binding, topoisomerase I inhibition and antiproliferation activities of three new functionalized terpyridine platinum(II) complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 192, n. December 2018, p. 17–24, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.12.003>

CHAVES, J. D. S.; NEUMANN, F.; FRANCISCO, T. M.; CORRÊA, C. C.; LOPES, M. T. P.; SILVA, H.; FONTES, A. P. S.; DE ALMEIDA, M. V. Synthesis and cytotoxic activity of gold(I) complexes containing phosphines and 3-benzyl-1,3-thiazolidine-2-thione or 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione as ligands. **Inorganica Chimica Acta**. v. 414, p. 85–90, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2014.01.042>

CHAVES, J. D. S.; TUNES, L. G.; CHRIS, C. H.; FRANCISCO, T. M.; CORRÊA, C. C.; MURTA, S. M. F.; MONTE-NETO, R. L.; SILVA, H.; FONTES, A. P. S.; DE ALMEIDA, M. V. Novel gold(I) complexes with 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione and phosphine as potential anticancer and antileishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 127, p. 727–739, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.10.052>

CHEN, H. H. W.; KUO, M. T. Improving radiotherapy in cancer treatment: Promises and challenges. **Oncotarget**. v. 8, n. 37, p. 62742–62758, 5 set. 2017. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18409>

CHITAMBAR, C. R. The therapeutic potential of iron-targeting gallium compounds in human disease: From basic research to clinical application. **Pharmacological Research**. v. 115, p. 56–64, 2017. <http://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.11.009>

- CHUAIRE, L.; CEDIEL, J. F. Paul Ehrlich : de las tinciones a las balas mágicas. **Colombia Médica**. v. 39, n. 3, p. 291–295, 2008. Disponível em: <http://ezproxybib.pucp.edu.pe:2048/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02225a&AN=pucp.387549&lang=es&site=eds-live&scope=site>.
- CLARK, H. C.; MILNE, C. R. Phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectra of methylplatinum(II) and methylpalladium(II) cations containing 4-substituted pyridine ligands. **Canadian Journal of Chemistry**. v. 57, n. 9, p. 958–960, 1979. <https://doi.org/10.1139/v79-158>
- D'AMATO, R.; FURLANI, A.; COLAPIETRO, M.; PORTALONE, G.; CASALBONI, M.; FALCONIERI, M.; RUSSO, M. V. Synthesis, characterisation and optical properties of symmetrical and unsymmetrical Pt(II) and Pd(II) bis-acetylides. Crystal structure of *trans*-[Pt(PPh₃)(C≡C-C₆H₅)(C≡C-C₆H₄NO₂)]. **Journal of Organometallic Chemistry**. v. 627, n. 1, p. 13–22, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)00791-9](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)00791-9)
- DA SILVA, R. G.; DA SILVA, W. E.; BELIAN, M. F. Antineoplastic chemotherapies platinum-based under the light of evolutionary biology. **Revista Virtual de Quimica**. v. 10, n. 5, p. 1140–1167, 2018. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20180081>
- DE OLIVEIRA, Leticia P.; CARNEIRO, Z. A.; RIBEIRO, C. M.; LIMA, M. F.; PAIXÃO, D. A.; PIVATTO, M.; DE SOUZA, M. V. N.; TEIXEIRA, L. R.; LOPES, C. D.; DE ALBUQUERQUE, S.; PAVAN, F. R.; GUERRA, W. Three new platinum complexes containing fluoroquinolones and DMSO: Cytotoxicity and evaluation against drug-resistant tuberculosis. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 183, p. 77–83, jun. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.03.010>
- DE OLIVEIRA, Leticia P.; DE SOUZA, Í. P.; PAIXÃO, D. A.; SOUSA, L. M.; LIMA, M. F.; DE S. PEREIRA, C.; SILVA, H.; PEREIRA-MAIA, E. C.; GUERRA, W. Pt(II) complexes of the type *trans*-[PtCl₂(DMSO)(hydrazide)] and *cis*-[PtCl₂(hydrazide)₂]: Solvolysis and cytotoxic activity. **Journal of Molecular Structure**. v. 1192, p. 76–81, set. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.04.134>
- DEAN, M.; FOJO, T.; BATES, S. Tumour stem cells and drug resistance. **Nature Reviews Cancer**. v. 5, n. 4, p. 275–284, abr. 2005. <https://doi.org/10.1038/nrc1590>
- DELL'ANNA, M. M.; CENSI, V.; CARROZZINI, B.; CALIANDRO, R.; DENORA, N.; FRANCO, M.; VECLANI, D.; MELCHIOR, A.; TOLAZZI, M.; MASTRORILLI, P. Triphenylphosphane Pt(II) complexes containing biologically active natural polyphenols: Synthesis, crystal structure, molecular modeling and cytotoxic studies. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 163, p. 346–361, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.08.006>
- DEO, K. M.; ANG, D. L.; MCGHIE, B.; RAJAMANICKAM, A.; DHIMAN, A.; KHOURY, A.; HOLLAND, J.; BJELOSEVIC, A.; PAGES, B.; GORDON, C.; ALDRICH-WRIGHT, J. R. Platinum coordination compounds with potent anticancer activity. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 375, p. 148–163, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.11.014>.
- DILRUBA, S.; KALAYDA, G. V. Platinum-based drugs: past, present and future. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**. v. 77, n. 6, p. 1103–1124, 1 jun. 2016. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-2976-z>

DOMÍNGUEZ-MARTÍS, E.; MOSTEIRO-MIGUÉNS, D.; VIGO-GENDRE, L.; LÓPEZ-ARES, D.; FREIRE-GARABAL, M.; NÚÑEZ-IGLESIAS, M.; NOVÍO, S. Non-Platinum Metal Complexes as Potential Anti-Triple Negative Breast Cancer Agents. **Crystals**. v. 8, n. 10, p. 369, 20 set. 2018. <https://doi.org/10.3390/cryst8100369>

ESPINOSA, A. V.; COSTA, D. de S.; TUNES, L. G.; MONTE-NETO, R. L. do; GRAZUL, R. M.; ALMEIDA, M. V.; SILVA, H. Anticancer and antileishmanial in vitro activity of gold(I) complexes with 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione ligands derived from δ -D-gluconolactone. *Chemical Biology & Drug Design*. n. December 2019, p. cbdd.13757, 26 jul. 2020. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13757>

FAGUET, G. B. A brief history of cancer: Age-old milestones underlying our current knowledge database. **International Journal of Cancer**. v. 136, n. 9, p. 2022–2036, 2015. <https://doi.org/10.1002/ijc.29134>

FANELLI, M.; FORMICA, M.; FUSI, V.; GIORGI, L.; MICHELONI, M.; PAOLI, P. New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 310, p. 41–79, mar. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.11.004>

FAROOQ, M. A.; AQUIB, M.; FAROOQ, A.; HALEEM KHAN, D.; JOELLE MAVIAH, M. B.; SIED FILLI, M.; KESSE, S.; BOAKYE-YIADOM, K. O.; MAVLYANOVA, R.; PARVEEN, A.; WANG, B. Recent progress in nanotechnology-based novel drug delivery systems in designing of cisplatin for cancer therapy: an overview. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**. v. 47, n. 1, p. 1674–1692, 2019. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1604535>

FAROOQI, S. I.; ARSHAD, N.; CHANNAR, P. A.; PERVEEN, F.; SAEED, A.; LARIK, F. A.; JAVEED, A. Synthesis, theoretical, spectroscopic and electrochemical DNA binding investigations of 1,3,4-thiadiazole derivatives of ibuprofen and ciprofloxacin: Cancer cell line studies. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. v. 189, n. October, p. 104–118, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.10.006>

FARRELL, N.; KELLAND, L. R.; ROBERTS, J. D.; VAN BEUSICHEM, M. Activation of the *trans* geometry in platinum antitumor complexes: a survey of the cytotoxicity of trans complexes containing planar ligands in murine L1210 and human tumor panels and studies on their mechanism of action. **Cancer research**. v. 52, n. 18, p. 5065–72, 15 set. 1992. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1516063>.

FEI, B. L.; TU, S.; WEI, Z.; WANG, P.; LONG, J. Y.; QIAO, C.; CHEN, Z. F. Biological evaluation of optically pure chiral binuclear copper(II) complexes based on a rosin derivative as highly potential anticancer agents. **Dalton Transactions**. v. 48, n. 41, p. 15646–15656, 2019. <https://doi.org/10.1039/C9DT01942A>

FERNÁNDEZ-VEGA, L.; SILVA, V. A. R.; DOMÍNGUEZ-GONZÁLEZ, T. M.; CLAUDIO-BETANCOURT, S.; TORO-MALDONADO, R. E.; MASO, L. C. C.; ORTIZ, K. S.; PÉREZ-VERDEJO, J. A.; GONZÁLEZ, J. R.; ROSADO-FRATICELLI, G. T.; MELÉNDEZ, F. P.; SANTIAGO, F. M. B.; RIVERA-RIVERA, D. A.; NAVARRO, C. M.; CHARDÓN, A. C. B.; VERA, A. O.; TINOCO, A. D. Evaluating ligand modifications of the titanocene and auranofin moieties for the development of more potent anticancer drugs. **Inorganics**. v. 8, n. 2, p. 1–30, 2020. <https://doi.org/10.3390/inorganics8020010>

- FONTES, A. P. S.; ALMEIDA, S. G. de; NADER, L. de A. Platinum Complexes in Cancer Chemotherapy. **Quimica Nova**. v. 20, n. 4, p. 398–406, 1997. <https://doi.org/10.1590/S0100-40421997000400010>
- FUKUHARA, H.; INO, Y.; TODO, T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. **Cancer Science**. v. 107, n. 10, p. 1373–1379, out. 2016. <https://doi.org/10.1111/cas.13027>
- GABANO, E.; MARENGO, E.; BOBBA, M.; ROBOTTI, E.; CASSINO, C.; BOTTA, M.; OSELLA, D. ¹⁹⁵Pt NMR spectroscopy: A chemometric approach. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 250, n. 15–16, p. 2158–2174, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.02.011>
- GARCIA, A.; MACHADO, R. C.; GRAZUL, R. M.; LOPES, M. T. P.; CORRÊA, C. C.; DOS SANTOS, H. F.; DE ALMEIDA, M. V.; SILVA, H. Novel antitumor adamantane-azole gold(I) complexes as potential inhibitors of thioredoxin reductase. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**. v. 21, n. 2, p. 275–292, 2016. <https://doi.org/10.1007/s00775-016-1338-y>
- GE, Y.; ZHENG, N.; CHEN, X.; ZHU, J.; SUN, W.; OLSON, J. R.; AGA, D. S.; HU, W.; TANG, X.; REN, X. GMDTC Chelating Agent Attenuates Cisplatin-Induced Systemic Toxicity without Affecting Antitumor Efficacy. **Chemical Research in Toxicology**. v. 32, n. 8, p. 1572–1582, 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00097>
- GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 7, n. 1, p. 81–122, 1971. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)80009-0](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)80009-0)
- GEWEHR, R. B.; BAËTA, J.; GOMES, E.; TAVARES, R. Sobre as práticas tradicionais de cura: subjetividade e objetivação nas propostas terapêuticas contemporâneas. **Psicologia USP**. v. 28, n. 1, p. 33–43, 2017. <https://doi.org/10.1590/0103-656420150092>
- GIBSON, D. Multi-action Pt(IV) anticancer agents; do we understand how they work? **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 191, n. August 2018, p. 77–84, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.11.008>
- GRANT, G. J.; GALAS, D. F.; POULLAOS, I. M.; CARTER, S. M.; VANDERVEER, D. G. Synthetic and structural studies of heteroleptic platinum(II) complexes containing crown trithioether and diphosphine ligands. Heteroleptic platinum(II) complexes with crown thioether and phosphine ligands. Part IV.1. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**. n. 15, p. 2973–2980, 19 jul. 2002. <https://doi.org/10.1039/b202741k>
- GRANT, G. J.; POOL, J. A.; VANDERVEER, D. G. Chiral effects on a fluxional ligand: Chiral diphosphine platinum(II) complexes with thiacycrowns. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**. n. 20, p. 3981–3984, 2003. <https://doi.org/10.1039/b306663k>
- HAMBLEY, T. W. Platinum binding to DNA: Structural controls and consequences. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**. n. 19, p. 2711–2718, 2001. <https://doi.org/10.1039/b105406f>
- HAQ, I.; LADBURY, J. E.; CHOWDHRY, B. Z.; JENKINS, T. C.; CHAIRES, J. B. Specific binding of Hoechst 33258 to the d(CGCAAATTTGCG)₂ duplex: Calorimetric and

spectroscopic studies. **Journal of Molecular Biology**. v. 271, n. 2, p. 244–257, 1997.
<https://doi.org/10.1006/jmbi.1997.1170>

HARPER, B. W. J.; FRIEDMAN-EZRA, A.; SIROTA, R.; PETRUZZELLA, E.; ALDRICH-WRIGHT, J. R.; GIBSON, D. Probing the Interactions of Cytotoxic [Pt(1S,2S-DACH)(5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline)] and Its Pt^{IV} Derivatives with Human Serum. **ChemMedChem**. v. 12, n. 7, p. 510–519, 2017. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201700092>

HENDERSON, W.; NICHOLSON, B. K.; RICKARD, C. E. F. Platinum(II) complexes of chelating and monodentate thiourea monoanions incorporating chiral, fluorescent or chromophoric groups. **Inorganica Chimica Acta**. v. 320, n. 1–2, p. 101–109, 2001.
[https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(01\)00473-X](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(01)00473-X)

HIRANO, M.; TATESAWA, S. Y.; YABUKAMI, M.; ISHIHARA, Y.; HARA, Y.; KOMINE, N.; KOMIYA, S. Carbon-hydrogen bond cleavage reaction in four-coordinate (2,6-dimethylbenzenethiolato)platinum(II) complexes. dramatic acceleration by thiolato hydrogen acceptor. **Organometallics**. v. 30, n. 19, p. 5110–5122, 2011.
<https://doi.org/10.1021/om200345h>

HIREMATH, S. M.; SUVITHA, A.; PATIL, N. R.; HIREMATH, C. S.; KHEMALAPURE, S. S.; PATTANAYAK, S. K.; NEGALURMATH, V. S.; OBELANNAVAR, K.; ARMAKOVIĆ, S. J.; ARMAKOVIĆ, S. Synthesis of 5-(5-methyl-benzofuran-3-ylmethyl)-3H-[1,3,4] oxadiazole-2-thione and investigation of its spectroscopic, reactivity, optoelectronic and drug likeness properties by combined computational and experimental approach. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. v. 205, p. 95–110, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.07.003>

HODGES, K. D.; RUND, J. V. Oxidative addition of halogens and pseudohalogens to dihalo(1,10-phenanthroline)platinum(II). **Inorganic Chemistry**. v. 14, n. 3, p. 525–528, mar. 1975. <https://doi.org/10.1021/ic50145a015>

HOUSECROFT, C. E.; SHARPE, A. G. **Química Inorgânica**. 4. ed. Rio de Janeiro, LTC, 2013.

INCA. **Estimativa 2020 Incidência de Câncer no Brasil**. 2019. Instituto Nacional do Câncer (INCA) - Ministério da Saúde. Disponível em:
<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 27 mar. 2020.

İNCI, D.; AYDIN, R. Structures, hydrolysis, stabilities of palladium(II) complexes containing biologically active ligands and species distribution in aqueous solution. **Journal of Molecular Structure**. v. 1187, p. 23–37, 2019.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.03.041>

İNCI, D.; AYDIN, R.; VATAN, Ö.; ZORLU, Y.; ÇINKILIÇ, N. New binary copper(II) complexes containing intercalating ligands: DNA interactions, an unusual static quenching mechanism of BSA and cytotoxic activities. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**. v. 36, n. 15, p. 3878–3901, 18 nov. 2018.
<https://doi.org/10.1080/07391102.2017.1404936>

ISMAIL, A. M.; EL SAYED, S. A.; BUTLER, I. S.; MOSTAFA, S. I. New Palladium(II),

Platinum(II) and Silver(I) complexes of 2-amino-4,6-dithio-1,3,5-triazine; synthesis, characterization and DNA binding properties. **Journal of Molecular Structure**. v. 1200, p. 127088, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127088>

ISSA, M. C. A.; MANELA-AZULAY, M. Terapia fotodinâmica: Revisão da literatura e documentação iconográfica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 85, n. 4, p. 501–511, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000400011>

JANSEN, B. A. J.; BROUWER, J.; REEDIJK, J. Glutathione induces cellular resistance against cationic dinuclear platinum anticancer drugs. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 89, n. 3–4, p. 197–202, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(02\)00381-1](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(02)00381-1)

JOHANSSON, M. H.; OTTO, S. *trans*-Dichlorobis(triphenylphosphine-P)platinum(II). **Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications**. v. 56, n. 1, p. e12–e15, 2000. <https://doi.org/10.1107/S010827019901608X>

JOHNSTONE, T. C.; SUNTHARALINGAM, K.; LIPPARD, S. J. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. **Chemical Reviews**. v. 116, n. 5, p. 3436–3486, 9 mar. 2016. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00597>

JOKSIMOVIĆ, N.; JANKOVIĆ, N.; PETRONIJEVIĆ, J.; BASKIĆ, D.; POPOVIC, S.; TODOROVIĆ, D.; ZARIĆ, M.; KLISURIC, O.; VRANEŠ, M.; TOT, A.; BUGARČIĆ, Z. Synthesis, Anticancer Evaluation and Synergistic Effects with cisplatin of Novel Palladium Complexes: DNA, BSA Interactions and Molecular Docking Study. **Medicinal Chemistry**. v. 16, n. 1, p. 78–92, 16 jan. 2020. <https://doi.org/10.2174/1573406415666190128095732>

KANGARA, E. F.; PEEGA, T.; HARMSE, L.; VAN WYK, J. L.; LEVENDIS, D. C.; KOTZÉ, I. A. Conformational analysis and potential anticancer activity of [Pt(phen)(L¹-κ: S)₂] studied by single crystal X-ray diffraction and variable temperature ¹H and ¹⁹⁵Pt NMR spectroscopy. **New Journal of Chemistry**. v. 43, n. 9, p. 3665–3672, 2019. <https://doi.org/10.1039/C8NJ06010J>

KANTOURY, M.; ESLAMI MOGHADAM, M.; TARLANI, A. A.; DIVSALAR, A. Structure Effect of Some New Anticancer Pt(II) Complexes of Amino Acid Derivatives with Small Branched or Linear Hydrocarbon Chains on Their DNA Interaction. **Chemical Biology & Drug Design**. v. 88, n. 1, p. 76–87, jul. 2016. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12735>

KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. **Nature Reviews Cancer**. v. 7, n. 8, p. 573–584, 2007. <https://doi.org/10.1038/nrc2167>

KELLETT, A.; MOLPHY, Z.; SLATOR, C.; MCKEE, V.; FARRELL, N. P. Molecular methods for assessment of non-covalent metallodrug-DNA interactions. **Chemical Society Reviews**. v. 48, n. 4, p. 971–988, 2019. <https://doi.org/10.1039/C8CS00157J>

KLJUN, J.; TUREL, I. β-Diketones as Scaffolds for Anticancer Drug Design - From Organic Building Blocks to Natural Products and Metallodrug Components. **European Journal of Inorganic Chemistry**. v. 2017, n. 12, p. 1655–1666, 27 mar. 2017. <https://doi.org/10.1002/ejic.201601314>

KOKAN, Z.; PERIĆ, B.; KOVAČEVIĆ, G.; BROZOVIC, A.; METZLER-NOLTE, N.;

- KIRIN, S. I. *cis-* versus *trans*-Square-Planar Palladium(II) and Platinum(II) Complexes with Triphenylphosphine Amino Acid Bioconjugates. **European Journal of Inorganic Chemistry**. v. 2017, n. 33, p. 3928–3937, 2017. <https://doi.org/10.1002/ejic.201700679>
- KOTZÉ, I. A.; GERBER, W. J.; MCKENZIE, J. M.; KOCH, K. R. Self-association of [PtII(1,10-phenanthroline)(N-pyrrolidyl-N-(2,2-dimethylpropanoyl)thiourea)]⁺ and non-covalent outer-sphere complex formation with fluoranthene through π -cation interactions: A high-resolution ¹H and DOSY NMR study. **European Journal of Inorganic Chemistry**. n. 12, p. 1626–1633, 2009. <https://doi.org/10.1002/ejic.200900059>
- KUMAR, P. R.; UPRETI, S.; SINGH, A. K. Schiff bases functionalized with PPh₂ and SPh groups and their Ni(II) and Pd(II) complexes: Synthesis, crystal structures and applications of a Pd complex for Suzuki-Miyaura Coupling. **Polyhedron**. v. 27, n. 6, p. 1610–1622, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2008.01.027>
- KUMAR, P.; SWAGATIKA, S.; DASARI, S.; TOMAR, R. S.; PATRA, A. K. Modulation of ruthenium anticancer drugs analogs with tolfenamic acid: Reactivity, biological interactions and growth inhibition of yeast cell. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 199, n. July, p. 110769, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110769>
- KUSARI, S.; SINGH, S.; JAYABASKARAN, C. Rethinking production of Taxol[®] (paclitaxel) using endophyte biotechnology. **Trends in Biotechnology**. v. 32, n. 6, p. 304–311, jun. 2014. <http://doi.org/10.1016/j.tibtech.2014.03.011>
- LAKOWICZ, J. R. **Principles of Fluorescence Spectroscopy**. 3. ed. Boston, MA, Springer US, 2006. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-46312-4>
- LAZAREVIĆ, T.; RILAK, A.; BUGARČIĆ, Ž. D. Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 142, p. 8–31, 15 dez. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.007>
- LEVENSON, A. S.; JORDAN, V. C. MCF-7: the first hormone-responsive breast cancer cell line. **Cancer research**. v. 57, n. 15, p. 3071–8, 1 ago. 1997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9242427>.
- LIANG, J. X.; ZHONG, H. J.; YANG, G.; VELLAISAMY, K.; MA, D. L.; LEUNG, C. H. Recent development of transition metal complexes with *in vivo* antitumor activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 177, p. 276–286, 1 dez. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.06.002>
- LOPES, P. S.; PAIXÃO, D. A.; DE PAULA, F. C. S.; FERREIRA, A. M. D. C.; ELLENA, J.; GUILARDI, S.; PEREIRA-MAIA, E. C.; GUERRA, W. A new copper(II) complex with 2-thenoyltrifluoroacetone and 2,2-bipyridine: Crystal structure, spectral properties and cytotoxic activity. **Journal of Molecular Structure**. v. 1034, p. 84–88, 2013. <http://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.09.022>
- LUQMAN, A.; BLAIR, V. L.; BRAMMANANTH, R.; CRELLIN, P. K.; COPPEL, R. L.; ANDREWS, P. C. Powerful Antibacterial Activity of Phenyl-Thiolatobismuth(III) Complexes Derived from Oxadiazolethiones. **European Journal of Inorganic Chemistry**. v. 2015, n. 29, p. 4935–4945, 2015. <https://doi.org/10.1002/ejic.201500795>

- MA, D. L.; LIU, L. J.; LEUNG, K. H.; CHEN, Y. T.; ZHONG, H. J.; CHAN, D. S. H.; WANG, H. M. D.; LEUNG, C. H. Antagonizing STAT3 dimerization with a rhodium(III) complex. **Angewandte Chemie - International Edition**. v. 53, n. 35, p. 9178–9182, 25 ago. 2014. <https://doi.org/10.1002/anie.201404686>
- MACIAS, F. J.; DEO, K. M.; PAGES, B. J.; WORMELL, P.; CLEGG, J. K.; ZHANG, Y.; LI, F.; ZHENG, G.; SAKOFF, J.; GILBERT, J.; ALDRICH-WRIGHT, J. R. Synthesis and Analysis of the Structure, Diffusion and Cytotoxicity of Heterocyclic Platinum(IV) Complexes. **Chemistry - A European Journal**. v. 21, n. 47, p. 16990–17001, 2015. <https://doi.org/10.1002/chem.201502159>
- MAKOVEC, T. Cisplatin and beyond: Molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy. **Radiology and Oncology**. v. 53, n. 2, p. 148–158, 2019. <https://doi.org/10.2478/raon-2019-0018>
- MANJUNATHA, K.; POOJARY, B.; LOBO, P. L.; FERNANDES, J.; KUMARI, N. S. Synthesis and biological evaluation of some 1,3,4-oxadiazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.039>
- MARKER, A.; CANTY, A. J.; BROWNLEE, R. T. C. Carbon-13 Chemical Shifts of Some Pyridines, 2,2'-Bipyridyls and 1,10-Phenanthrolines. **Aust. J. Chem.** v. 31, p. 1255–1263, 1978. <https://doi.org/10.1071/CH9781255>
- MARQUES, M. P. M. Platinum and Palladium Polyamine Complexes as Anticancer Agents: The Structural Factor. **ISRN Spectroscopy**. v. 2013, n. Ii, p. 1–29, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/287353>
- MCGOWAN, J. V.; CHUNG, R.; MAULIK, A.; PIOTROWSKA, I.; WALKER, J. M.; YELLON, D. M. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. **Cardiovascular Drugs and Therapy**. v. 31, n. 1, p. 63–75, 2017. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6711-0>
- MCTIERNAN, A.; FRIEDENREICH, C. M.; KATZMARZYK, P. T.; POWELL, K. E.; MACKO, R.; BUCHNER, D.; PESCATELLO, L. S.; BLOODGOOD, B.; TENNANT, B.; VAUX-BJERKE, A.; GEORGE, S. M.; TROIANO, R. P.; PIERCY, K. L. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v. 51, n. 6, p. 1252–1261, jun. 2019. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001937>
- MIKUŠ, P.; MELNÍK, M.; FORGÁCSOVÁ, A.; KRAJČIOVÁ, D.; HAVRÁNEK, E. Gallium compounds in nuclear medicine and oncology. **Main Group Metal Chemistry**. v. 37, n. 3–4, p. 53–65, 1 jan. 2014. <https://doi.org/10.1515/mgmc-2014-0009>
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema de Informações Sobre Mortalidade - SIM**. 2018. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 1 ago. 2020.
- MISHRA, B. B.; KUMAR, D.; MISHRA, A.; MOHAPATRA, P. P.; TIWARI, V. K., "Cyclo-Release Strategy in Solid-Phase Combinatorial Synthesis of Heterocyclic Skeletons". **Advances in Heterocyclic Chemistry**, [S.l.], Elsevier, 2012. v. 107. p. 41–99. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396532-5.00002-0>
- MOMENIMOVAHED, Z.; SALEHINIYA, H. Epidemiological characteristics of and risk

- factors for breast cancer in the world. **Breast Cancer: Targets and Therapy**. v. 11, p. 151–164, 10 abr. 2019. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070>
- MONTANARI, C. A. A química medicinal na próxima década. **Química Nova**. v. 23, n. 1, p. 134–137, fev. 2000. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422000000100024>
- MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**. v. 65, n. 1–2, p. 55–63, 1983. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4)
- NATH, M.; SULAXNA; SONG, X.; ENG, G. Synthesis, spectral and thermal studies of some organotin(IV) derivatives of 5-amino-3H-1,3,4-thiadiazole-2-thione. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. v. 64, n. 1, p. 148–155, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2005.07.009>
- NDAGI, U.; MHLONGO, N.; SOLIMAN, M. Metal complexes in cancer therapy – an update from drug design perspective. **Drug Design, Development and Therapy**. v. 11, p. 599–616, 2017. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S119488>
- NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Platinum(II) complexes in cancer therapy. **Revista Virtual de Química**. v. 3, n. 3, p. 196–209, 2011. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20110023>
- OLIVEIRA, C. G.; ROMERO-CANELÓN, I.; SILVA, M. M.; COVERDALE, J. P. C.; MAIA, P. I. S.; BATISTA, A. A.; CASTELLI, S.; DESIDERI, A.; SADLER, P. J.; DEFLON, V. M. Palladium(II) complexes with thiosemicarbazones derived from pyrene as topoisomerase IB inhibitors. **Dalton Transactions**. v. 48, n. 44, p. 16509–16517, 2019. <https://doi.org/10.1039/C9DT02570G>
- OUN, R.; MOUSSA, Y. E.; WHEATE, N. J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists. **Dalton Transactions**. v. 47, n. 19, p. 6645–6653, 2018. <https://doi.org/10.1039/C8DT00838H>
- PAGES, B. J.; ANG, D. L.; WRIGHT, E. P.; ALDRICH-WRIGHT, J. R. Metal complex interactions with DNA. **Dalton Transactions**. v. 44, n. 8, p. 3505–3526, 2015. <https://doi.org/10.1039/C4DT02700K>
- PAGES, B. J.; LI, F.; WORMELL, P.; ANG, D. L.; CLEGG, J. K.; KEPERT, C. J.; SPARE, L. K.; DANCHAIWIJIT, S.; ALDRICH-WRIGHT, J. R. Synthesis and analysis of the anticancer activity of platinum(II) complexes incorporating dipyridoquinoxaline variants. **Dalton Transactions**. v. 43, n. 41, p. 15566–15575, 2014. <https://doi.org/10.1039/C4DT02133A>
- PAGES, B. J.; SAKOFF, J.; GILBERT, J.; ZHANG, Y.; KELLY, S. M.; HOESCHELE, J. D.; ALDRICH-WRIGHT, J. R. Combining the platinum(II) drug candidate kiteplatin with 1,10-phenanthroline analogues. **Dalton Transactions**. v. 47, n. 7, p. 2156–2163, 2018. <https://doi.org/10.1039/C7DT04108J>
- PAIXÃO, D. A.; LOPES, C. D.; CARNEIRO, Z. A.; SOUSA, L. M.; DE OLIVEIRA, L. P.; LOPES, N. P.; PIVATTO, M.; CHAVES, J. D. S.; DE ALMEIDA, M. V.; ELLENA, J.; MOREIRA, M. B.; NETTO, A. V. G.; DE OLIVEIRA, R. J.; GUILARDI, S.; DE ALBUQUERQUE, S.; GUERRA, W. In vitro anti-Trypanosoma cruzi activity of ternary

copper(II) complexes and in vivo evaluation of the most promising complex. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. v. 109, n. October 2018, p. 157–166, jan. 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.057>

PAIXÃO, D. A.; MARZANO, I. M.; JAIMES, E. H. L.; PIVATTO, M.; CAMPOS, D. L.; PAVAN, F. R.; DEFLON, V. M.; MAIA, P. I. da S.; DA COSTA FERREIRA, A. M.; UEHARA, I. A.; SILVA, M. J. B.; BOTELHO, F. V.; PEREIRA-MAIA, E. C.; GUILARDI, S.; GUERRA, W. Novel copper(II) complexes with hydrazides and heterocyclic bases: Synthesis, structure and biological studies. *Journal of Inorganic Biochemistry*. v. 172, n. March, p. 138–146, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.04.024>

PALANIMUTHU, D.; SHINDE, S. V.; SOMASUNDARAM, K.; SAMUELSON, A. G. *In vitro* and *in vivo* anticancer activity of copper bis(thiosemicarbazone) complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*. v. 56, n. 3, p. 722–734, 2013. <https://doi.org/10.1021/jm300938r>

PAULA, E. S. de. As origens da Medicina: a Medicina no Antigo Egito. *Revista de História*. v. 25, n. 51, p. 13, 29 set. 1962. <https://doi.org/10.11606/issn.2316-9141.rh.1962.121683>

PEARSON, R. G. Hard and Soft Acids and Bases. *Journal of the American Chemical Society*. v. 85, n. 22, p. 3533–3539, nov. 1963. <https://doi.org/10.1021/ja00905a001>

PÉREZ, H.; RAMOS, R.; PLUTÍN, A. M.; MOCELO, R.; ERBEN, M. F.; CASTELLANO, E. E.; BATISTA, A. A. A Mixed Ligand Platinum(II) Complex: Spectral Analysis, Crystal Structure, Steric Demand of the Ligand, and Bioactivity of *cis*-[Pt(PPh₃)₂(L¹-O,S)]PF₆ (L¹-O,S = N,N-Morpholine-N'-benzoylthiourea). *European Journal of Inorganic Chemistry*. v. 2019, n. 21, p. 2583–2590, 2019. <https://doi.org/10.1002/ejic.201900042>

PITASSE-SANTOS, P.; SUETH-SANTIAGO, V.; LIMA, M. E. F. 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazoles as scaffolds in the development of antiparasitic agents. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. v. 29, n. 3, p. 435–456, 2018. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20170208>

PJURA, P. E.; GRZESKOWIAK, K.; DICKERSON, R. E. Binding of Hoechst 33258 to the minor groove of B-DNA. *Journal of Molecular Biology*. v. 197, n. 2, p. 257–271, 1987. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(87\)90123-9](https://doi.org/10.1016/0022-2836(87)90123-9)

PLUTÍN, A. M.; ALVAREZ, A.; MOCELO, R.; RAMOS, R.; SÁNCHEZ, O. C.; CASTELLANO, E. E.; DA SILVA, M. M.; VILLARREAL, W.; COLINA-VEGAS, L.; PAVAN, F. R.; BATISTA, A. A. Structure/activity of Pt^{II}/N,N-Disubstituted-N'-acylthiourea complexes: Anti-tumor and anti-mycobacterium tuberculosis activities. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. v. 29, n. 6, p. 1256–1267, 2018. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20170222>

PRIQUELER, J. R. L. *Synthesis and Characterization of Platinum(II) Complexes with diazine ligands*. 2010. 325 f. Thesis (Graduate and Postdoctoral) - McGill University, 2010.

PRIQUELER, J. R. L.; BUTLER, I. S.; ROCHON, F. D. An Overview of ¹⁹⁵Pt Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Applied Spectroscopy Reviews*. v. 41, n. 3, p. 185–226, jul. 2006. <https://doi.org/10.1080/05704920600620311>

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Isomerismo cis-trans: De werner aos nossos dias.

Quimica Nova. v. 21, n. 2, p. 193–201, mar. 1998. <https://doi.org/10.1590/S0100-40421998000200015>

RAMOS-LIMA, F. J.; QUIROGA, A. G.; PÉREZ, J. M.; FONT-BARDÍA, M.; SOLANS, X.; NAVARRO-RANNINGER, C. Synthesis and Characterization of New Transplatinum Complexes Containing Phosphane Groups – Cytotoxic Studies in Cisplatin-Resistant Cells. **European Journal of Inorganic Chemistry**. v. 2003, n. 8, p. 1591–1598, abr. 2003. <https://doi.org/10.1002/ejic.200390209>

REHMAN, S. U.; SARWAR, T.; HUSAIN, M. A.; ISHQUI, H. M.; TABISH, M. Studying non-covalent drug-DNA interactions. **Archives of Biochemistry and Biophysics**. v. 576, p. 49–60, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.03.024>

RENFREW, A. K. Transition metal complexes with bioactive ligands: mechanisms for selective ligand release and applications for drug delivery. **Metallomics**. v. 6, n. 8, p. 1324–1335, 2014. <https://doi.org/10.1039/C4MT00069B>

RIBEIRO, G. H.; COLINA-VEGAS, L.; CLAVIJO, J. C. T.; ELLENA, J.; COMINETTI, M. R.; BATISTA, A. A. Ru(II)/N-N/PPh₃ complexes as potential anticancer agents against MDA-MB-231 cancer cells (N-N = diimine or diamine). **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 193, n. January, p. 70–83, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.01.006>

ROCHA, D. P.; PINTO, G. F.; RUGGIERO, R.; DE OLIVEIRA, C. A.; GUERRA, W.; SOARES FONTES, A. P.; TAVARES, T. T.; MARZANO, I. M.; PEREIRA-MAIA, E. C. Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. **Quimica Nova**. v. 34, n. 1, p. 111–118, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000100022>

RODGER, A.; NORDÉN, B. **Circular Dichroism and Linear Dichroism**. Oxford, Oxford University Press, 1997.

ROSENBERG, B. Some biological effects of platinum compounds - New Agents for the Control of Tumours. **Plat. Met. Rev.** v. 15, n. 2, p. 42–44, 1971.

ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L.; KRIGAS, T. Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. **Nature**. v. 205, n. 4972, p. 698–699, 1 fev. 1965. <https://doi.org/10.1038/205698a0>

ROSENBERG, B.; VANCAMP, L. The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds. **Cancer research**. v. 30, n. 6, p. 1799–1 802, jun. 1970. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5457941>.

ROTONDO, A.; BARRESI, S.; CUSUMANO, M.; ROTONDO, E.; DONATO, P.; MONDELLO, L. NMR characterisation and dynamic behaviour of [Pt(bipy)(R-Thiourea)₂]Cl₂ and [Pt(phen)(R-Thiourea)₂]Cl₂ complexes. **Inorganica Chimica Acta**. v. 410, p. 1–10, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2013.10.014>

RUIZ, J.; VICENTE, C.; DE HARO, C.; BAUTISTA, D. Novel Bis-C,N-Cyclometalated Iridium(III) Thiosemicarbazide Antitumor Complexes: Interactions with Human Serum Albumin and DNA, and Inhibition of Cathepsin B. **Inorganic Chemistry**. v. 52, n. 2, p. 974–982, 18 jan. 2013. <https://doi.org/10.1021/ic302219v>

- SÁEZ, R.; LORENZO, J.; PRIETO, M. J.; FONT-BARDIA, M.; CALVET, T.; OMEÑACA, N.; VILASECA, M.; MORENO, V. Influence of PPh₃ moiety in the anticancer activity of new organometallic ruthenium complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 136, p. 1–12, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.03.002>
- SANTINI, C.; PELLEI, M.; GANDIN, V.; PORCHIA, M.; TISATO, F.; MARZANO, C. Advances in copper complexes as anticancer agents. **Chemical Reviews**. v. 114, n. 1, p. 815–862, 2014. <https://doi.org/10.1021/cr400135x>
- SCHEUERLEIN, H.; HENSCHKE, F.; KÖCKERLING, F. Wilhelm von Waldeyer-Hartz—A Great Forefather: His Contributions to Anatomy with Particular Attention to “His” Fascia. **Frontiers in Surgery**. v. 4, n. December, p. 1–7, 2017. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2017.00074>
- SERMENT-GUERRERO, J.; BRAVO-GOMEZ, M. E.; LARA-RIVERA, E.; RUIZ-AZUARA, L. Genotoxic assessment of the copper chelated compounds Casiopeinas: Clues about their mechanisms of action. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 166, p. 68–75, jan. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.11.007>
- SHABANA, A. A.; BUTLER, I. S.; CASTONGUAY, A.; MOSTAFA, M.; JEAN-CLAUDE, B. J.; MOSTAFA, S. I. DNA interaction and anticancer evaluation of new palladium(II), platinum(II) and silver(I) complexes based on (Δ)- and (Λ)-1,2-bis-(1H-benzimidazol-2-yl)-1,2-ethanediol enantiomers. **Polyhedron**. v. 154, p. 156–172, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.07.020>
- SHAHABADI, N.; KASHANIAN, S.; FATAHI, A. Identification of Binding Mode of a Platinum (II) Complex, (DIP), and Calf Thymus DNA. **Bioinorganic Chemistry and Applications**. v. 2011, p. 1–7, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/687571>
- SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry**. v. 71, p. 3–8, 2015. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>
- SHYMA, P. C.; KALLURAYA, B.; PEETHAMBAR, S. K.; TELKAR, S.; ARULMOLI, T. Synthesis, characterization and molecular docking studies of some new 1,3,4-oxadiazolines bearing 6-methylpyridine moiety for antimicrobial property. **European Journal of Medicinal Chemistry**. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.07.019>
- SIRAJUDDIN, M.; ALI, S.; BADSHAH, A. Drug-DNA interactions and their study by UV-Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. v. 124, p. 1–19, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2013.03.013>
- SOLIMAN, S. M.; HAGAR, M.; IBID, F.; EL ASHRY, E. S. H. Experimental and theoretical spectroscopic studies, HOMO-LUMO, NBO analyses and thione-thiol tautomerism of a new hybrid of 1,3,4-oxadiazole-thione with quinazolin-4-one. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. v. 145, p. 270–279, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.01.061>
- SOUSA, L. M. Síntese, caracterização e estudos biológicos envolvendo complexos de Paládio(II) e Rutênio(II) com Hidrazidas e Carbazatos. 2016. 144 f. Dissertação

(Mestrado em Química) - Universidade Federal de Uberlândia, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/17452>.

SUN, C. Y.; NIE, J.; HUANG, J. P.; ZHENG, G. J.; FENG, B. Targeting STAT3 inhibition to reverse cisplatin resistance. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. v. 117, p. 109135, 1 set. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109135>

TANAKA, K.; KUNIMATZU, T.; SHIMAKURA, J.; HANADA, M. Development of Miriplatin, a Novel Antitumor Platinum for Hepatocellular Carcinoma. **Sumitomo Kagaku**. v. 2011–1, p. 1–12, 2011.

TAVARES, T. T.; PASCHOAL, D.; MOTTA, E. V. S.; CARPANEZ, A. G.; LOPES, M. T. P.; FONTES, E. S.; DOS SANTOS, H. F.; SILVA, H.; GRAZUL, R. M.; FONTES, A. P. S. 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. <https://doi.org/10.1080/00958972.2014.900664>

TEIXEIRA, L. A.; FONSECA, C. O. **De doença desconhecida a problema de saúde pública: o INCA e o controle do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_desconhecida_saude_publica.pdf.

VELHO, R. G. **Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico**. 2006. 170 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de São Carlos, 2006.

VENTURA, G.; NARDELLA, M. I.; PANELLA, A.; ARNESANO, F.; CALVANO, C. D.; LOSITO, I.; PALMISANO, F.; CATALDI, T. R. I. Structural Elucidation of Cisplatin and Hydrated *cis*-Diammineplatinum(II) Complex Conjugated with Cyanocobalamin by Liquid Chromatography with Electrospray Ionization-Mass Spectrometry and Multistage Mass Spectrometry. **ACS Omega**. v. 3, n. 10, p. 12914–12922, 2018. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01879>

VILLARREAL, W.; COLINA-VEGAS, L.; VISBAL, G.; CORONA, O.; CORRÊA, R. S.; ELLENA, J.; COMINETTI, M. R.; BATISTA, A. A.; NAVARRO, M. Copper(I)-Phosphine Polypyridyl Complexes: Synthesis, Characterization, DNA/HSA Binding Study, and Antiproliferative Activity. **Inorganic Chemistry**. v. 56, n. 7, p. 3781–3793, 2017. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b02419>

VITAKU, E.; SMITH, D. T.; NJARDARSON, J. T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 57, n. 24, p. 10257–10274, 2014. <https://doi.org/10.1021/jm501100b>

VOJTEK, M.; MARQUES, M. P. M.; FERREIRA, I. M. P. L. V. O.; MOTA-FILIPPE, H.; DINIZ, C. Anticancer activity of palladium-based complexes against triple-negative breast cancer. **Drug Discovery Today**. v. 24, n. 4, p. 1044–1058, abr. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.02.012>

WANG, D.; LIPPARD, S. J. Cellular processing of platinum anticancer drugs. **Nature**

Reviews Drug Discovery. v. 4, n. 4, p. 307–320, 24 abr. 2005.

<https://doi.org/10.1038/nrd1691>

WANG, S.; WU, M. J.; HIGGINS, V. J.; ALDRICH-WRIGHT, J. R. Comparative analyses of cytotoxicity and molecular mechanisms between platinum metallointercalators and cisplatin. **Metalomics.** v. 4, n. 9, p. 950–959, 2012. <https://doi.org/10.1039/c2mt20102j>

WANG, X.; WANG, X.; JIN, S.; MUHAMMAD, N.; GUO, Z. Stimuli-Responsive Therapeutic Metallodrugs. **Chemical Reviews.** v. 119, n. 2, p. 1138–1192, 2019.

<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00209>

WANG, Z.; ZHU, G. DNA Damage Repair Pathways and Repair of Cisplatin-Induced DNA Damage. **Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering.** p. 1–8, 2018. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14251-9>

WEI, X.; YANG, Y.; GE, J.; LIN, X.; LIU, D.; WANG, S.; ZHANG, J.; ZHOU, G.; LI, S. Synthesis, characterization, DNA/BSA interactions and in vitro cytotoxicity study of palladium(II) complexes of hispolon derivatives. **Journal of Inorganic Biochemistry.** v. 202, n. October 2019, p. 110857, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110857>

WHEATE, N. J.; WALKER, S.; CRAIG, G. E.; OUN, R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. **Dalton Transactions.** v. 39, n. 35, p. 8113–8127, 2010. <https://doi.org/10.1039/c0dt00292e>

WHO. **Cancer.** 2020. World Health Organization (WHO). Disponível em:

https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1. Acesso em: 23 mar. 2020.

YILMAZ, V. T.; ICSEL, C.; TURGUT, O. R.; AYGUN, M.; ERKISA, M.; TURKDEMIR, M. H.; ULUKAYA, E. Synthesis, structures and anticancer potentials of platinum(II) saccharinate complexes of tertiary phosphines with phenyl and cyclohexyl groups targeting mitochondria and DNA. **European Journal of Medicinal Chemistry.** v. 155, p. 609–622, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.035>

ANEXO A – ESPECTROS DE MASSAS

Figura A 1. Espectro de massas do complexo 3.

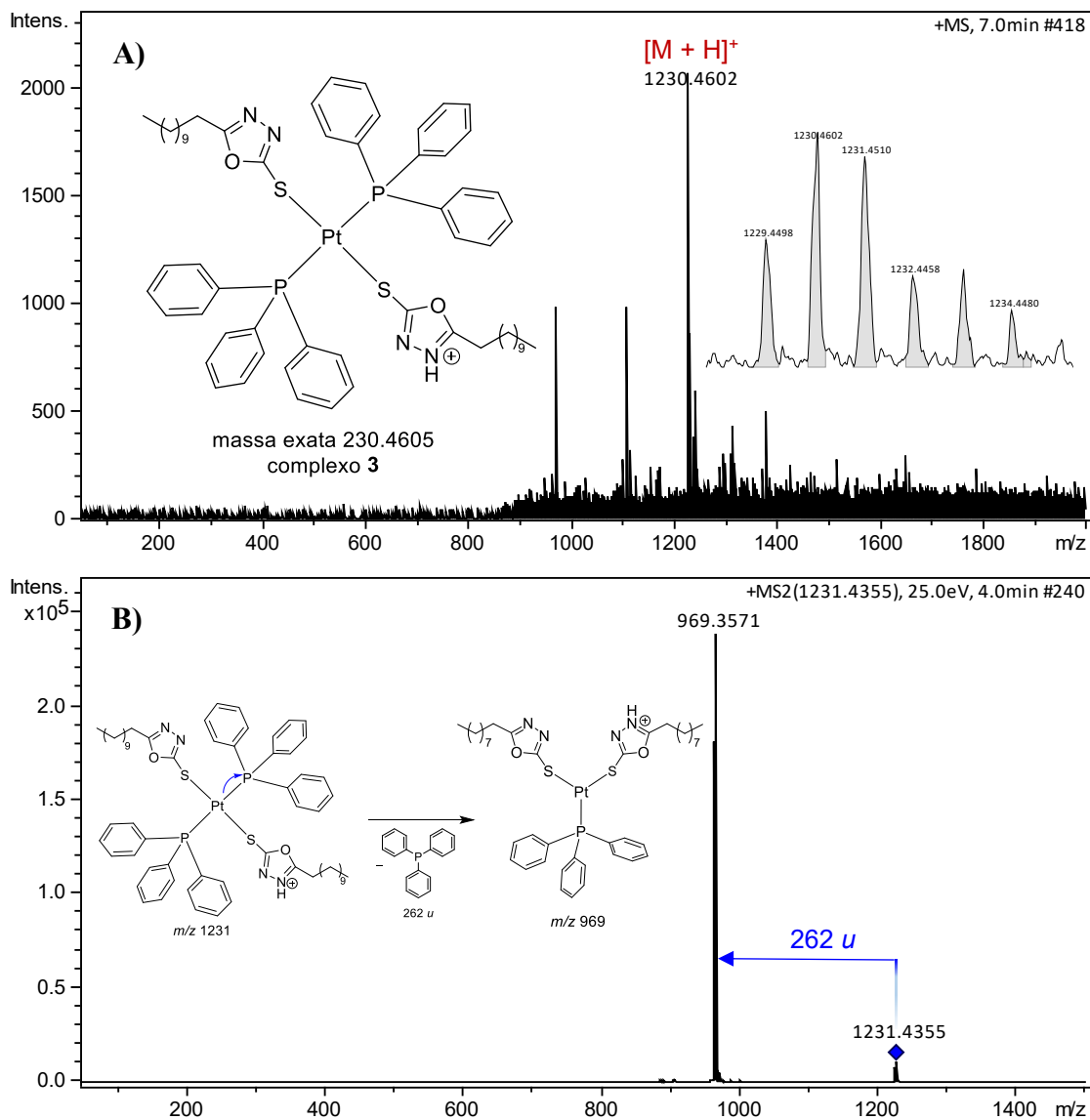


Figura A 2. Espectro de massas do complexo 4.

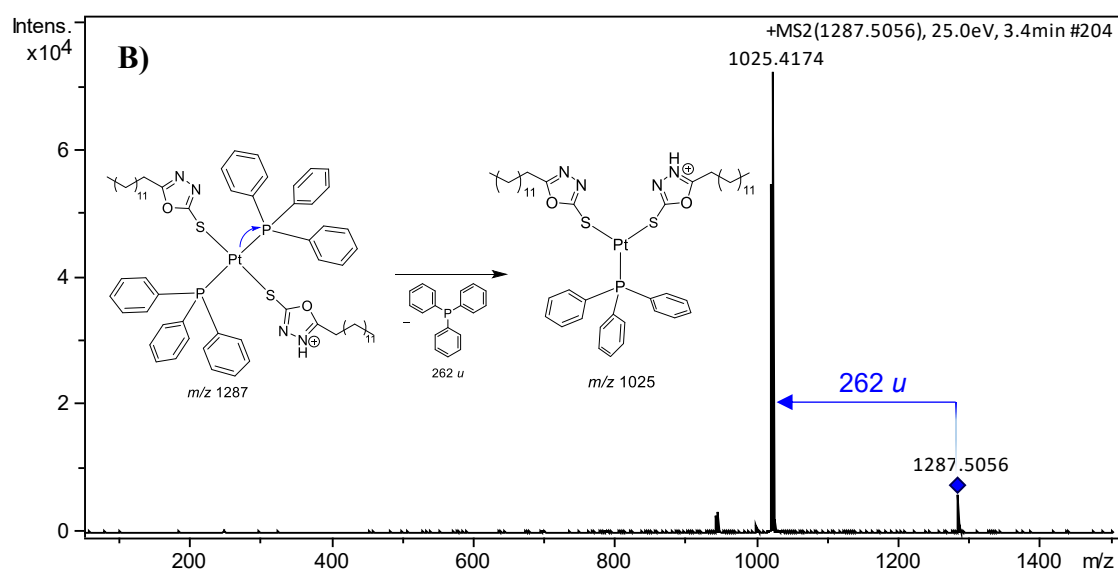
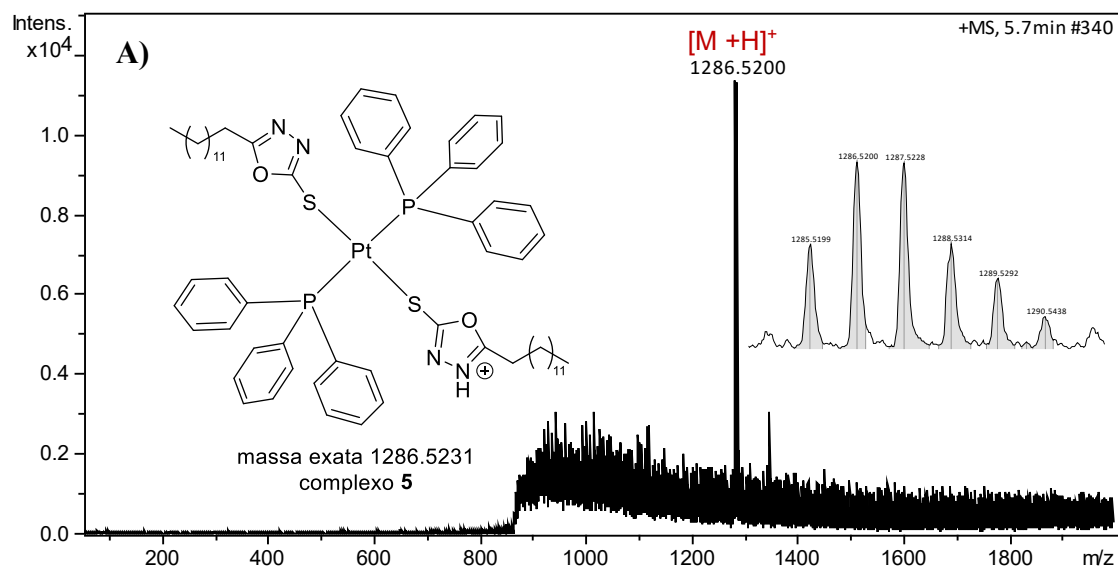
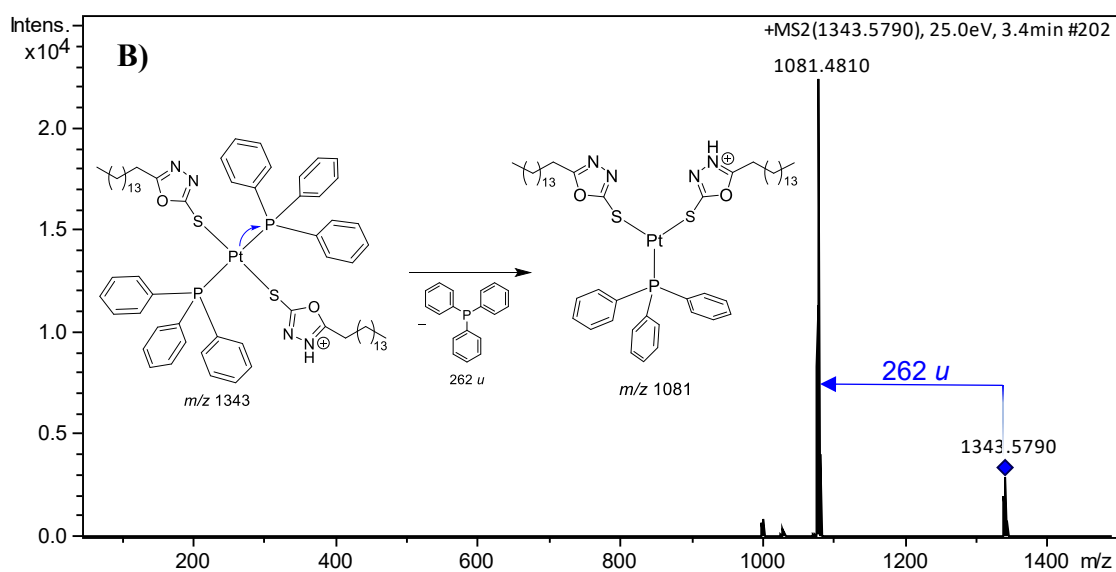
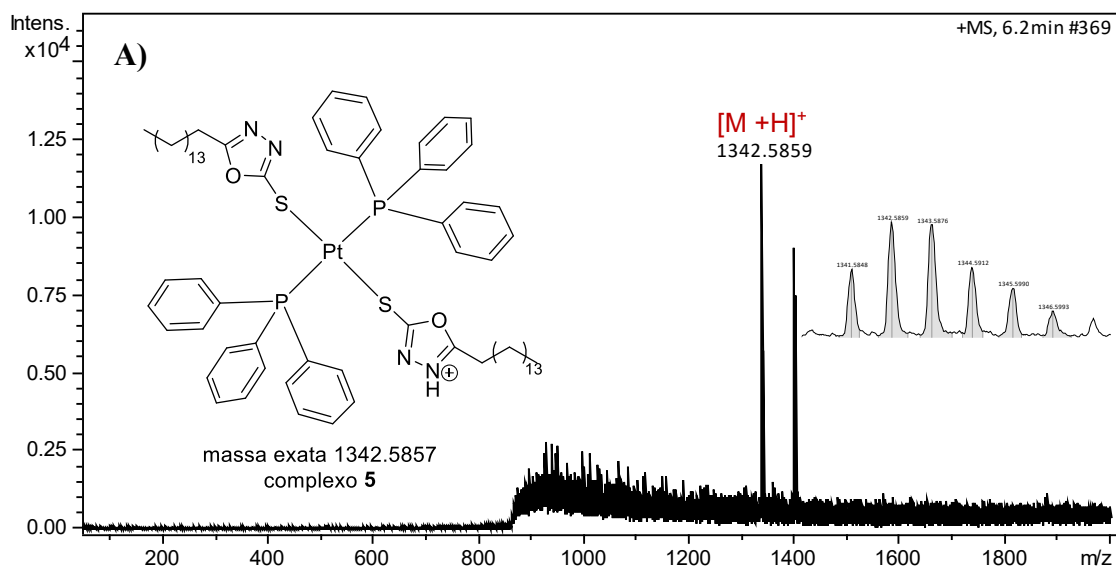


Figura A 3. Espectro de massas do complexo **5**.

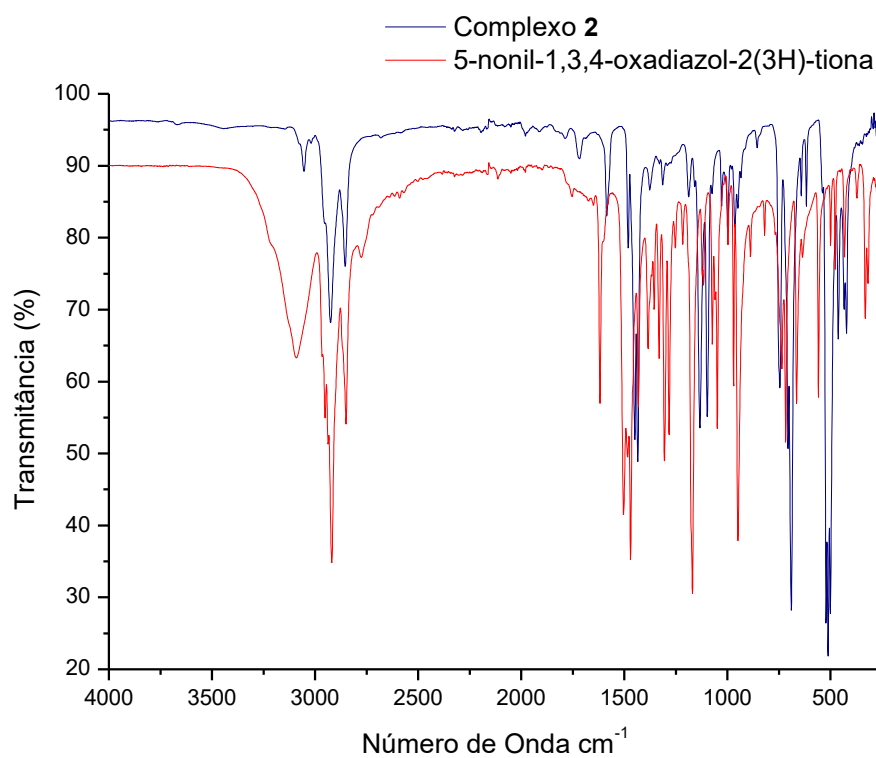
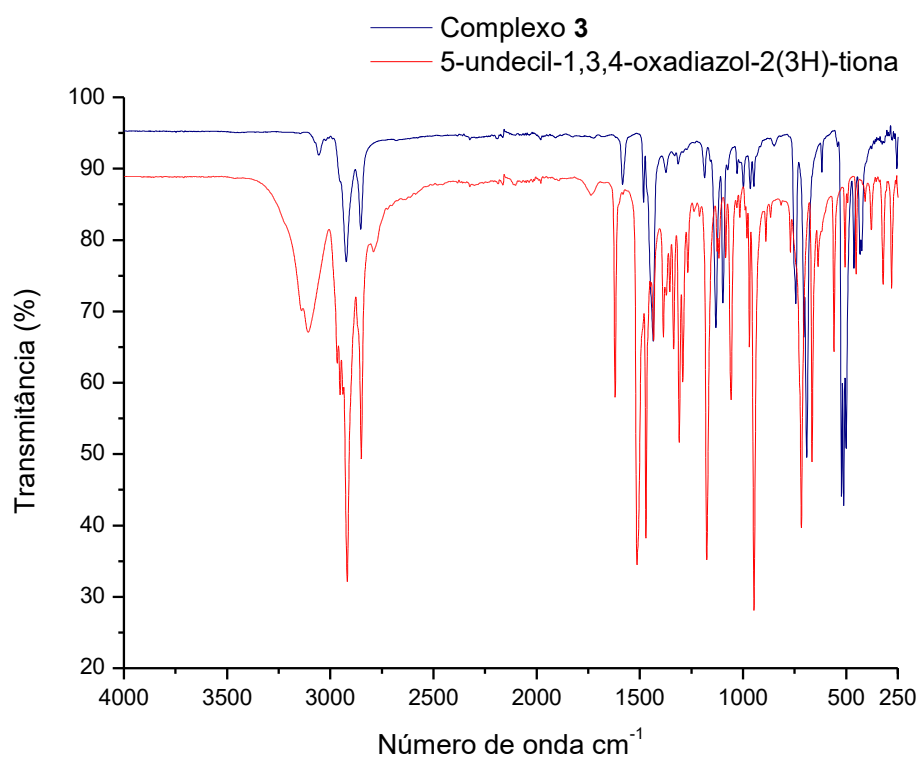
ANEXO B – ESPECTROS NO INFRAVERMELHO**Figura B 1.** Espectros IV sobrepostos do complexo **2** e seu respectivo ligante.**Figura B 2.** Espectros IV sobrepostos do complexo **3** e seu respectivo ligante.

Figura B 3. Espectros IV sobrepostos do complexo **4** e seu respectivo ligante.

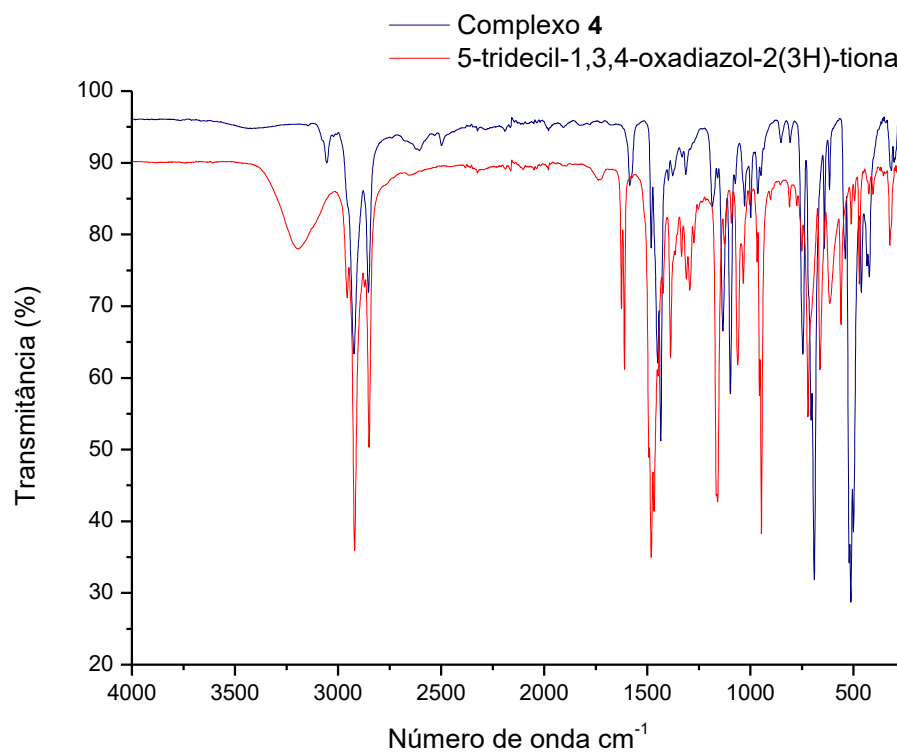


Figura B 4. Espectros IV sobrepostos do complexo **5** e seu respectivo ligante.

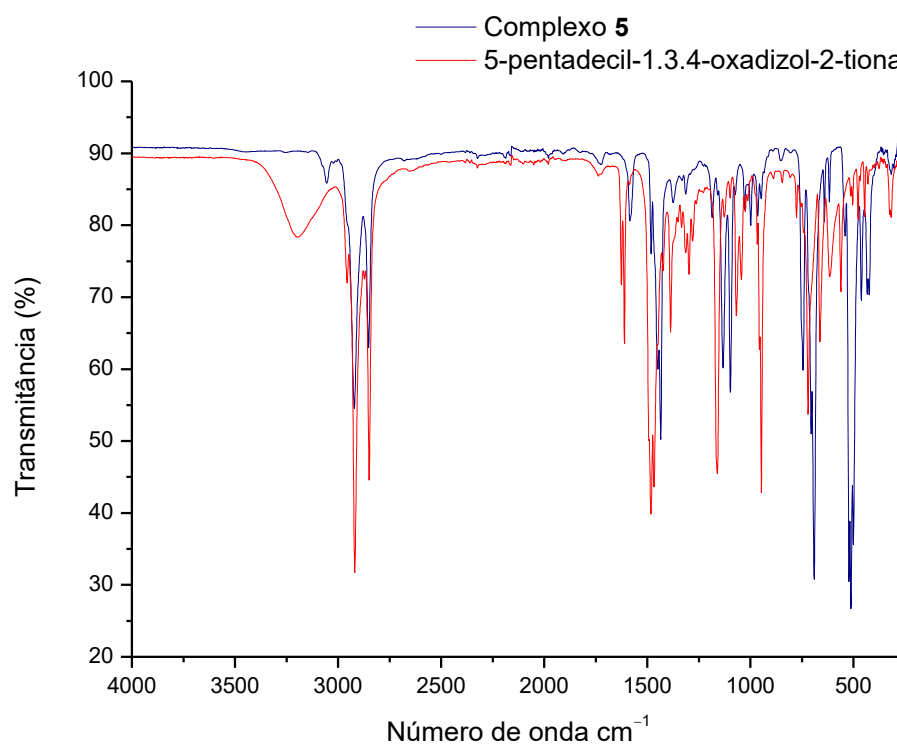


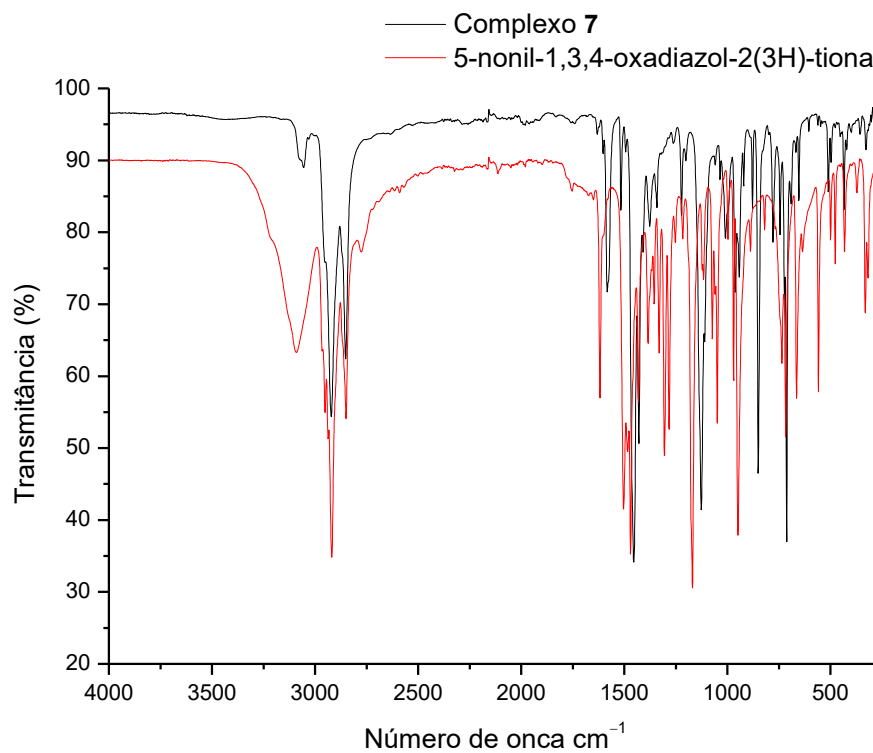
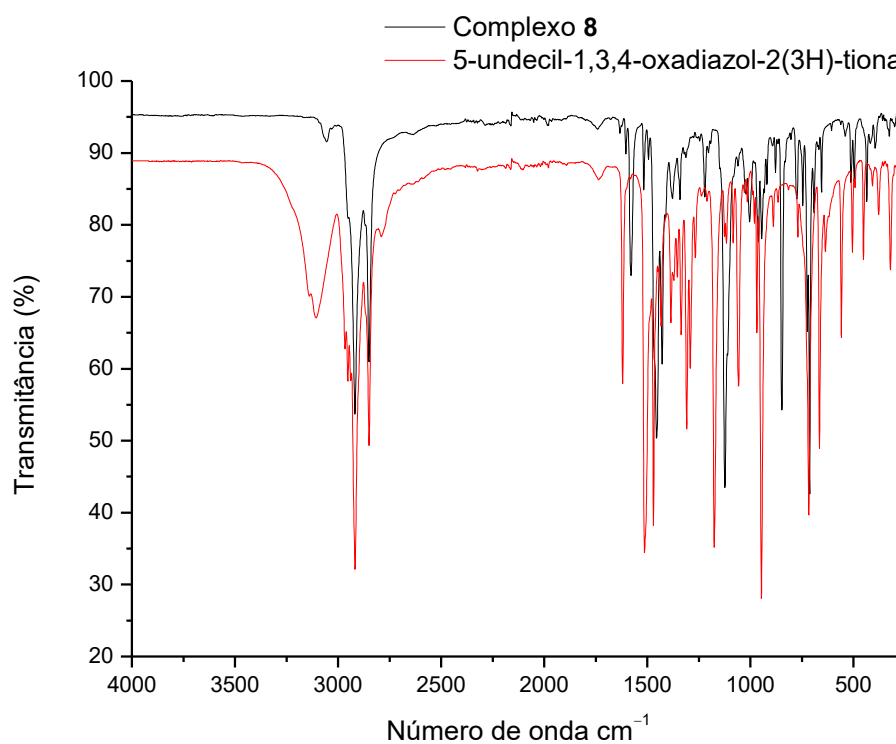
Figura B 5. Espectros IV sobrepostos do complexo **7** e seu respectivo ligante.**Figura B 6.** Espectros IV sobrepostos do complexo **8** e seu respectivo ligante.

Figura B 7. Espectros IV sobrepostos do complexo **9** e seu respectivo ligante.

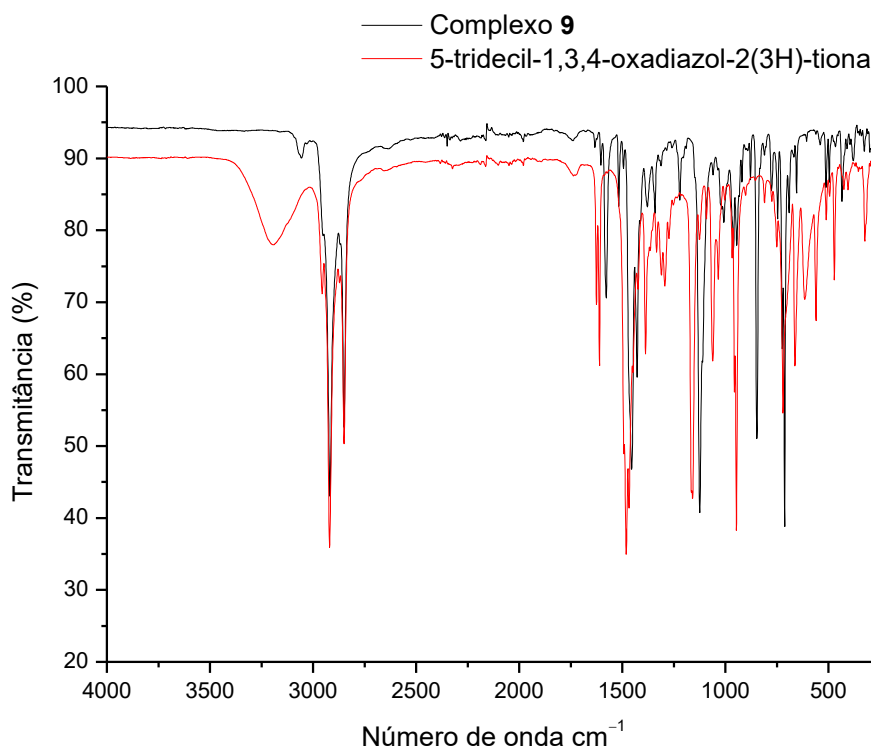


Figura B 8. Espectros IV sobrepostos do complexo **10** e seu respectivo ligante.

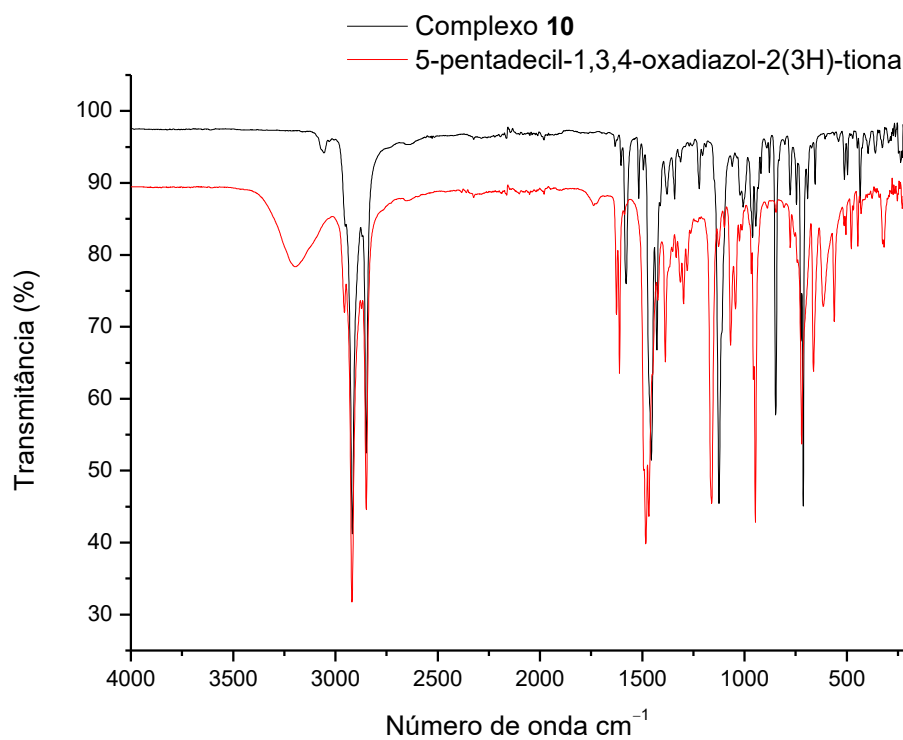


Figura B 9. Espectros IV sobrepostos do complexo **13** e seu respectivo ligante.

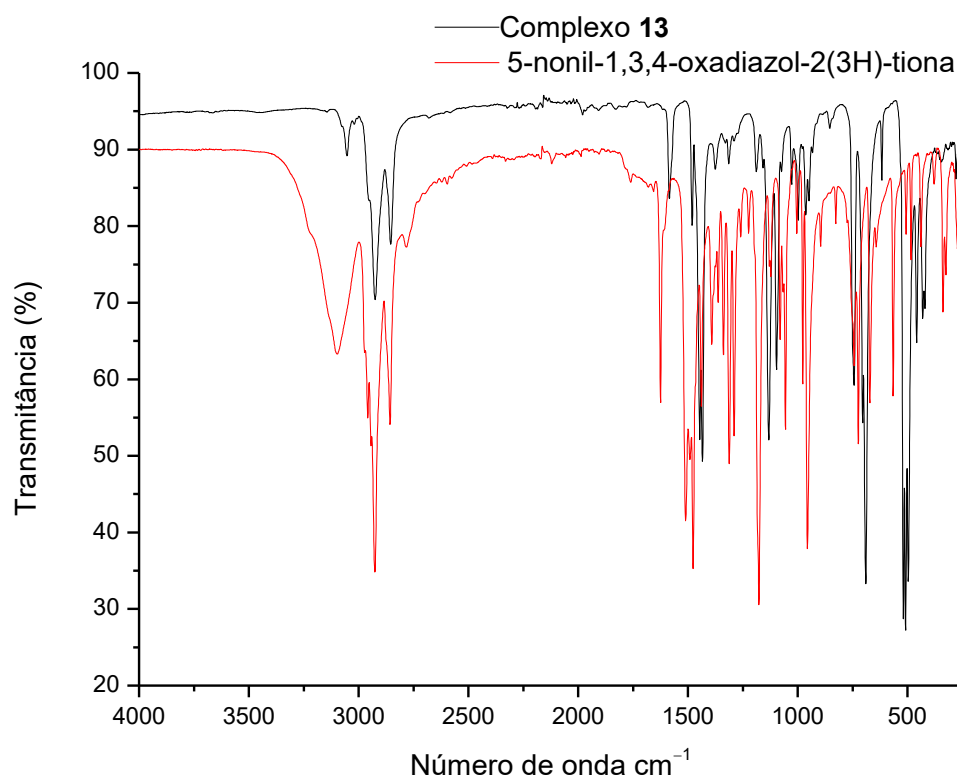


Figura B 10. Espectros IV sobrepostos do complexo **15** e seu respectivo ligante.

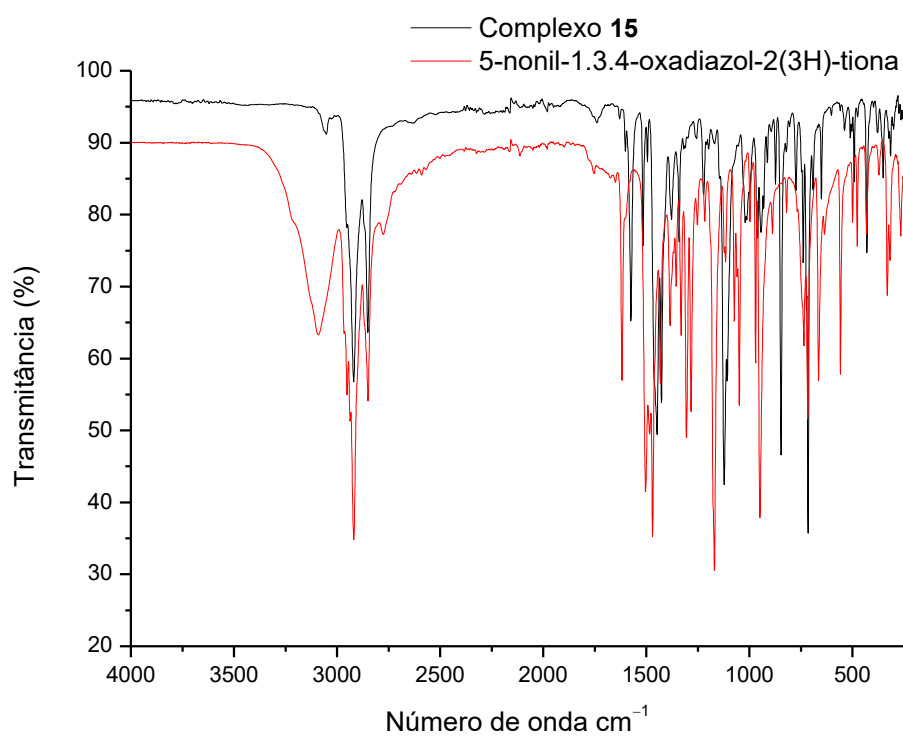
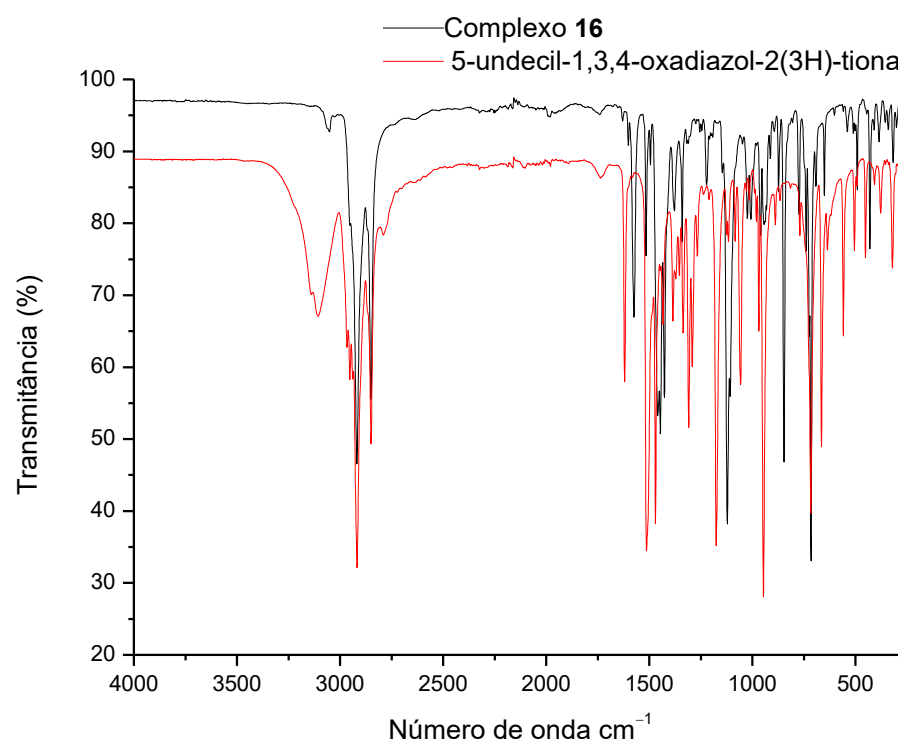


Figura B 11. Espectros IV sobrepostos do complexo **16** e seu respectivo ligante.



ANEXO C – ESPECTROS DE RMN DE ^1H E $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

Figura C 1. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (A); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) (B) do ligante 5-heptil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tionea.

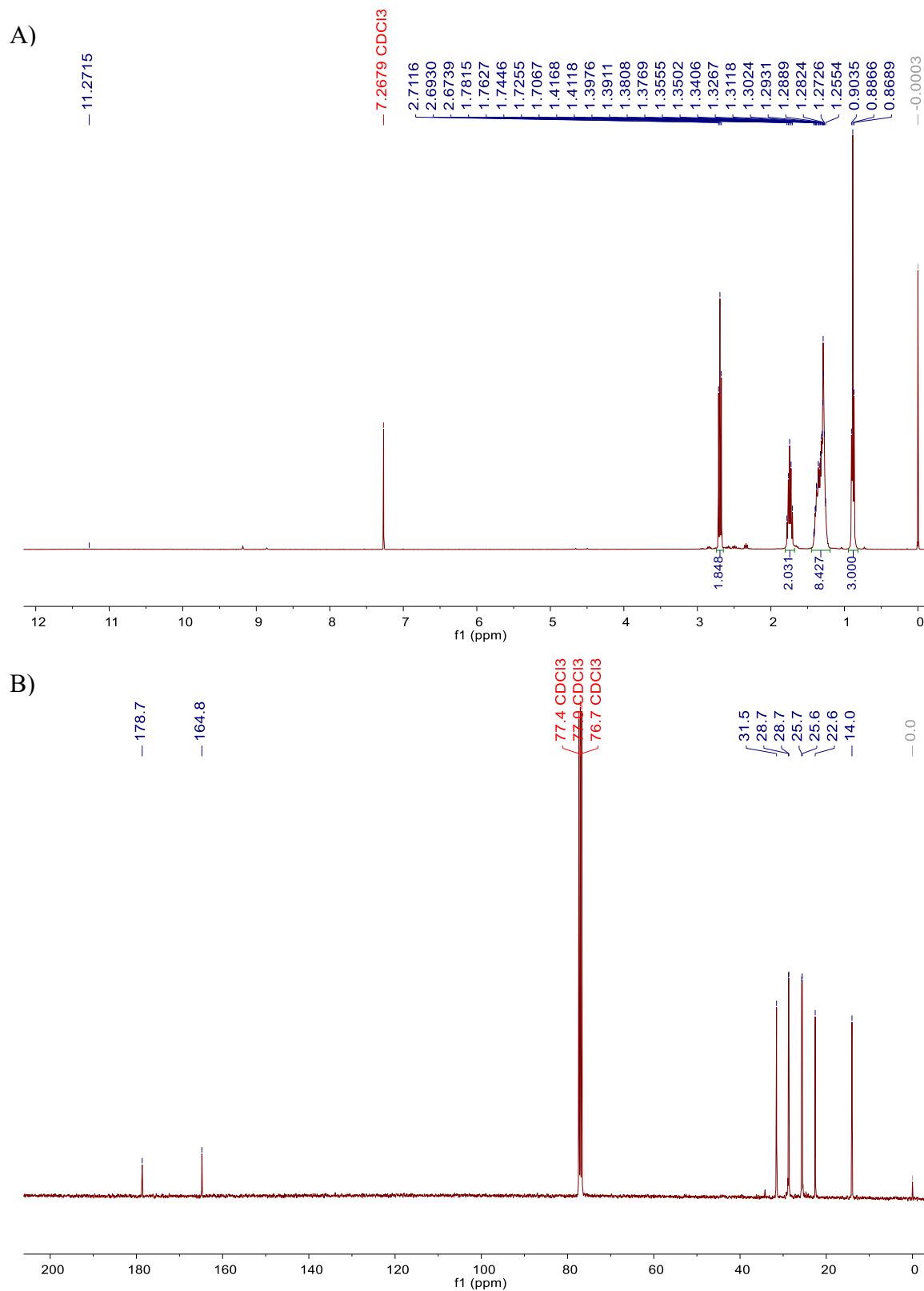


Figura C 2. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (A); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) (B) do ligante 5-undecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona.

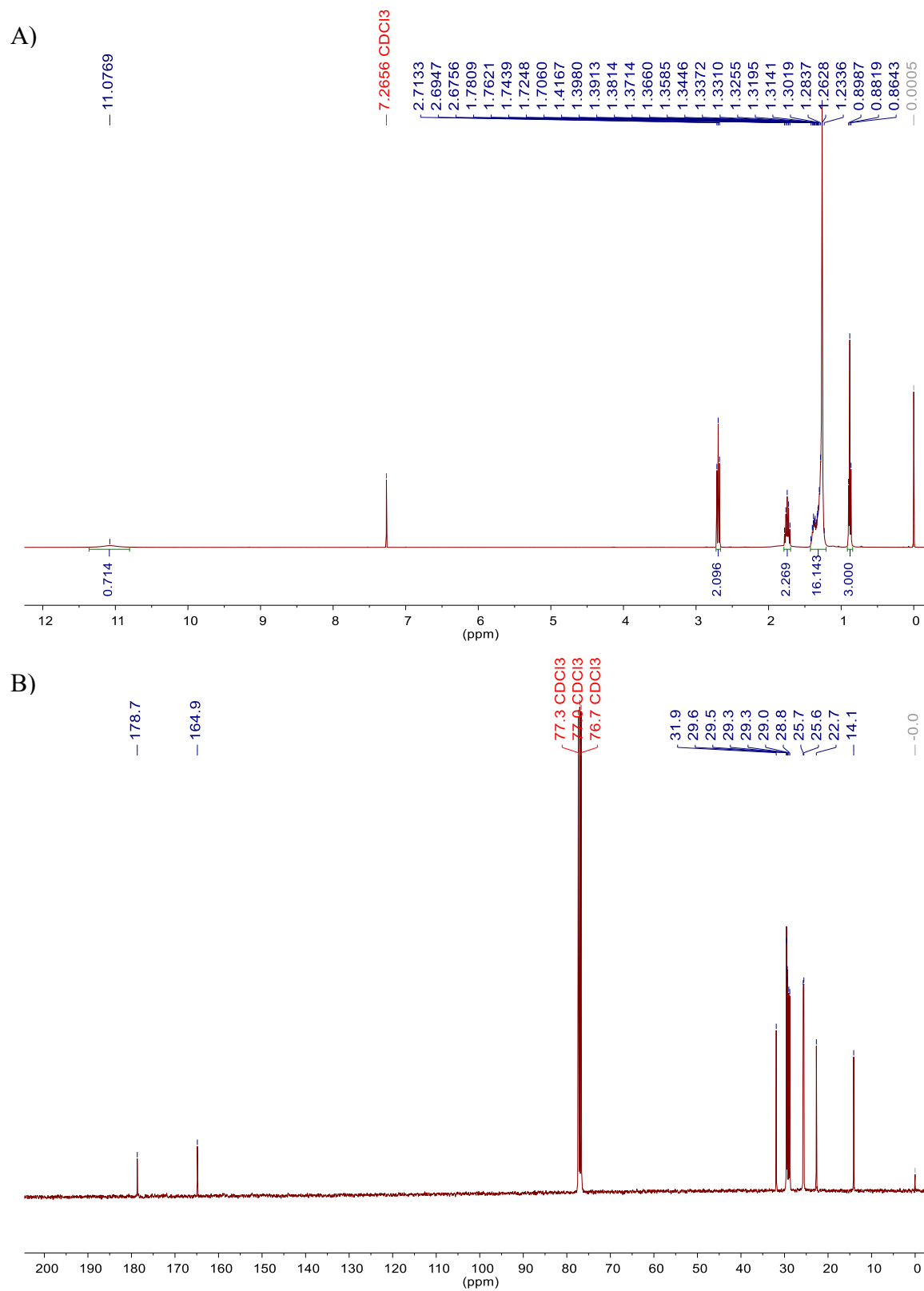


Figura C 3. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (A); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) (B) do ligante 5-tridecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tona.

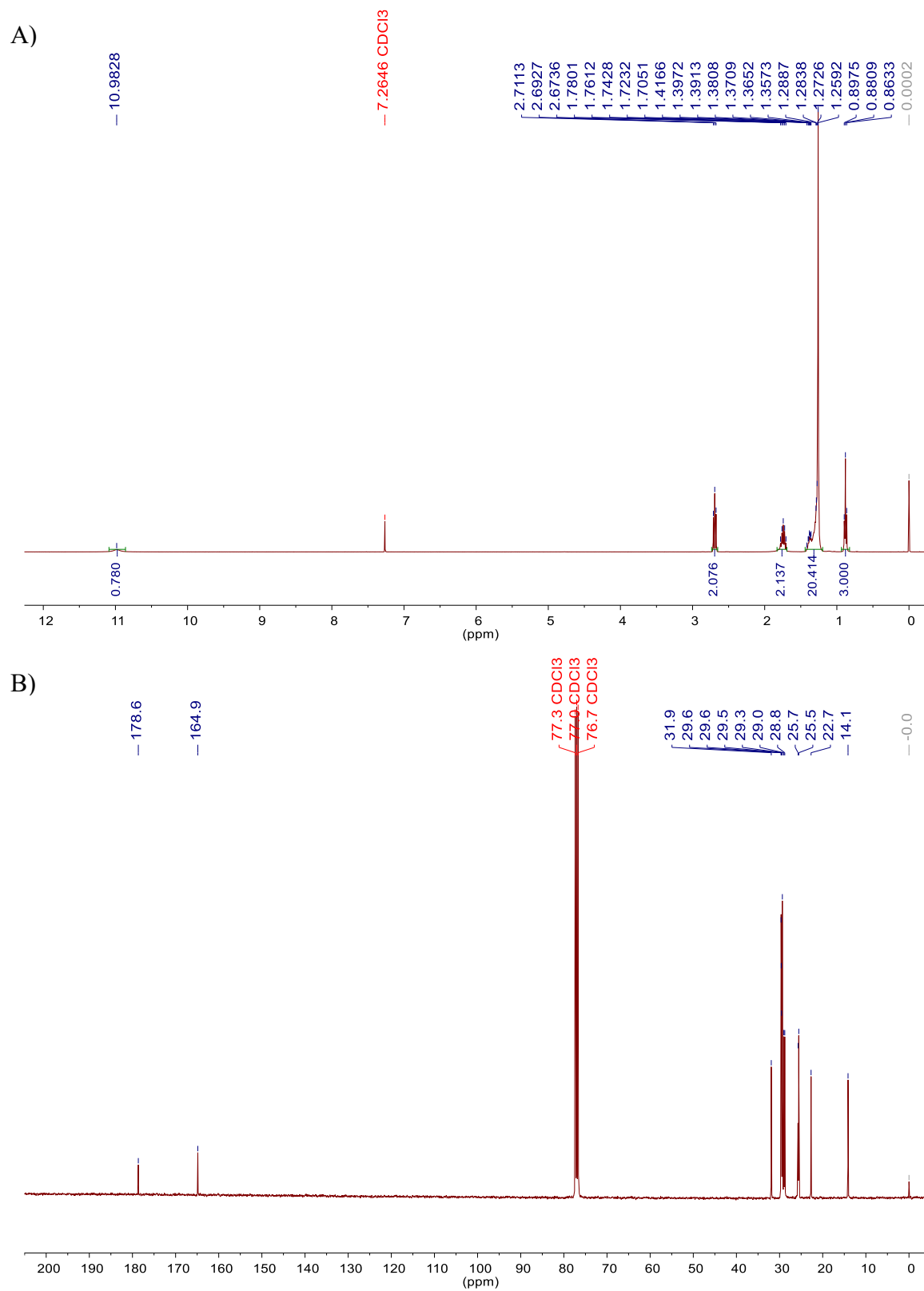


Figura C 4. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (A); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) (B) do ligante 5-pentadecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona.

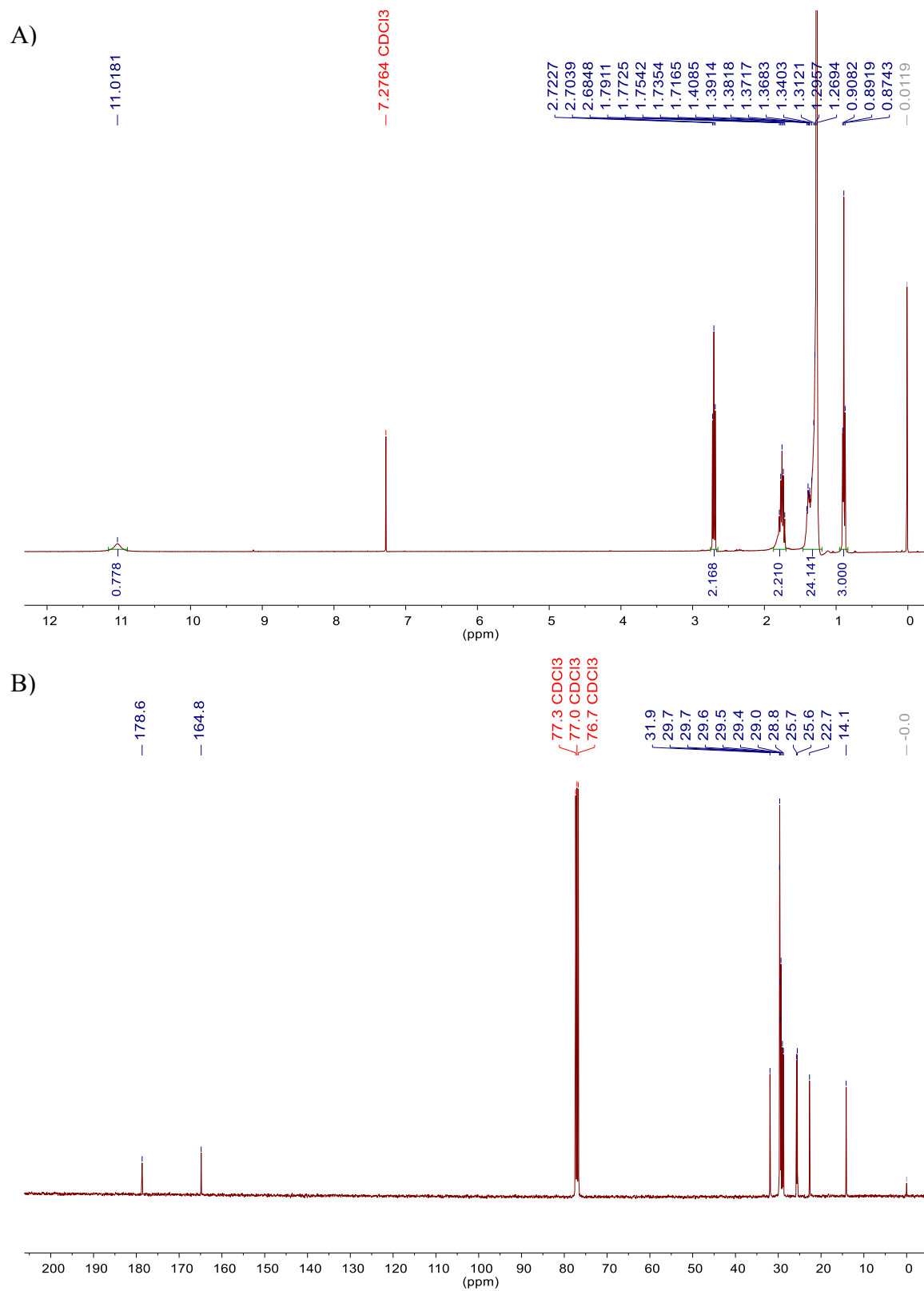


Figura C 5. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (A); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) (B) do complexo **1**.

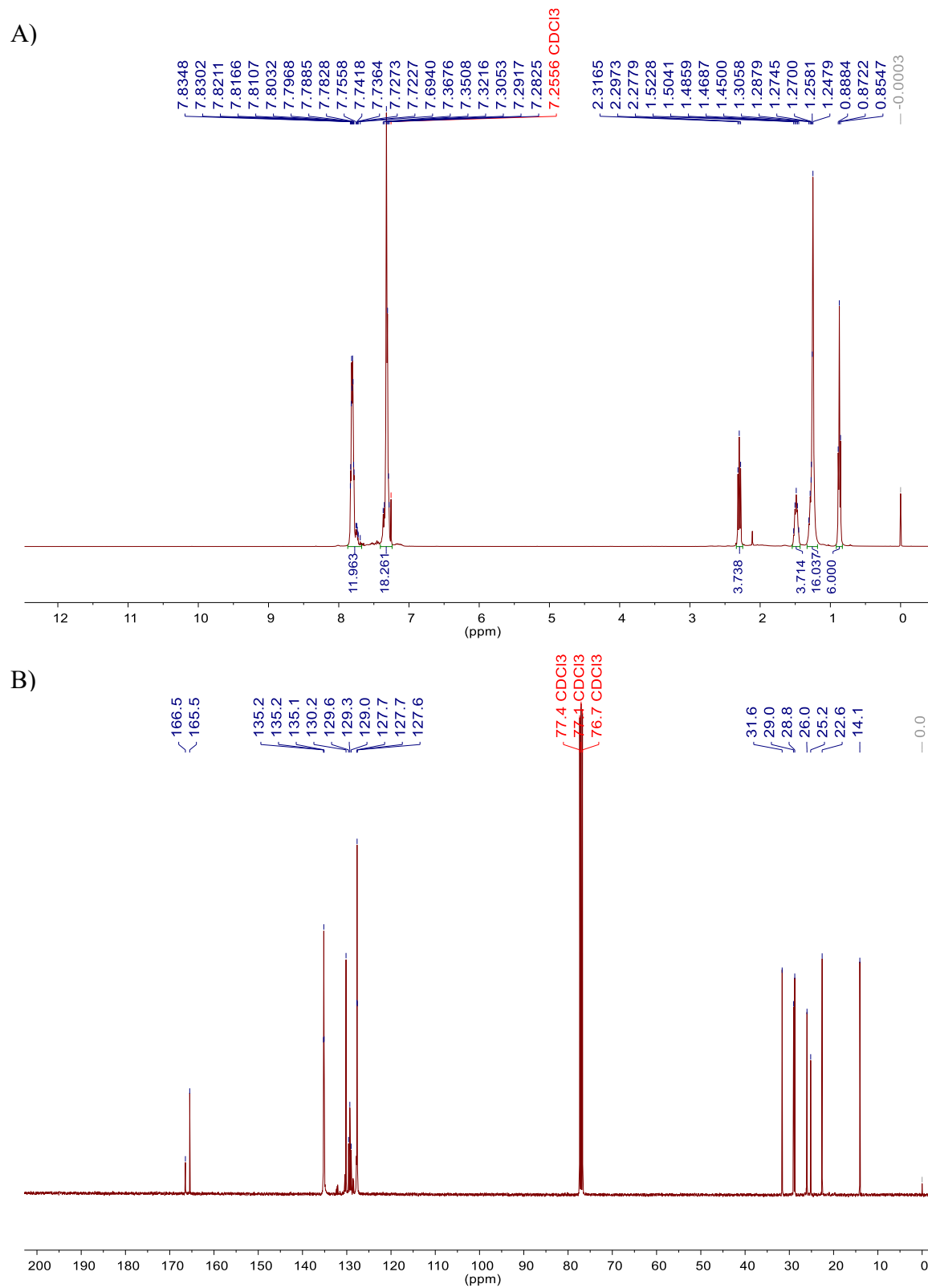


Figura C 6. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (A); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) (B) do complexo **3**.

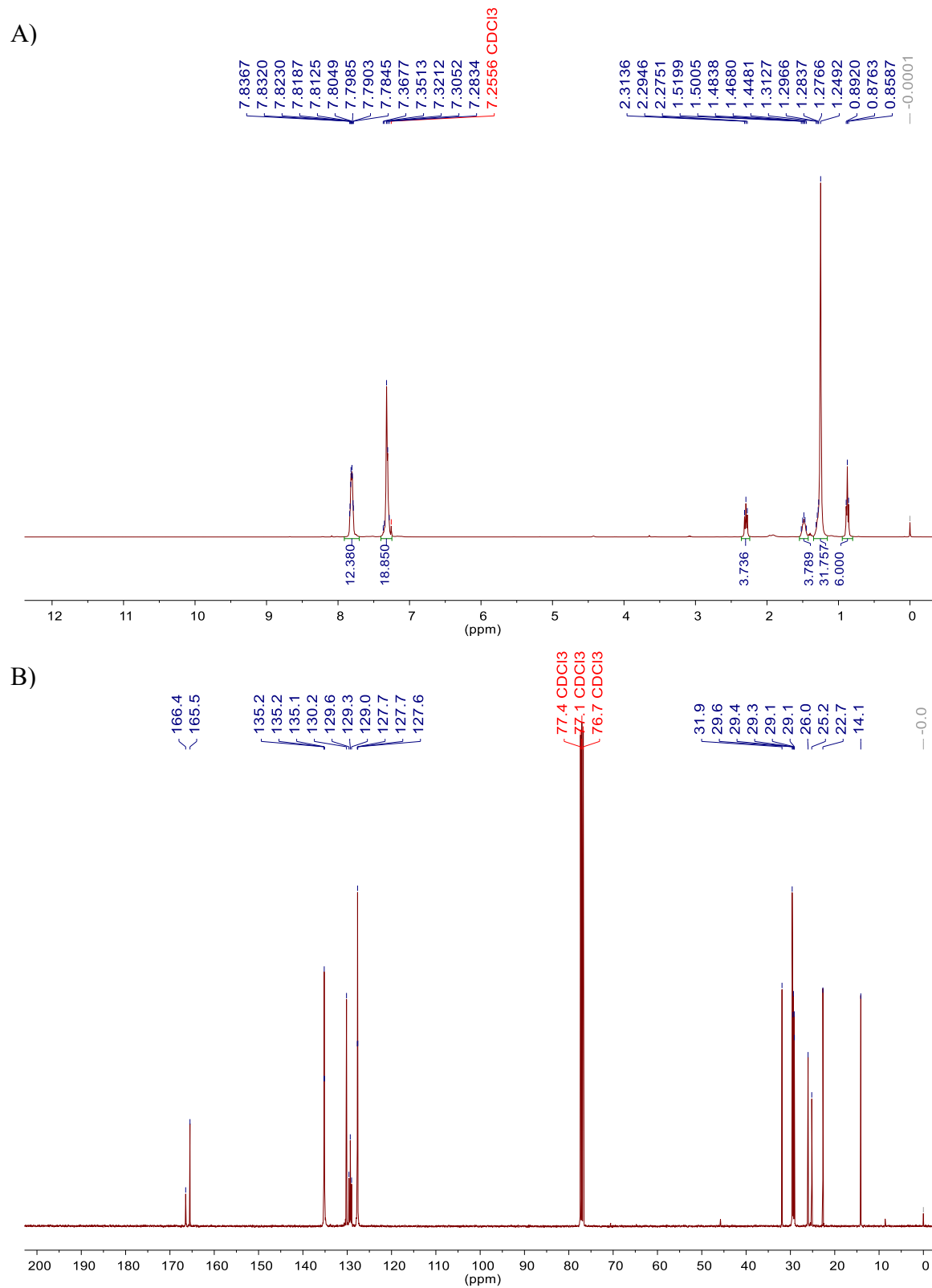


Figura C 7. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (A); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) (B) do complexo 4.

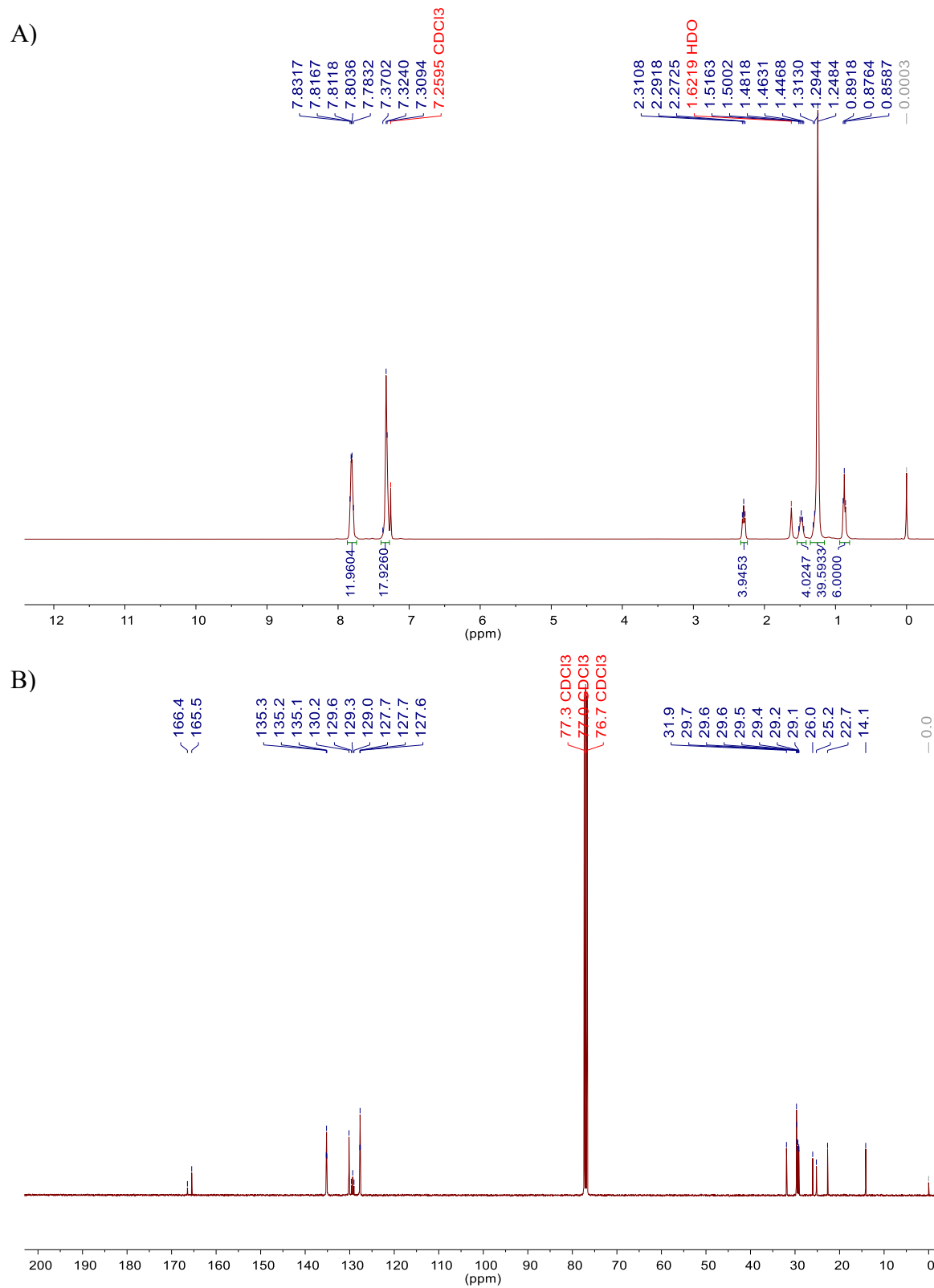


Figura C 8. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (A); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) (B) do complexo **5**.

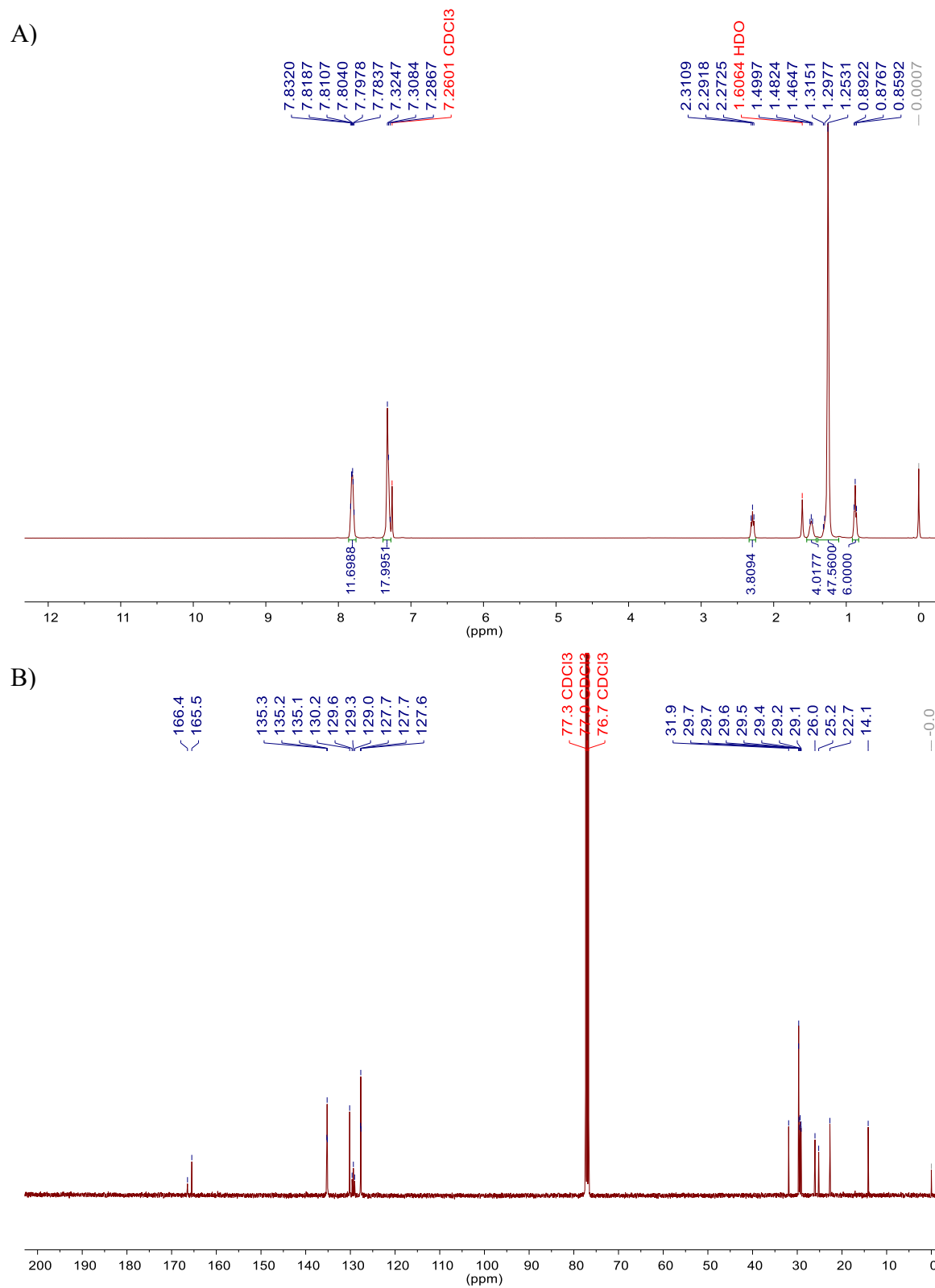


Figura C 9. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (A); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) com expansão na região entre 165,0 e 170,0 ppm (B) do complexo **6**.

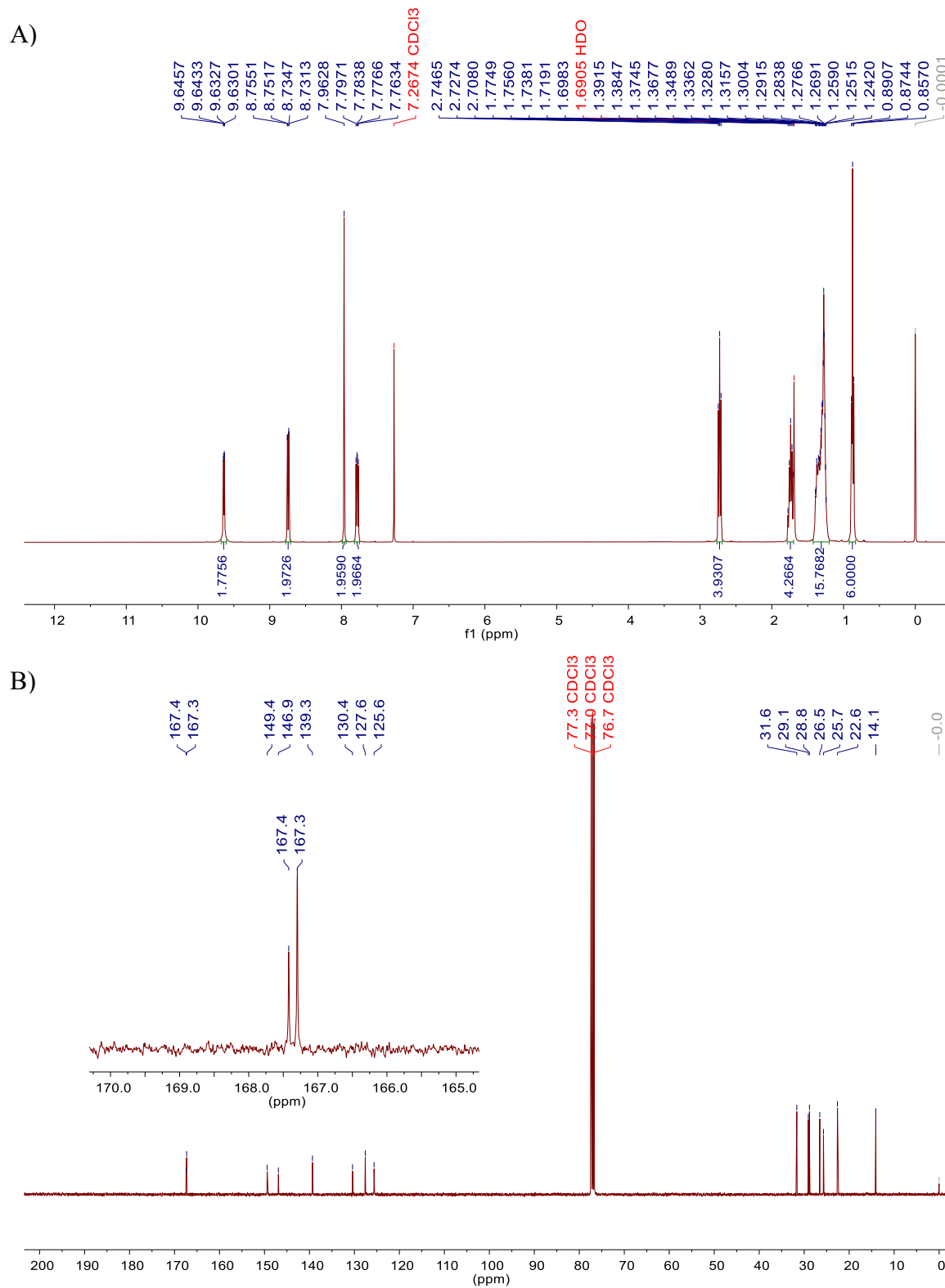


Figura C 10. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (A); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) com expansão na região entre 165,0 e 170,0 ppm (B) do complexo **8**.

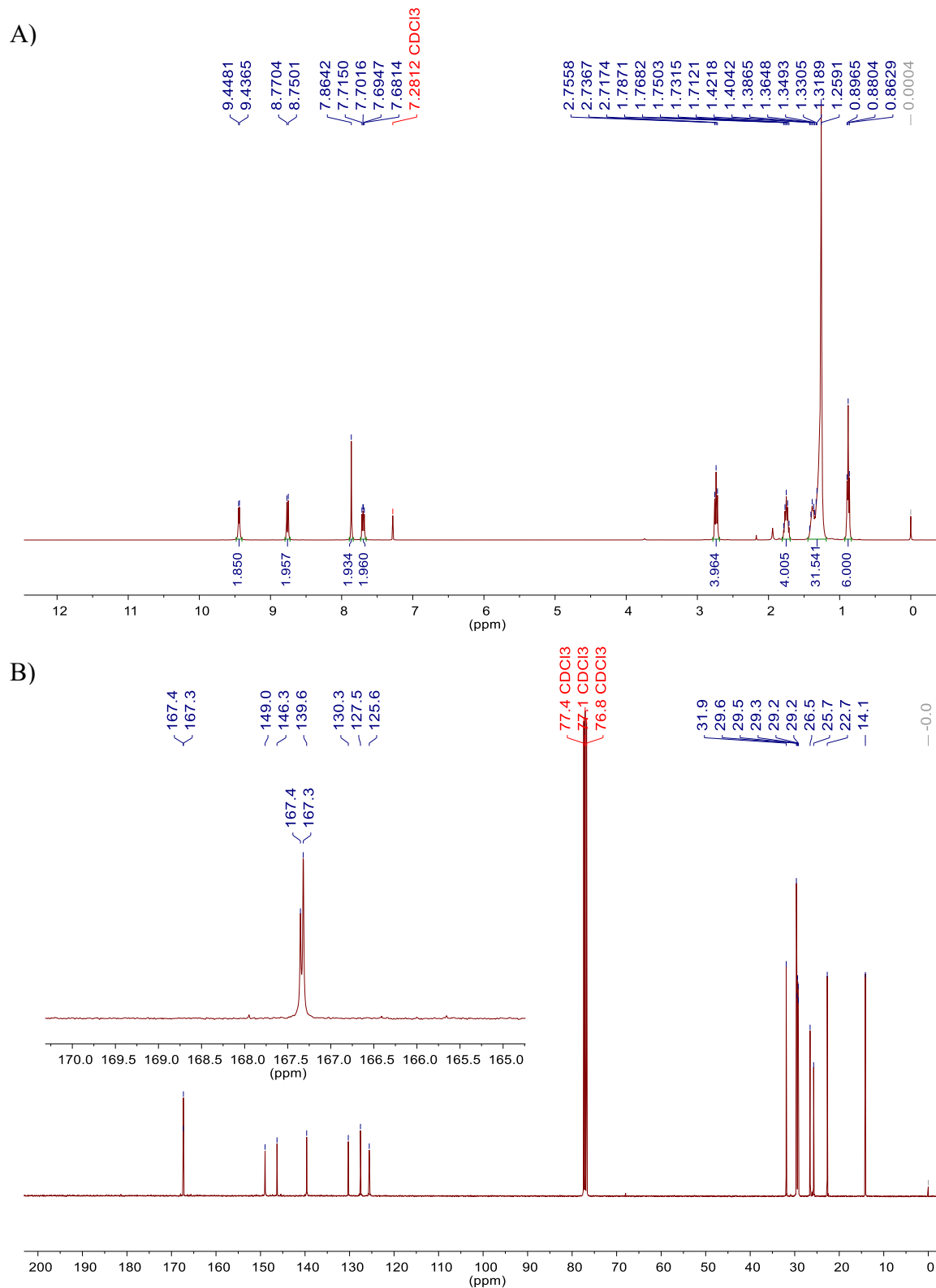


Figura C 11. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (A); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) com expansão na região entre 165,0 e 170,0 ppm (B) do complexo **9**.

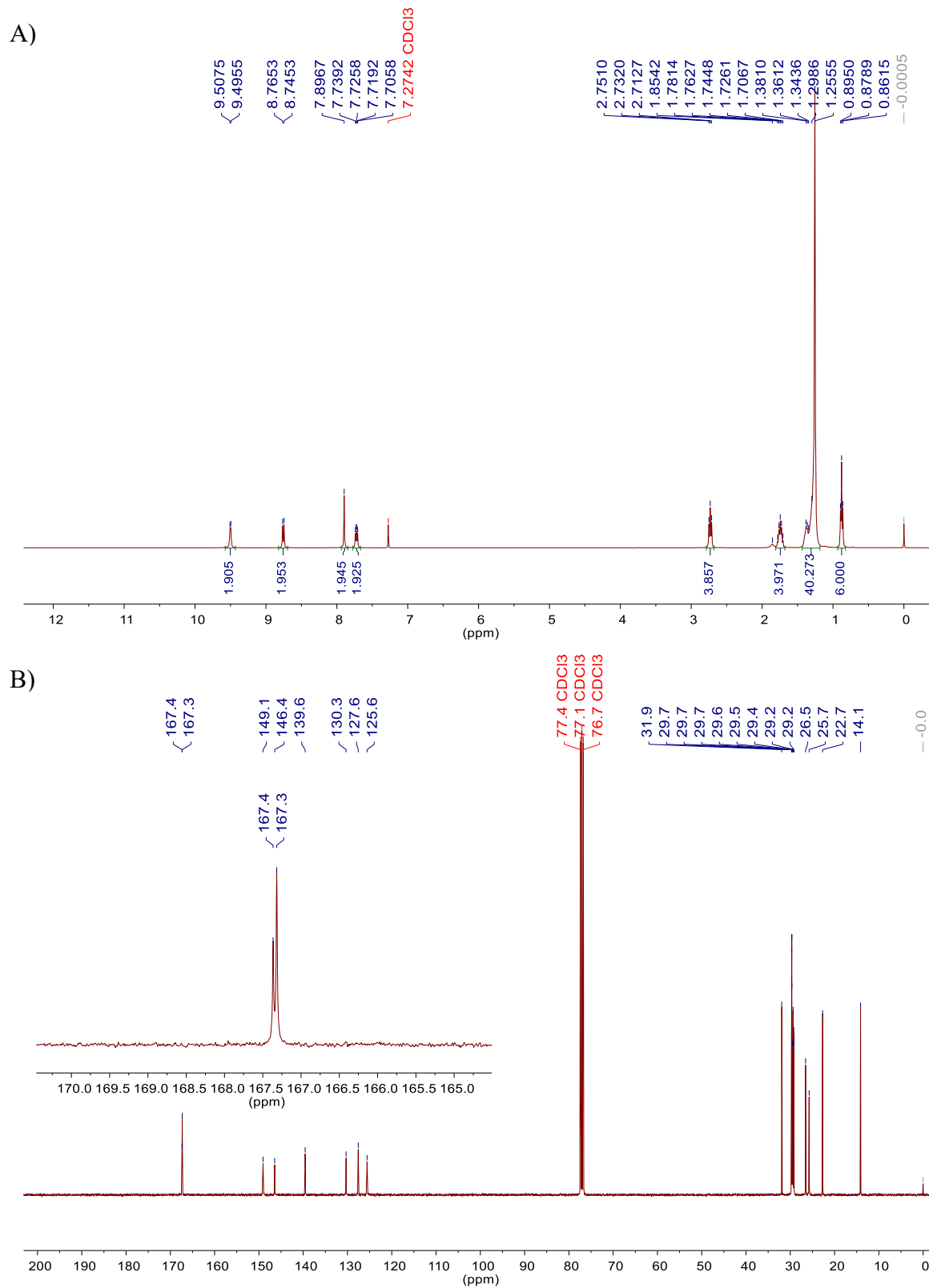


Figura C 12. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (A); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) com expansão na região entre 165,0 e 170,0 ppm (B) do complexo **10**.

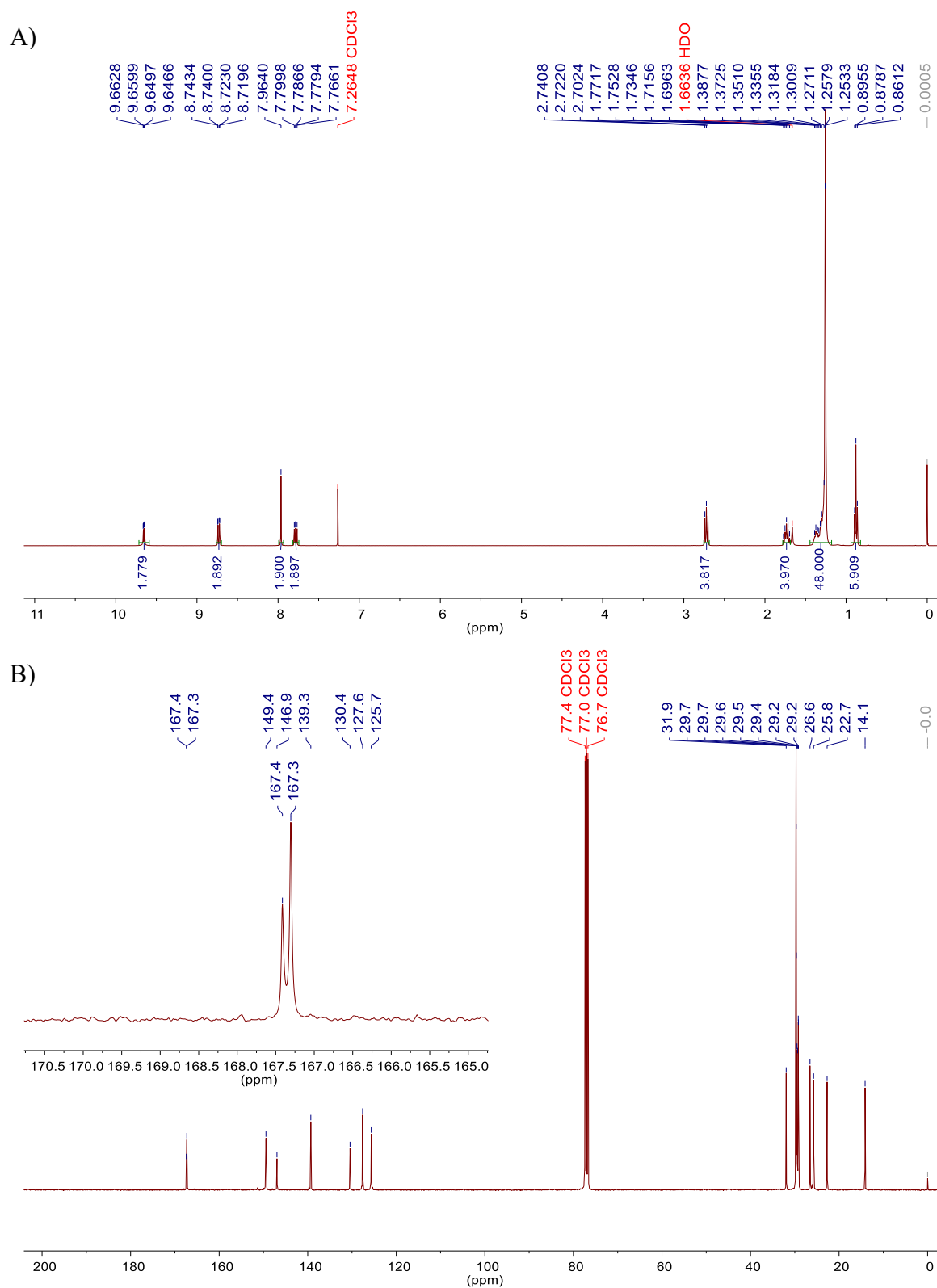


Figura C 13. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (A); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) (B) do complexo **12**.

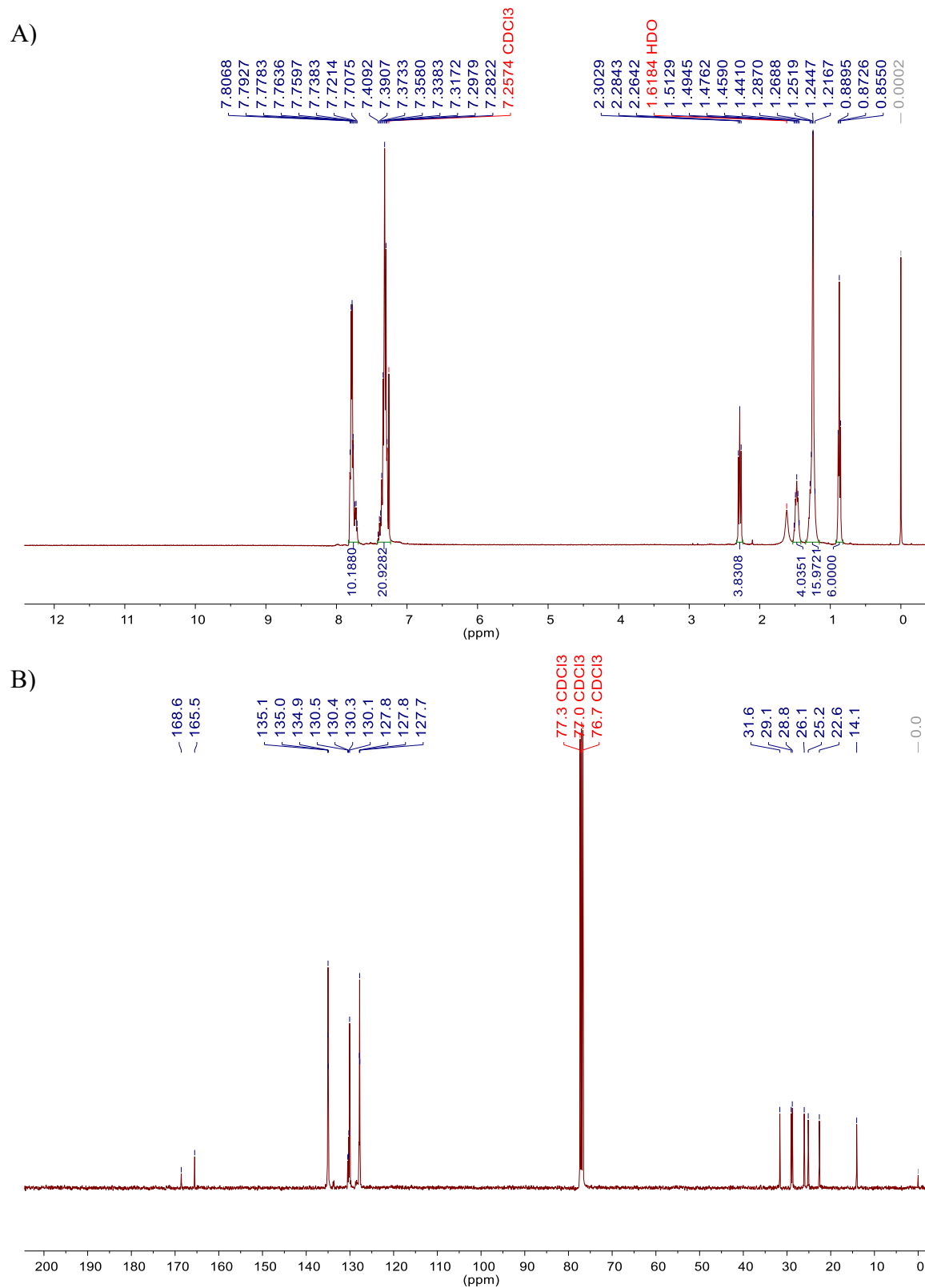


Figura C 14. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (A); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) (B) do complexo 14.

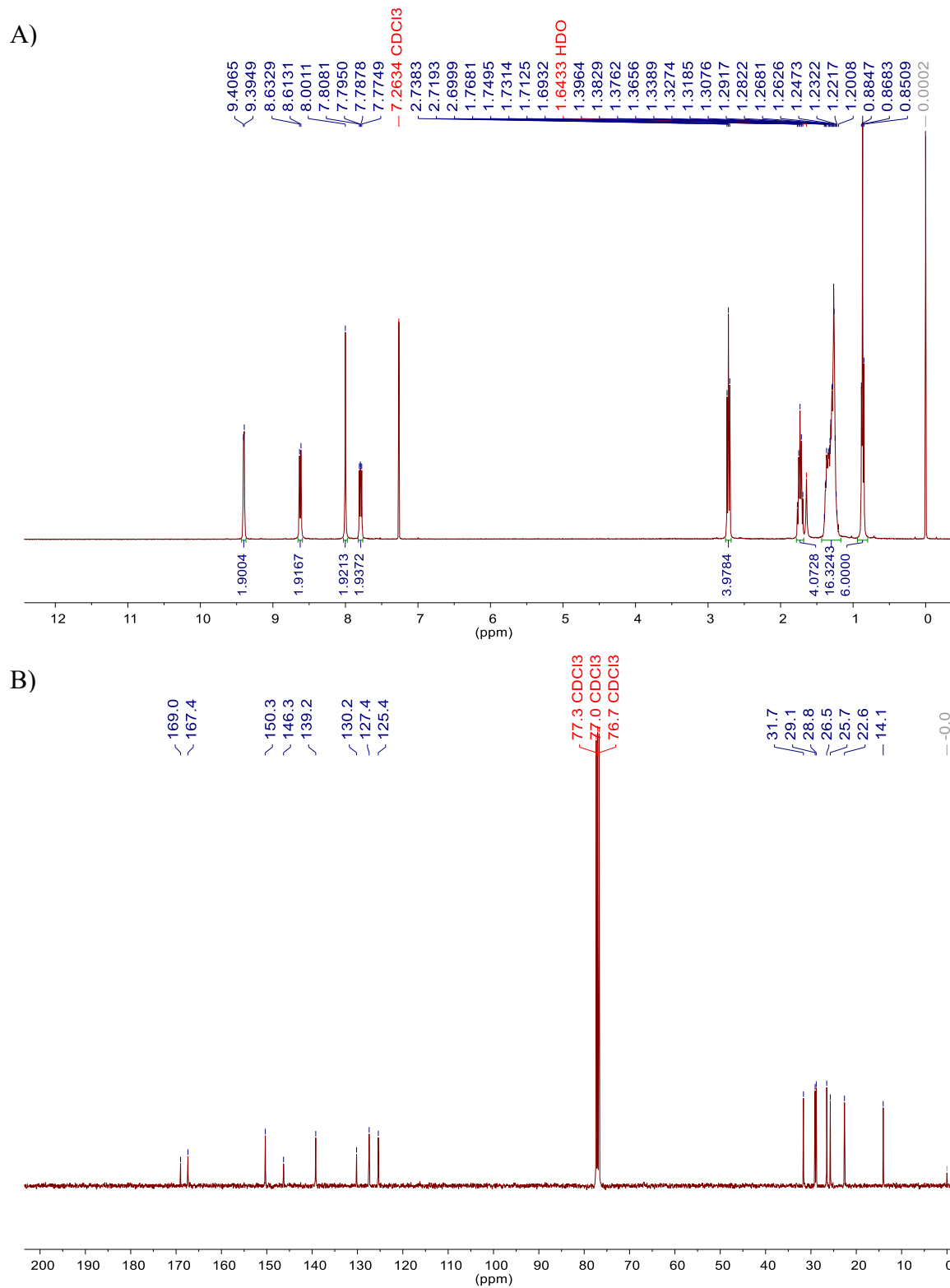
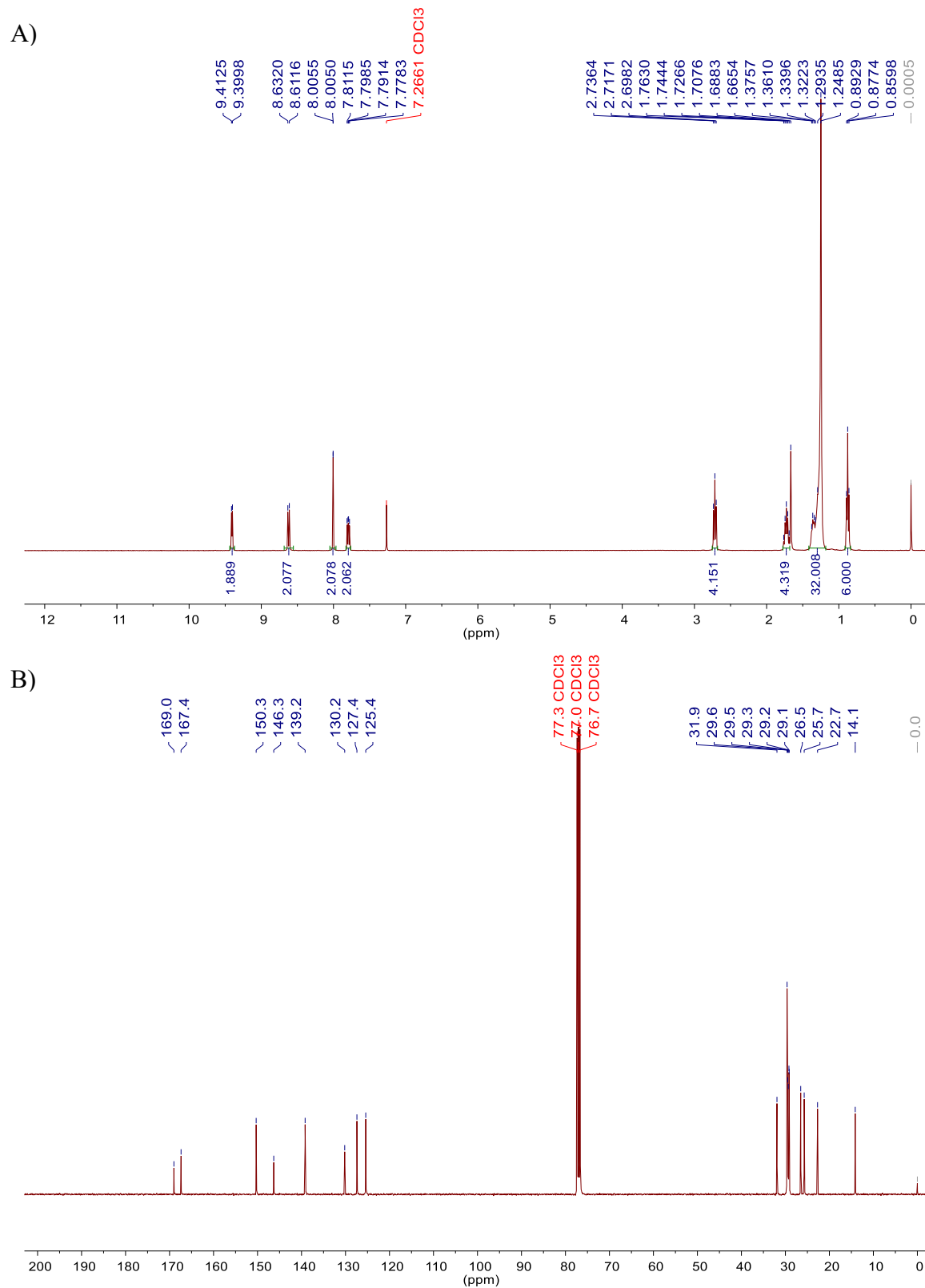


Figura C 15. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (A); RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) (B) do complexo **16**.



ANEXO D – ESPECTROS DE RMN DE $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ E $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$

Figura D 1. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 162 MHz) $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 86 MHz) do complexo **1**.

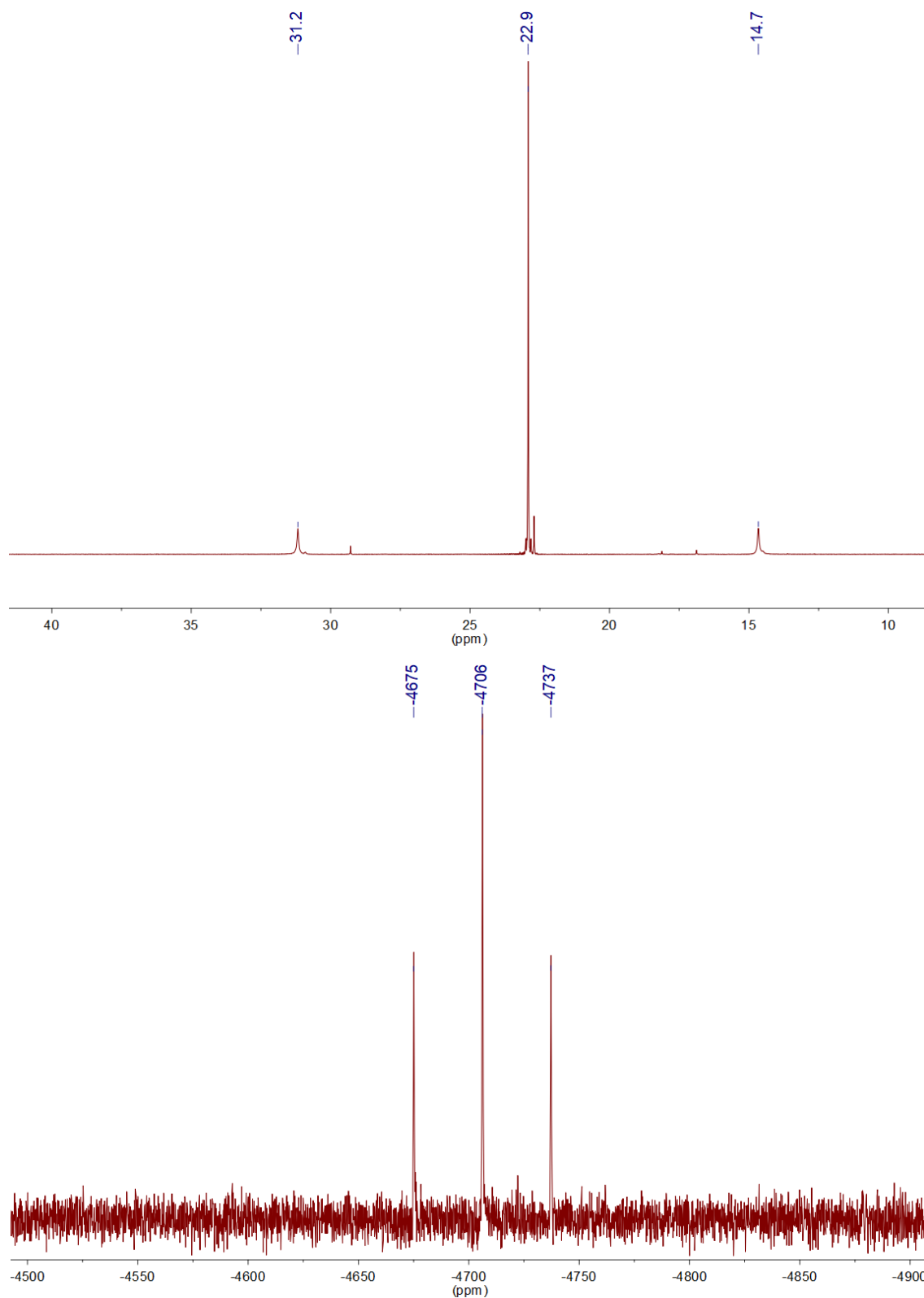


Figura D 2. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (CDCl_3 , 162 MHz) $^{195}\text{Pt}\{\text{H}\}$ (CDCl_3 , 86 MHz) do complexo **3**.

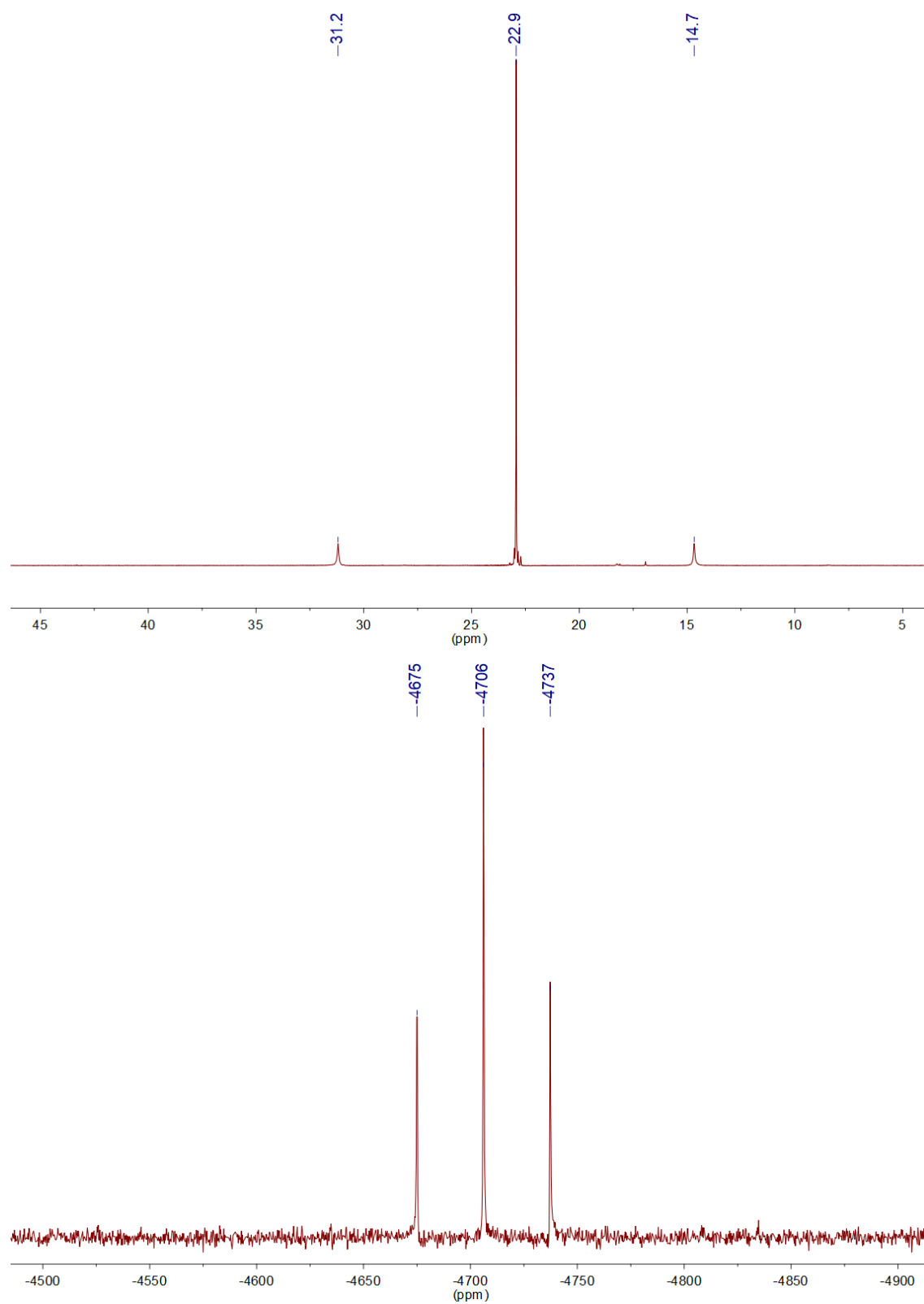


Figura D 3. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 162 MHz) $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 86 MHz) do complexo 4.

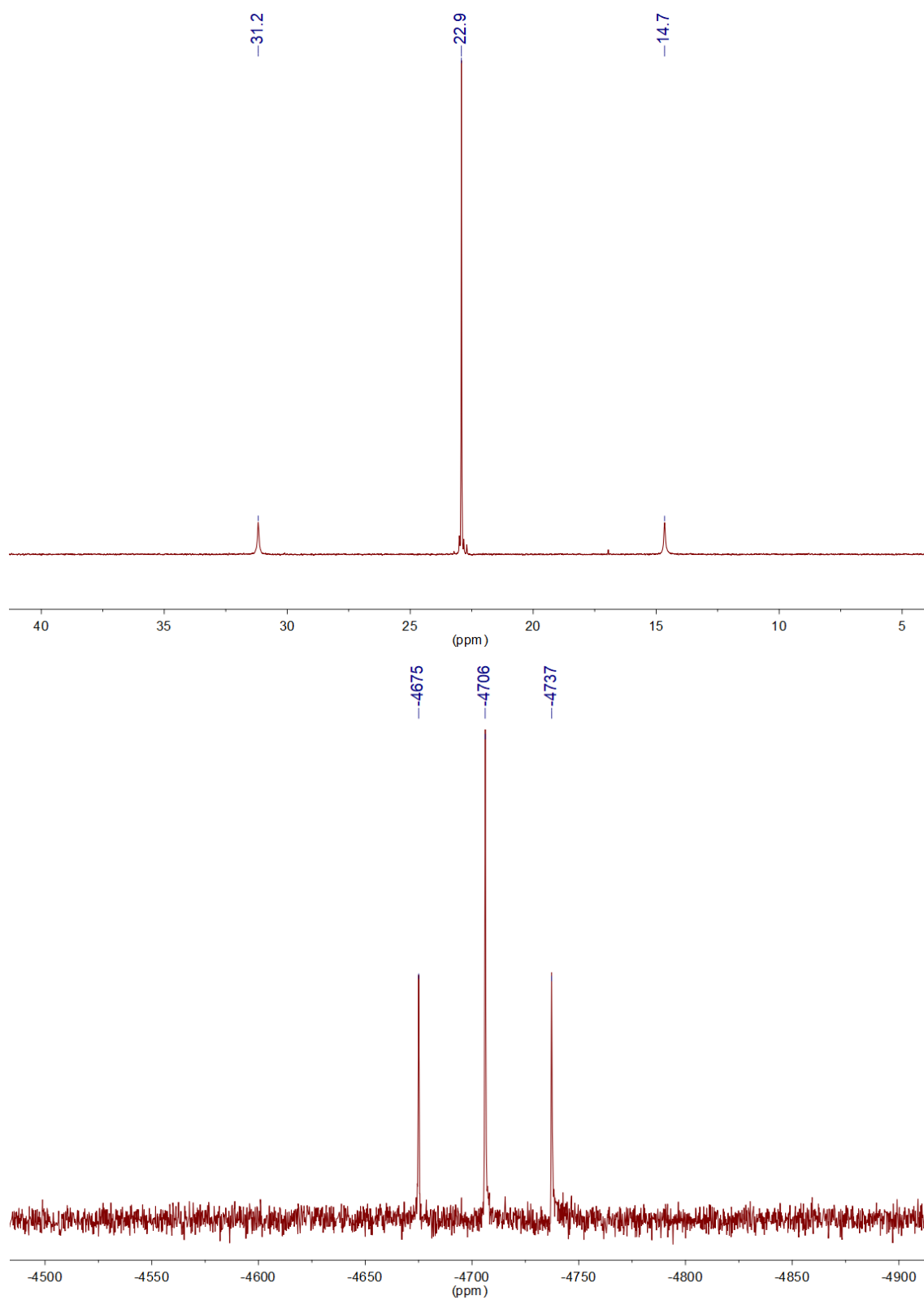


Figura D 4. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 162 MHz) $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 86 MHz) do complexo **5**.

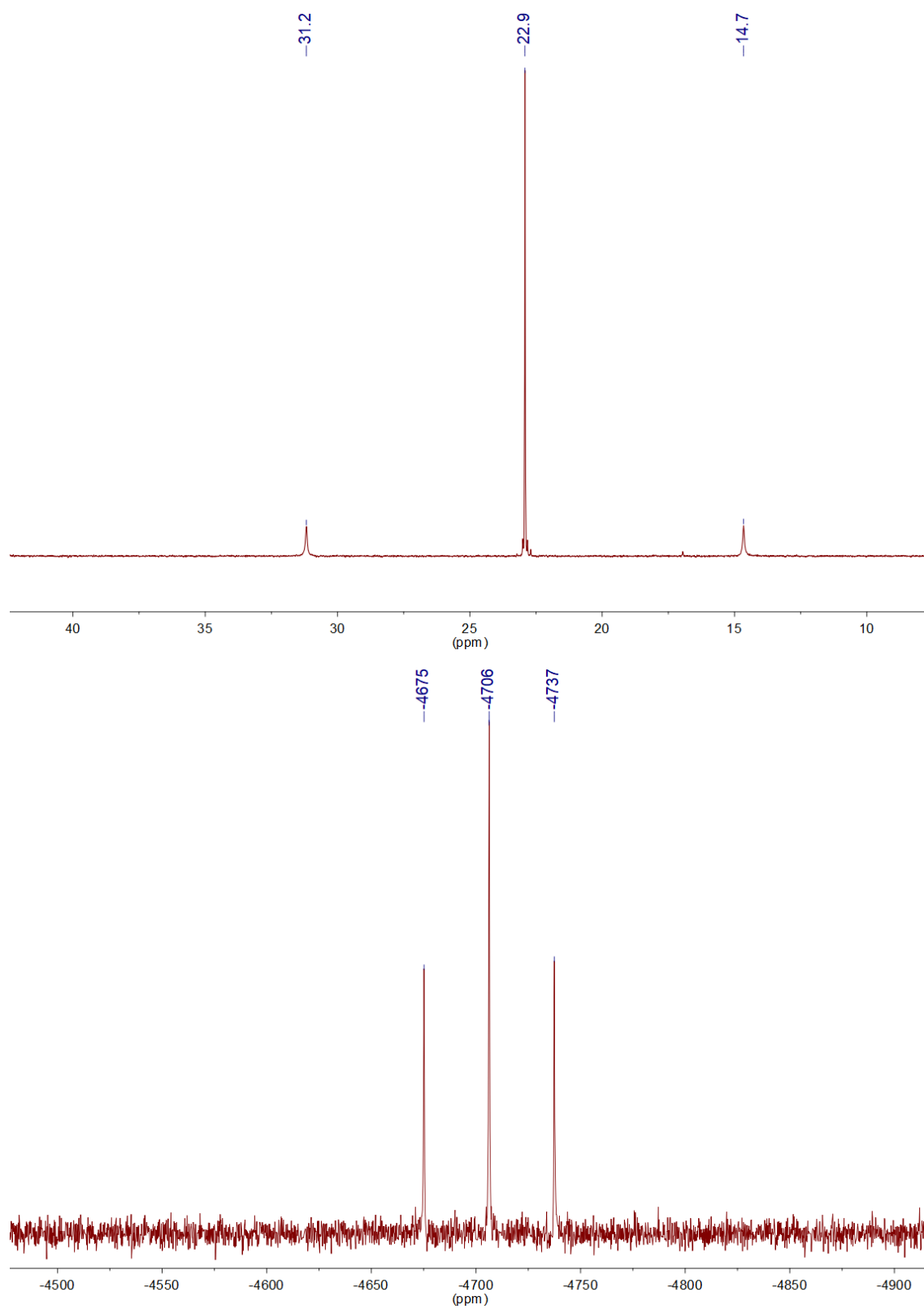


Figura D 5. Espectro de RMN de $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 86 MHz) do complexo **7**.

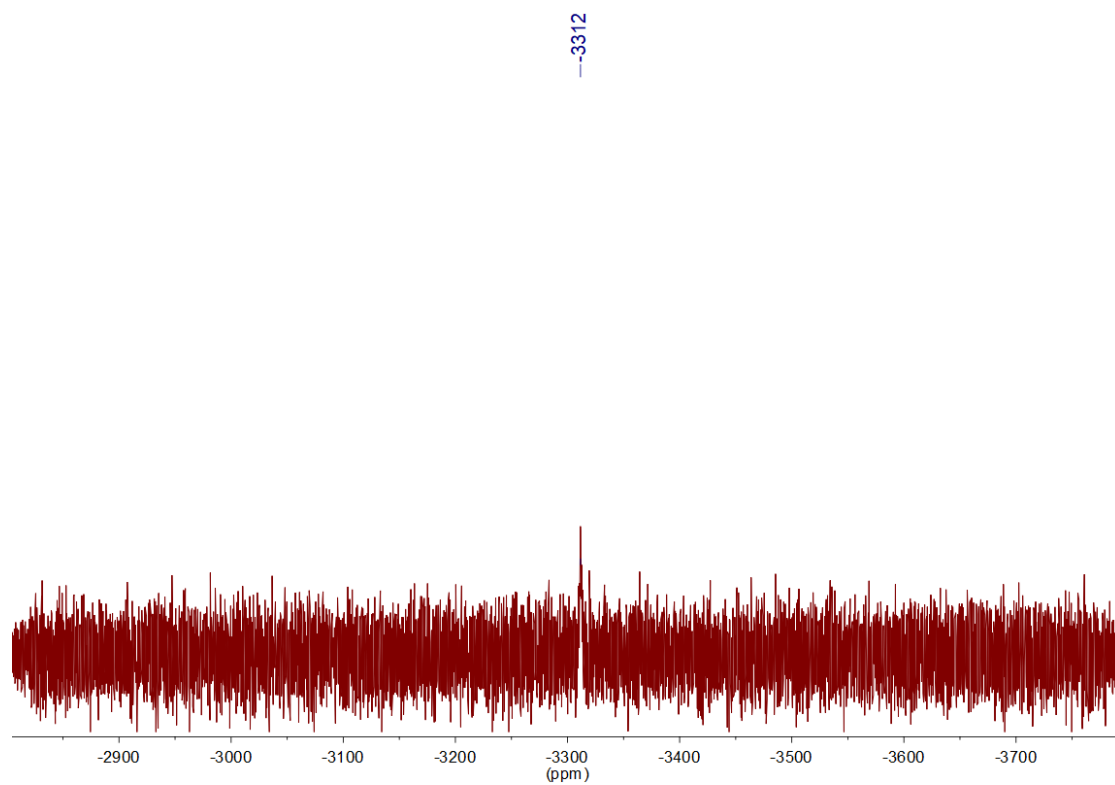


Figura D 6. Espectro de RMN de $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 86 MHz) do complexo **8**.

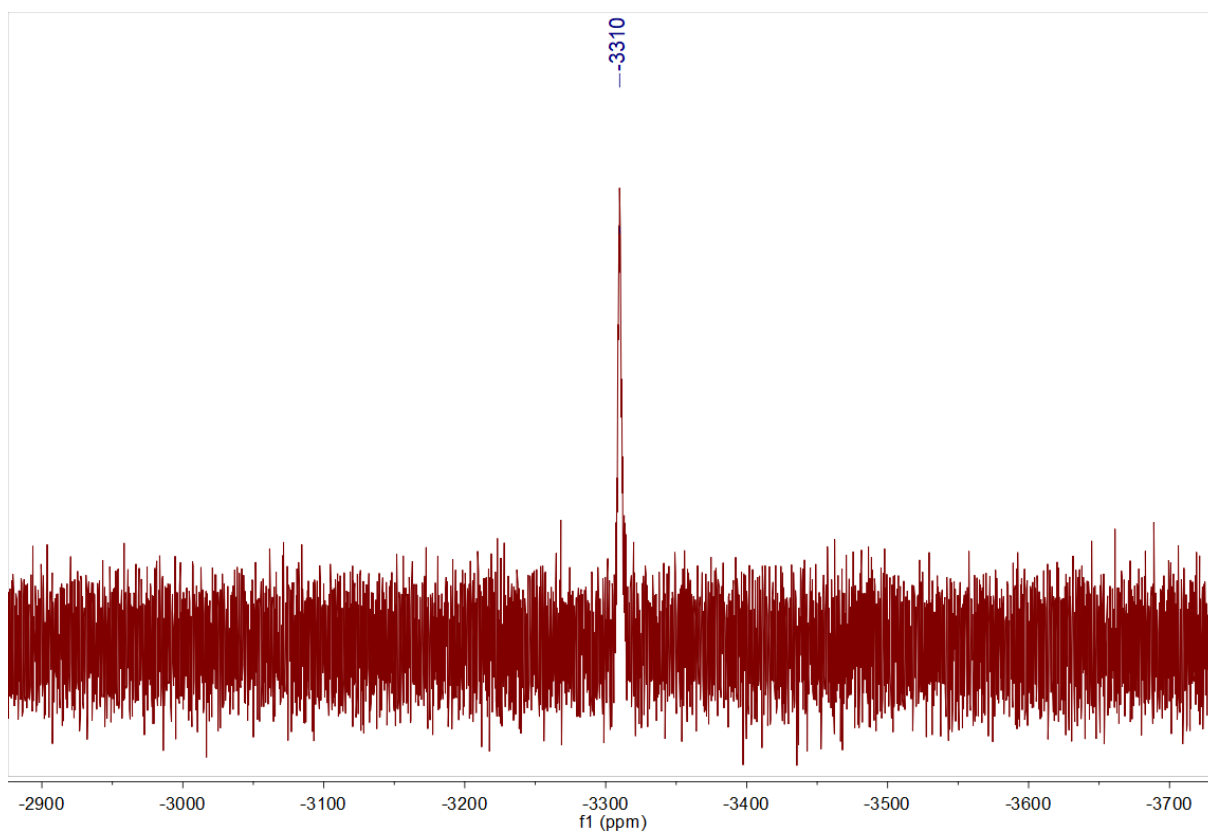


Figura D 7. Espectro de RMN de $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 86 MHz) do complexo **9**.

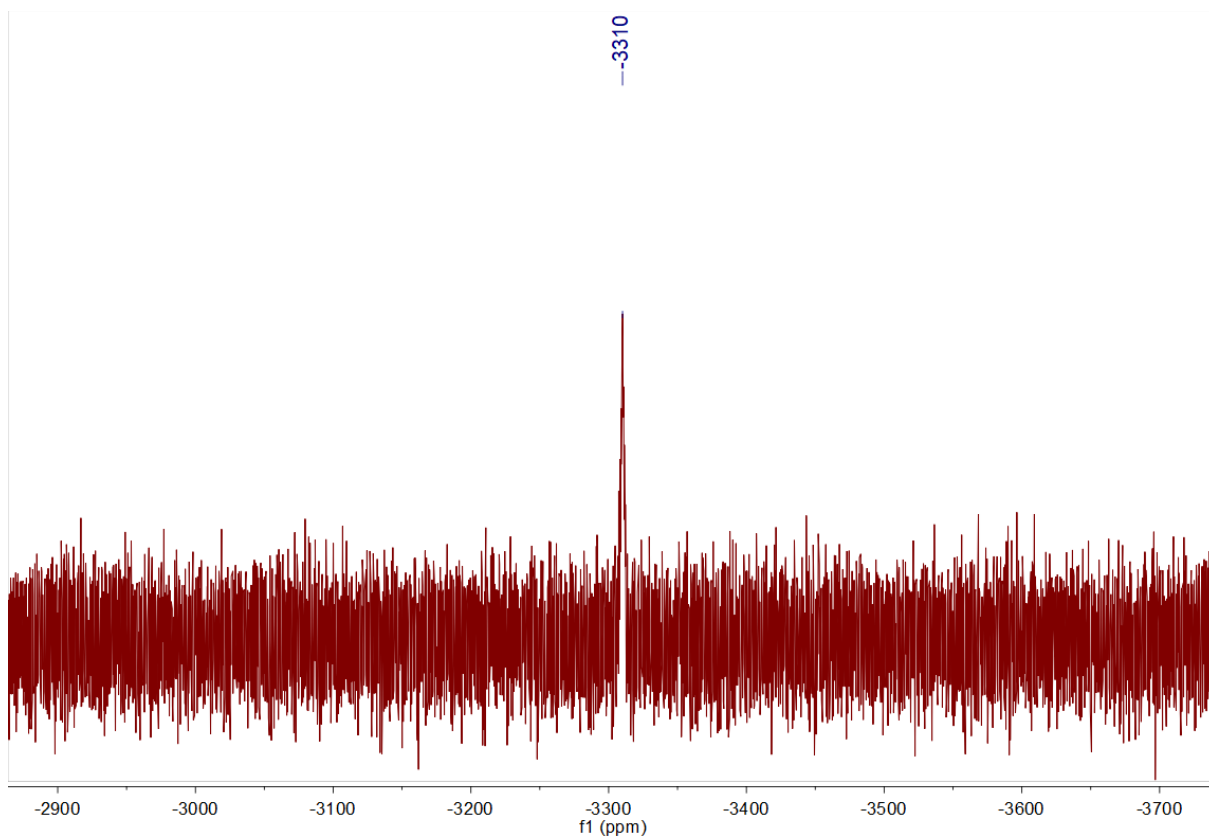


Figura D 8. Espectro de RMN de $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 86 MHz) do complexo **10**.

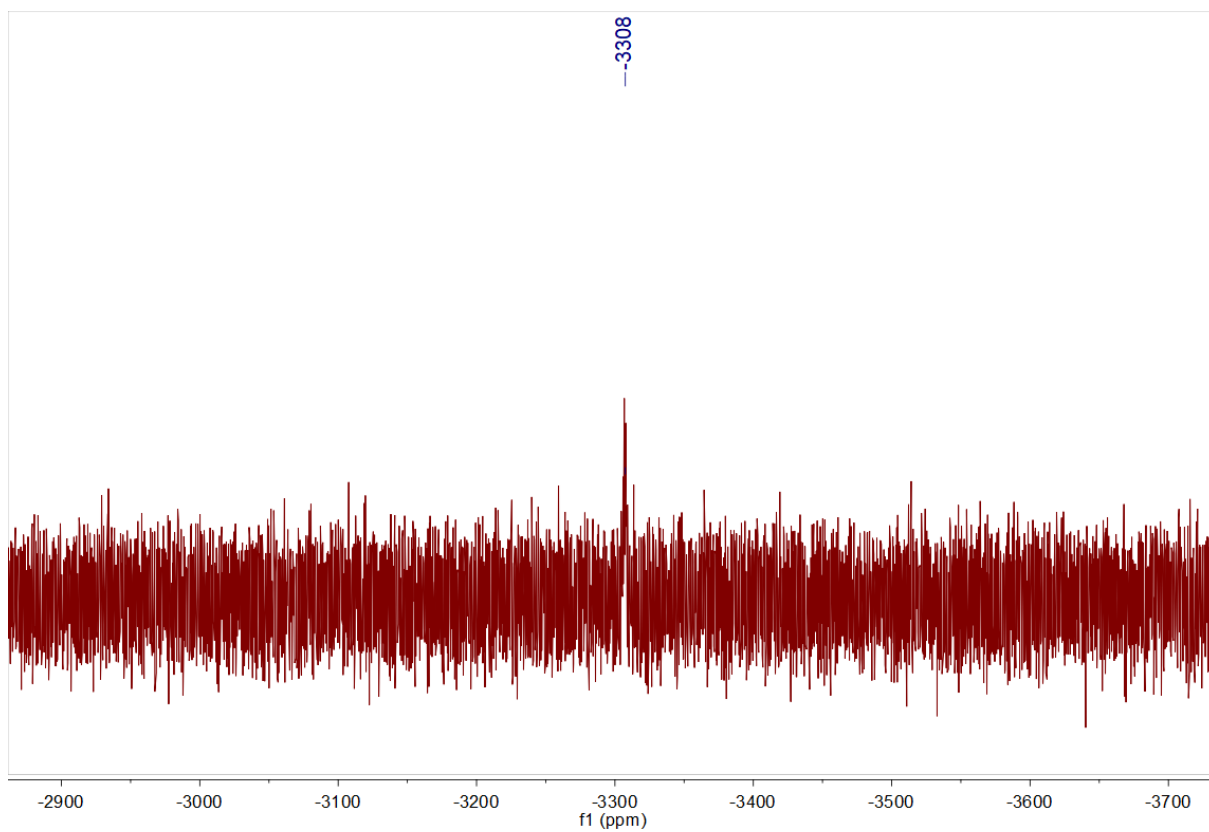
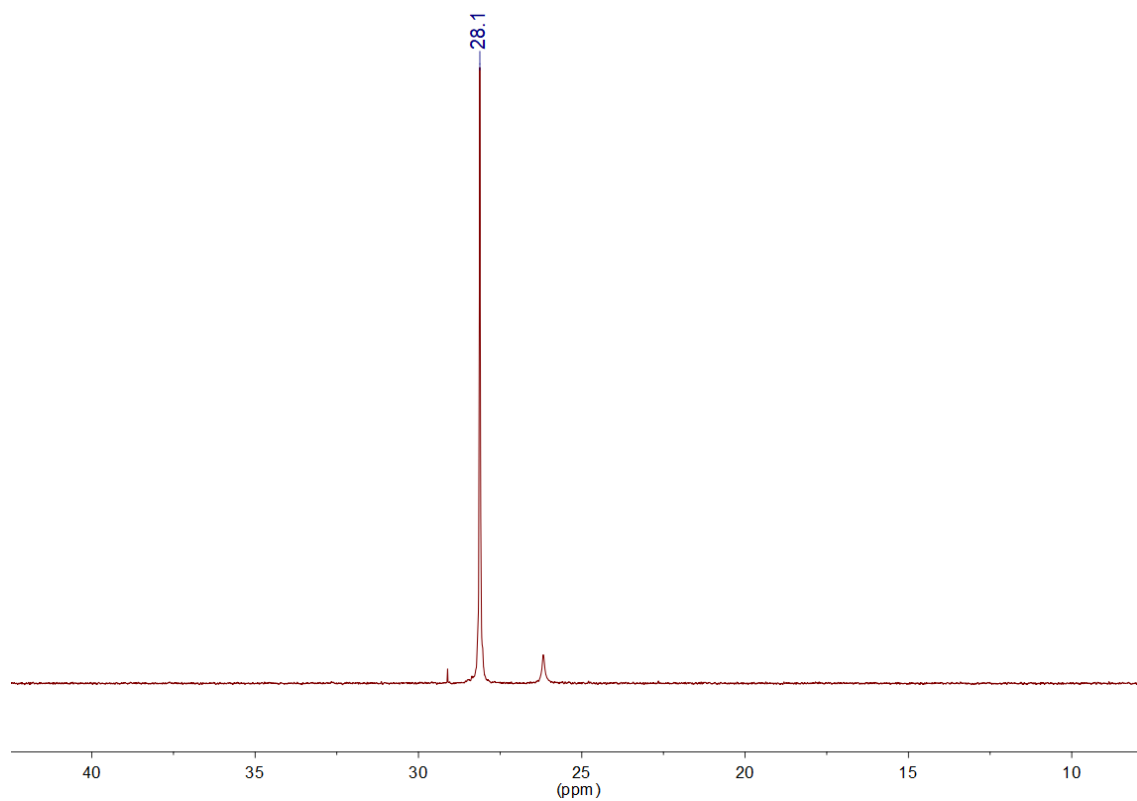


Figura D 9. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 162 MHz) do complexo **12**.



ANEXO E – REPRESENTAÇÃO DAS INTERAÇÕES DE HIDROGENIO NOS COMPLEXOS 2 E 3

Figura E 1. Representação das interações de hidrogênio C13–H13...N1, C20–H20...N1 e C25–H25...N1 no complexo 2.

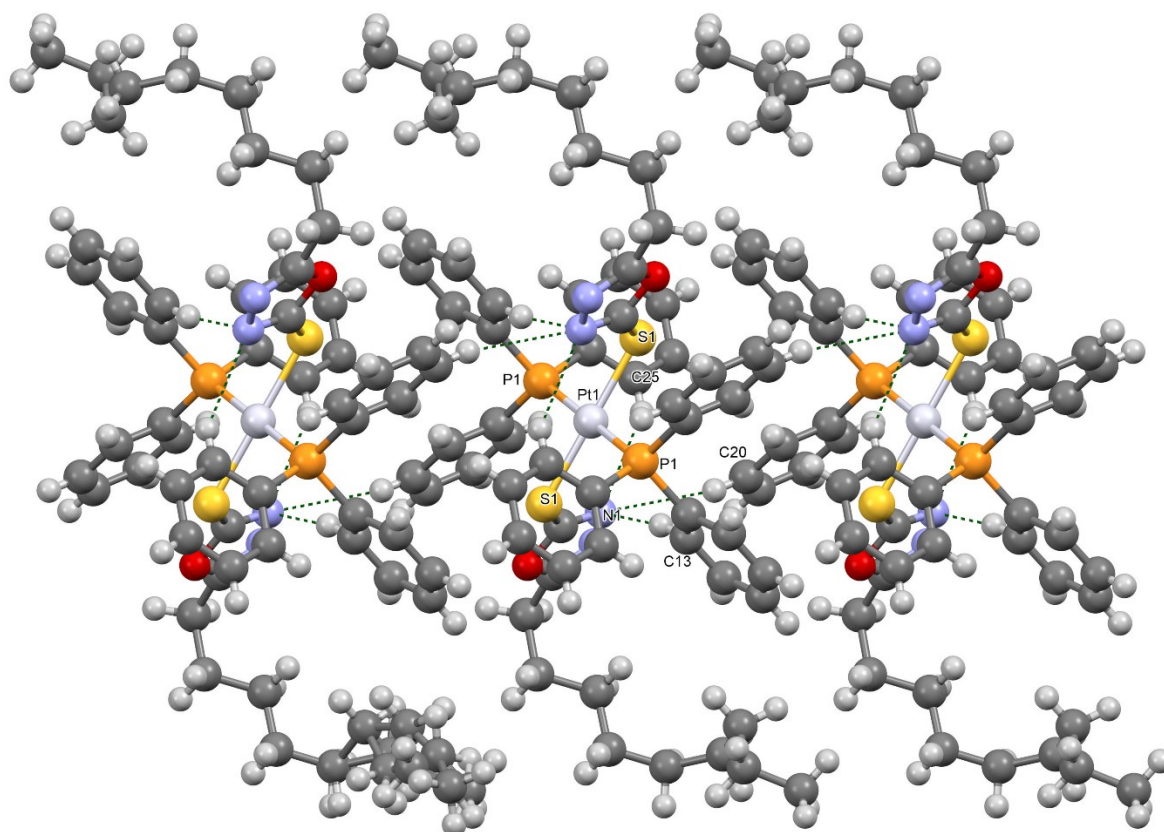
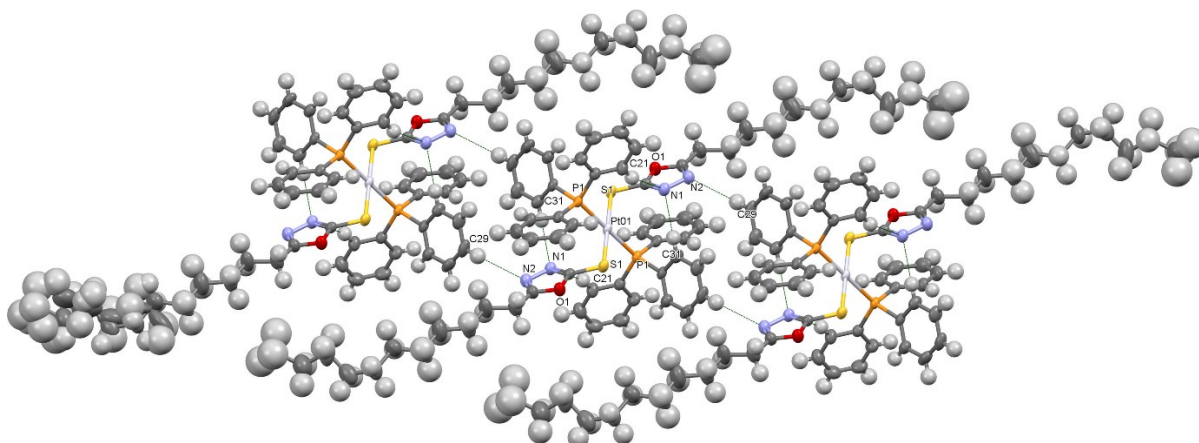


Figura E 2. Representação das interações de hidrogênio C21–H21...N1, C31–H31...N1 e C29–H29...N2 no complexo 3.



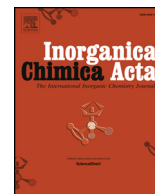
PRODUÇÃO CIENTÍFICA



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Inorganica Chimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ica

Research paper

DNA binding, cleavage, apoptosis and cytotoxicity studies of three heteroleptic nickel complexes bearing β -diketones



Luana M. Sousa^a, Wesley A. Souza^{a,h}, Drielly A. Paixão^a, Rodrigo B. Fazzi^b, Daiane Y. Tezuka^c, Carla D. Lopes^c, Zumira A. Carneiro^c, Mariete B. Moreira^{d,e}, Marcos Pivatto^a, Adelino V.G. Netto^d, Sérgio de Albuquerque^c, Francis B. Ferreira^f, Ronaldo J. De Oliveira^g, Jackson A.L.C. Resende^h, Ricardo C. Linoⁱ, Robson J. De Oliveira Júniorⁱ, Ana M. Da Costa Ferreira^b, Wendell Guerra^{a,*}

^a Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Campus Santa Mônica, Uberlândia, MG, Brazil

^b Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^c Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil

^d Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, SP, Brazil

^e Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo, Campus Capivari, Capivari, SP, Brazil

^f Faculdades Associadas de Uberaba, Uberaba, MG, Brazil

^g Departamento de Física, Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brazil

^h Instituto de Ciências Exatas e da Terra - CUA, Universidade Federal de Mato Grosso, Pontal do Araguaia, MT, Brazil

ⁱ Instituto de Biotecnologia, Universidade Federal de Uberlândia, Campus Umuarama, Uberlândia, MG, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Nickel complexes
 β -diketones
 DNA binding
 DNA cleavage
 Apoptosis
 Cancer

ABSTRACT

In this work, three nickel(II) complexes, namely, $[\text{Ni}(\eta^2\text{-NO}_3)(\text{bta})(\text{phen})]$ (I), $[\text{Ni}(\eta^2\text{-NO}_3)(\text{btc})(\text{phen})]$ (II), and $[\text{Ni}(\eta^2\text{-NO}_3)(\text{btf})(\text{phen})]$ (III) (bta = 4,4,4-trifluoro-1-phenyl-1,3-butanedione anion, btc = 1-(4-chlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-1,3-butanedione anion, btf = 4,4,4-trifluoro-1-(2-furyl)-1,3-butanedione anion, phen = 1,10-phenanthroline) were prepared and fully characterized by magnetic susceptibility measurements, spectroscopic methods and single-crystal X-ray diffraction. The spectral and structural data confirm that the β -diketones anions coordinate *via* the oxygen atoms, whilst the heterocyclic base coordinates through the nitrogen atoms. A nitrate coordinated in bidentate mode completes the coordination sphere around the metal center. The anticancer activity of chelating ligands and their nickel complexes was evaluated against two tumor cell lines, MCF-7 (a hormone responsive cancer cell) and MDA-MB-231 (triple negative breast cancer cell). The complexes I and II were more active than cisplatin and interacted more effectively with DNA, with K_b values in the range of 10^3 – 10^4 M^{-1} . According to data from circular dichroism (CD) and fluorescence spectroscopy, these complexes appear to bind to the DNA groove and/or by electrostatic forces. Molecular docking followed by semiempirical simulations reinforce that they are capable of binding in the minor groove of the double helix of ct-DNA in an A-T rich region. DNA cleavage studies indicated that the complex II cleaves the plasmid DNA in the presence of H_2O_2 . Subsequently, we found that I and II induce late apoptosis in MCF-7 cells.

1. Introduction

Metal complexes containing β -diketones have attracted strong interest as potential pharmacological agents, since such compounds have significant biological properties. In this sense, it is interesting to note that the compound *cis*-diethoxy(1-phenylbutane-1,3-dionato)titanium (IV) was the first non-platinum-based metal anticancer drug to enter clinical trials [1]. More recently, Wilson *et al.* reported three Pt^{II}

complexes with β -diketone that exhibited anticancer activity comparable to cisplatin towards several different cell lines. It was also reported that the uptake in HeLa cells increases as the lipophilicity of the investigated Pt^{II} complex increases [2]. In previous studies, we also reported Pt^{II} complexes containing β -diketones more active than carboplatin against the K562 cell line [3], and in the literature, other complexes with platinum group metals have been evaluated in recent years [4].

* Corresponding author: Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Av. João Naves de Ávila, 2121, Campus Santa Mônica, 38.400-902, Uberlândia, MG, Brazil.

E-mail address: wendell.guerra@ufu.br (W. Guerra).

<https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119824>

Received 28 April 2020; Received in revised form 8 June 2020; Accepted 9 June 2020

Available online 12 June 2020

0020-1693/ © 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

In previous works, we verified that Cu^{II} complexes bearing heterocyclic bases and β -diketones as ligands are promising anticancer agents, displaying selective cytotoxicity against tumor cell lines [5–7]. One of them, [Cu(bta)(phenanthroline)ClO₄] (bta = 4,4,4-trifluoro-1-phenyl-1,3-butanedione anion), induces DNA-damage and leads to G0/G1 checkpoint arrest, with consequent induction of cell death [8]. These findings indicate that metal complexes with β -diketones and *N*-donor ligands are promising anticancer agents, although there are few reports in the literature. In order to continue our search for bioactive compounds, this work describes biological studies involving three Ni^{II} complexes. More specifically, DNA binding, cleavage, apoptosis and cytotoxicity studies were carried out to assess the anticancer potential of these complexes. Nickel is an essential component of several enzymes, which make it interest for the design of bioactive compounds, since endogenous metals may be less toxic [9,10]. Several studies have revealed that nickel complexes possess promising anticancer activity [11,12]. For example, four Ni^{II} complexes containing thiosemicarbazone exhibited significant degree of cytotoxicity against human lung adenocarcinoma cell line (A549). These complexes also induced the apoptosis in A549 cells and inhibited the migration of lung cancer cells [13].

2. Experimental section

2.1. Reagents and solvents

All chemicals, including the ligands 4,4,4-trifluoro-1-phenyl-1,3-butanedione (Hbta), 1-(4-chlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-1,3-butanedione (Hbtc) and 4,4,4-trifluoro-1-(2-furyl)-1,3-butanedione (Hbtf) were purchased from Merck and used without prior treatment.

2.2. Syntheses

2.2.1. Complex I - [Ni(η^2 -NO₃)(bta)(phen)]

0.5 mmol (0.1425 g) of 4,4,4-trifluoro-1-phenyl-1,3-butanedione (Hbta) dissolved in 1 mL of acetonitrile was added to 0.5 mmol (0.1454 g) of Ni(NO₃)₂·6H₂O previously solubilized in 1 mL of acetonitrile. The mixture was kept under magnetic stirring for 30 min at room temperature. Next, 0.5 mmol (0.0901 g) of 1,10-phenanthroline (phen) dissolved in 1 mL of acetonitrile was added dropwise. After 24 h, a precipitate was isolated by filtration, washed with acetonitrile and dried under reduced pressure.

MM (g mol⁻¹): 516.05. Yield: 62%. Anal. Calc. for NiC₂₂H₁₄F₃N₃O₅: C, 51.20; H, 2.73; N, 8.14%; Found: C, 51.26; H, 2.69; N, 8.33%. (+)-HRESIMS (methanol), *m/z*: 453.0355 [M–NO₃]⁺ (calc. for NiC₂₂H₁₅F₃N₂O₂, 453.0356 (Δ –0.22 ppm)). ATR-FTIR, ν (cm⁻¹): 3226, 3193, 3157, 3072, 3029, 3007, 2970, 1623, 1613, 1596, 1576, 1537, 1518, 1488, 1464, 1426, 1316, 1278, 1181, 1127, 1079, 1025, 849, 808, 763, 724, 707, 646, 583, 526, 505, 445, 427, 396, 298, 270, 255. UV–Vis (ACN), λ_{\max} (ϵ): 338 (2.13 \times 10⁴ M⁻¹ cm⁻¹), 291 (2.30 \times 10⁴ M⁻¹ cm⁻¹), 268 (5.14 \times 10⁴ M⁻¹ cm⁻¹), 224 (5.80 \times 10⁴ M⁻¹ cm⁻¹). Λ_M (acetonitrile) = 141.3 S cm² mol⁻¹.

Similar procedures were used to prepare the complexes II and III, using the corresponding ligands btc and btf, respectively.

2.2.2. Complex II - [Ni(η^2 -NO₃)(btc)(phen)]

MM (g mol⁻¹): 550.50. Yield: 62%. Anal. Calc. for NiC₂₂H₁₃ClF₃N₃O₅: C, 48.00; H, 2.38; N, 7.63%; Found: C, 48.43; H, 2.32; N, 7.79%. (+)-HRESIMS (acetonitrile), *m/z*: 486.9967 [M–NO₃]⁺ (calc. for NiC₂₂H₁₄ClF₃N₂O₂, 486.9966 (Δ 0.20 ppm)). ATR-FTIR, ν (cm⁻¹): 3326, 3103, 3128, 3089, 3076, 3031, 2971, 2942, 1614, 1590, 1715, 1566, 1538, 1518, 1461, 1424, 1291, 1280, 1252, 1225, 1182, 1148, 1129, 1089, 1066, 1025, 1014, 849, 784, 737, 723, 669, 647, 575, 486, 444, 429, 301, 268, 255, 242. UV–Vis (ACN), λ_{\max} (ϵ): 340 (2.1 \times 10⁴ M⁻¹ cm⁻¹), 291 (2.3 \times 10⁴ M⁻¹ cm⁻¹), 269 (5.1 \times 10⁴ M⁻¹ cm⁻¹), 223 (5.6 \times 10⁴ M⁻¹ cm⁻¹). Λ_M

(acetonitrile) = 133.9 S cm² mol⁻¹.

Complex III - [Ni(η^2 -NO₃)(btf)(phen)]

MM (g mol⁻¹): 506.01. Yield: 70%. Anal. Calc. for NiC₂₀H₁₂F₃N₃O₆: C, 47.47; H, 2.39; N, 8.30%; Found: C, 47.17; H, 2.13; N, 8.20%. (+)-HRESIMS (acetonitrile), *m/z*: 443.0148 [M–NO₃]⁺ (calc. for NiC₂₀H₁₃F₃N₂O₃, 443.0148). ATR-FTIR, ν (cm⁻¹): 3155, 3144, 3125, 3067, 1606, 1581, 1537, 1515, 1488, 1437, 1427, 1391, 1317, 1286, 1261, 1240, 1187, 1140, 1123, 1087, 1074, 1025, 954, 913, 886, 852, 724, 684, 645, 595, 586, 428, 406, 353, 297, 263, 247, 226. UV–Vis (ACN), λ_{\max} (ϵ): 355 (2.47 \times 10⁴ M⁻¹ cm⁻¹), 342 (2.57 \times 10⁴ M⁻¹ cm⁻¹), 290 (2.6 \times 10⁴ M⁻¹ cm⁻¹), 269 (4.46 \times 10⁴ M⁻¹ cm⁻¹), 224 (5.2 \times 10⁴ M⁻¹ cm⁻¹). Λ_M (acetonitrile) = 133.7 S cm² mol⁻¹.

2.3. Physical measurements

The UV–Vis absorption spectra (200–800 nm) were performed on a UV-2501 PC Shimadzu spectrophotometer. Infrared spectra (IR) were obtained on a PerkinElmer Frontier MIR spectrometer equipped with an attenuated total reflectance – ATR – sample holder with a diamond crystal in the region 4000–220 cm⁻¹. High-resolution electrospray ionization mass spectra – HRESIMS – were measured on a microTOF-Q II (Bruker Daltonics) spectrometer, operating in the positive mode. Methanol or acetonitrile (ACN) were used as solvent system and the samples were infused into the ESI source at a flow rate of 3 μ L/min. The values for the charged complex ions were calculated via software ChemDraw Ultra 15.0. EPR spectroscopic measurements were registered in a Bruker EMX instrument (Kalsruhe, Germany), working at X-band (9.5 GHz, 100 kHz modulation amplitude, and 20 mW power). Samples were introduced in quartz tubes (4 mm internal diameter), and measured in solid state or in DMSO solution, at room temperature or at 77 K. For magnetic susceptibility measurements, the Gouy method was used, through weighing in an analytical balance (sensitivity 0.00001 g) coupled to a permanent 6000 Gauss magnet. The percentage of carbon, hydrogen and nitrogen (CHN) present in the samples was determined on a Perkin-Elmer 2400 elemental analyzer. Conductivity measurements were performed using a Tecnonon mCA-150 conductivity meter with acetonitrile or dimethyl sulfoxide as solvents.

2.4. Crystal structure

Single crystals of II were obtained by the addition of the ligands (previously dissolved in 2 mL methanol) to 0.125 mmol of Ni(NO₃)₂·6H₂O. The mixture was stirred for 1 h and kept for slow evaporation during five days until the formation of blue crystals. The crystals thereby formed were collected and dried. Thus, a single crystal was mounted on a Bruker D8-Venture diffractometer and the X-ray diffraction data were collected using MoK α (λ = 0.710731 Å) at room temperature. Data collection, reduction and integration were performed using the software APEX3.0 [14]. The structure was solved by direct methods and refinement by the full square least squares method over F² using SHELX software [15]. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically while the positions of hydrogen atoms were generated and refined using the riding model. The crystallographic data are summarized in Table 1. CCDC 1957945 contains the supplementary crystallographic data for the complex II. They can be obtained, free of charge, via www.ccdc.cam.ac.uk.

2.5. Cytotoxicity against breast cancer cells

The cell viability was assessed using the classical [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide] (MTT) colorimetric assay [16]. Herein, 5.0 \times 10⁵ cells (MCF-7 and MDA-MB231) were incubated for 24 h in 96-well cell culture plates. After this incubation period, the nickel complexes, their ligands or cisplatin were added (concentrations from 500 to 3.9 μ M in serial dilution; compounds solubilized in DMSO 0.5%) in a final volume of 200 μ L. Cells

Table 1
Data refinement and crystal structure for complex II.

Empirical formula	C ₂₂ H ₁₃ ClF ₃ N ₃ NiO ₅
Formula weight	550.51
Temperature/K	298
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	10.4668(4)
b/Å	10.6658(4)
c/Å	11.3277(5)
α/°	109.7310(10)
β/°	109.8380(10)
γ/°	94.4580(10)
Volume/Å ³	1092.98(8)
Z	2
ρ _{calc} /cm ³	1.673
μ/mm ¹	1.077
F(0 0 0)	556.0
Crystal size/mm ³	0.534 × 0.315 × 0.146
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	4.238 to 52.044
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -13 ≤ l ≤ 13
Reflections collected	33,217
Independent reflections	4285 [R _{int} = 0.0413, R _{sigma} = 0.0221]
Data/restraints/parameters	4285/18/317
Goodness-of-fit on F ²	1.057
Final R indexes [I > 2σ (I)]	R ₁ = 0.0364, wR ₂ = 0.0847
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0493, wR ₂ = 0.0942
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.81/-0.44

were incubated for 48 h at 37 °C. After incubation with the compounds, the medium was removed, followed by the addition of 50 μL of MTT (2.0 mg/mL) diluted in phosphate buffered saline (PBS). The precipitated blue MTT formazan was then dissolved in 50 μL of DMSO, and the absorbance was measured at 570 nm in a VARIAN CARY-50 plate reader MPR multiwell. Cell viability was expressed as the percentage of absorption values in treated cells compared with untreated (control) cells. IC₅₀ curve fitting was carried out using GraphPad Prism 5 Software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA).

2.6. DNA binding studies

2.6.1. DNA solution

UV-Vis absorption spectra were recorded in a spectrophotometer Thermo Scientific at room temperature. Calf thymus (ct) DNA was purchased from Sigma Chemical Co. (USA) and used as received. All DNA samples were dissolved in Tris-HCl buffer 10 × 10⁻³ M / NaCl 100 × 10⁻³ M, pH = 7.2. The ct-DNA concentrations was determined spectrophotometrically using ε = 6600 M⁻¹ cm⁻¹ at 260 nm, ratio UV absorbance at 260 and 280 nm. The ratio (A₂₆₀/A₂₈₀) was found between 1.80 and 1.91, indicating that the ct-DNA was free of proteins.

2.6.2. UV-Vis spectroscopy

The intrinsic binding constants (K_b) for the interaction of the Ni^{II} complexes with ct-DNA were determined by UV-Vis absorption titration experiments. The titrations were carried out adding increasing amounts of DNA (from 5.76 × 10⁻⁶ to 4.98 × 10⁻⁵ M) to a fixed amount of the complex (3.0 × 10⁻⁵ M). DNA binding studies were performed spectrophotometrically by recording the spectrum after each addition of DNA. Changes in absorbance were monitored at the maximum wavelengths of 350, 334 and 338 nm for complexes I, II and III, respectively.

The intrinsic binding constants (K_b) values for the binding of the complexes to DNA were determined using Benesi-Hildebrand equation:

$$\frac{A}{(A - A_0)} = \frac{\epsilon_C}{(\epsilon_{D-C} - \epsilon_C)} x \frac{1}{K_b [DNA]}$$

Where A and A₀ are absorbances of free compound and the compound-

DNA, respectively. ε_C and ε_{D-C} are the absorption coefficients of the free compound and the compound-DNA adduct respectively. K_b is given by intercept-to-slope ratio of 1/(A-A₀) vs 1/[DNA] plots.

2.6.3. Circular dichroism (CD) spectroscopy

The ct-DNA concentration (Tris-HCl buffer 10 × 10⁻³ M / NaCl 100 × 10⁻³ M, pH = 7.2) was 7.09 × 10⁻⁵ M, whereas concentrations of complexes varied from 2.58 × 10⁻⁶ to 1.44 × 10⁻⁵ M. CD spectra of DNA were recorded at room temperature using a Jasco spectropolarimeter, model 815 J, in the region 216–300 nm, scan rate of 100 nm/min, 6 accumulations. The samples (DNA and complexes) were incubated for 48 h at 310 K.

2.6.4. Fluorescence spectroscopy

In the Hoechst 33,258 fluorescence displacement experiments, 3 mL of a solution, that is, 20 × 10⁻⁶ M DNA and 2 × 10⁻⁶ M Hoechst 33,258 (in Tris-HCl buffer 10 × 10⁻³ M / NaCl 100 × 10⁻³ M, pH = 7.2) were titrated with successive aliquots of compounds solutions (0 – 1.20 × 10⁻⁵ M). The emission spectra were recorded over the range 358–660 nm (λ_{ex} = 338 nm), using a Horiba Jobin Yvon model Fluorolog-3 FL3-122 spectrofluorophotometer. The samples were incubated for 5 min at 298 K.

2.7. Theoretical studies protocol

The best resolution of X-ray crystallographic data from ct-DNA were downloaded from the Protein Data Bank (PDB, code: 1BNA). All the water molecules were removed and, in the final stage, hydrogen atoms were added to a receptor molecule before initiating the docking process. Molecular docking simulations were performed with the GOLD (Genetic Optimization for Ligand Docking) suit version 5.5. The binary ct-DNA/Ni^{II} complexes had the energy optimized by the MOPAC2016TM software [17] with semiempirical orbital method PM7 [18]. The semiempirical simulations were performed in the best ranked docking solution to calculate the interaction enthalpy between ct-DNA and Ni^{II} complexes (ΔH_{int}) according to the equation (1) as previously describe [19]:

$$\Delta H_{int} = \Delta H_B - (\Delta H_{DNA} + \Delta H_{Ni^{II}})$$

where ΔH_B, ΔH_{DNA} and ΔH_{Ni^{II}} are the enthalpies of formation of the binary structure (ct-DNA/Ni^{II} complexes), ct-DNA and Ni^{II} complexes, respectively.

2.8. DNA cleavage studies

In order to evaluate interactions of Ni^{II} complexes with DNA, the most active complex (II) was mixed with plasmid DNA samples. It was used the plasmid siSTRIKE™ U6 Hairpin Cloning System – hMGFP (Promega), which has a single restriction site to the enzyme *NheI* at nucleotide position 1654. The reaction mixtures (20 μL total volume) contained 30 ng/μL of plasmid, metal complex in different concentrations (30 μM and 120 μM) in PBS 1X with or without H₂O₂ (15 mM) and dimethyl sulfoxide (DMSO 0.05%). Reaction mixtures were incubated at 37 °C for 12 h, and then quenched by the addition of 10 μL of loading buffer (0.25% bromophenol blue, 0.25% xylene cyanol, 30% glycerol, 10 mM EDTA). Samples were loaded onto a 0.8% agarose gel containing ethidium bromide (10 μg/mL) in TBE buffer (90 mM Tris-borate, pH 8.0, 20 mM EDTA). The gel was run at 80 V for 3 h and photographed under UV light. Quantitation of cleavage products was performed by ImageJ 1.52a software.

2.9. Apoptosis

To evaluate the apoptosis events, MCF-7 cells were seeded in 12-well plates at 5.0 × 10⁶ cells/well for 24 h. Next, they were treated with nickel complexes (10 μM) or cisplatin (10 μM) as positive control

for 48 h. After, the cells were trypsinized, washed with ice-cold PBS and resuspended in binding buffer, according to the kit instructions. The cells were then incubated with FITC-conjugated Annexin V (1:100) for another 15 min as recommended by FITC Annexin Apoptosis Detection Kit (BD Pharmingen™). Propidium iodide (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) was added immediately before BD FACSCANTO™ flow cytometer analysis. The excitation/emission used for FITC-conjugated Annexin V was 494/518 nm, while to propidium iodide, the excitation was 585/617 nm. A total of 10,000 events were counted per sample, and analyzed by the software BD FACSDiva (BD Bioscience).

3. Results and discussion

In this work, Ni^{II} complexes containing a deprotonated β -diketone ligand were prepared and characterized by elemental analysis (CHN), conductivity, FT-IR, UV-Vis, High-resolution Electrospray Ionization Mass Spectrometry (HRESIMS), EPR and magnetic measurements. Additionally, the crystal structure of **II** was also determined. In all Ni^{II} complexes, isolated as blue solids soluble in DMSO or acetonitrile, β -diketones (O–O), nitrate and 1,10-phenanthroline (N–N) act as bidentate ligands forming complexes of general formula $[\text{Ni}(\eta^2\text{-NO}_3)(\text{O}-\text{O})(\text{N}-\text{N})]$.

Regarding the structural aspects, the molar conductivity values (10^{-3} M; acetonitrile) indicate that all complexes are 1:1 electrolytes, which attest the loss of the nitrate anion in solution [6,7]. These complexes also behave as 1:1 electrolytes when dissolved in DMSO (10^{-3} M), even after 2 h. In this study, the conductivity values did not vary significantly with time, suggesting that the species $[\text{Ni}(\text{O}-\text{O})(\text{N}-\text{N})]^+$ are stable in DMSO. The mass spectra of these compounds exhibit the corresponding molecular ion $[\text{M}-\text{NO}_3]^+$. For example (see Fig. 1), the spectrum of complex $[\text{Ni}(\text{NO}_3)(\text{btf})(\text{phen})]^+$ **III** exhibits the cationized ion at m/z 443.0148 $[\text{M}-\text{NO}_3]^+$ (calc. for $\text{NiC}_{22}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$, 443.0148). The infrared spectra of the complexes indicate the coordination via oxygen atoms of the β -diketonato ligand, since the carbonyl stretching frequency presents a significant shift [6,7]. Three bands observed at ≈ 1470 , 1290 and 1025 cm^{-1} corroborate with a bidentate nitrate group. Two absorptions around 1135 and 1260 cm^{-1} are due to the symmetric and asymmetric stretching frequencies of the CF_3 group. New bands at ≈ 520 and $\approx 427\text{ cm}^{-1}$ can be assigned to $\nu_{\text{Ni}-\text{O}}$ and $\nu_{\text{Ni}-\text{N}}$, respectively. As to the UV-Vis spectra (acetonitrile, 10^{-5} M), β -diketones and 1,10-phenanthroline exhibited two or three bands between 200 and 400 nm ($\pi \rightarrow \pi^*$ or $n \rightarrow \pi^*$ transitions) [20]. As can be seen in Fig. 2, a red shift or blue shift in comparison to the free ligands confirms the presence of nickel complexes in solution [3,6,7,21,22].

A “silent” EPR spectra was obtained for the complexes **I** to **III** in solid state, at room temperature (Fig. S1, Supplementary Material),

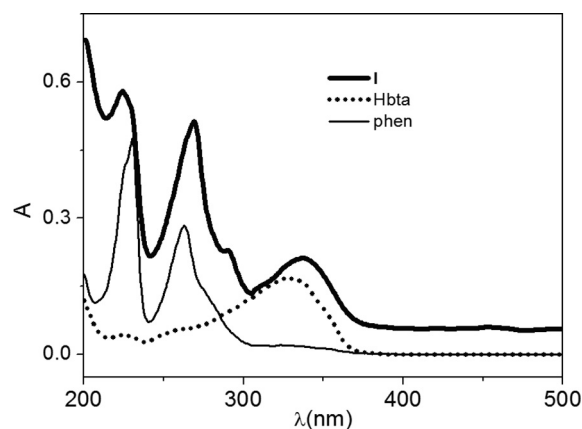


Fig. 2. UV-Vis spectra of complex **I**, Hbta and phen (ACN, 10^{-5} M).

indicating that the metal ion is in a distorted octahedral or in a square planar geometry in all these samples, or alternatively the signal is not observed in a CW-EPR X-band instrument. The EPR signal for a Ni^{II} ion in a pseudo-octahedral environment has a Zeeman energy bigger than the X-band frequency, so the spectra show a false diamagnetic behaviour. In the case of a square planar environment in a D_{4h} symmetry group, all the 3d electrons are paired, leading also to a “silent” spectrum. At 77 K, in solid and also in DMSO solution only the complex **I**, $[\text{Ni}(\text{bta})(\text{phen})\text{NO}_3]$, showed an isotropic signal, as shown in Fig. S2, Supplementary Material. This behaviour indicates that under low temperature this compound changes its geometry, and consequently was detected by EPR. The other compounds remain silent, and probably do not show changes in the metal geometry with the temperature. Therefore, based on the crystallographic data, these complexes keep its distorted octahedral structure, except complex **I**.

To verify the actual symmetry around the metal, the magnetic susceptibility of all the compounds were measured in the solid state, at room temperature, using the Gouy method [23]. Results indicated an apparent increase in the samples mass, in the presence of the magnetic field, with magnetic moments $\mu_{\text{ef}} = 3.09$, 3.31 and 3.02 MB (magneton Bohr) respectively for complexes **I**, **II** and **III**, as shown in the Table 2. These results attested that all of them are paramagnetic, with two unpaired electrons expected for a d^8 configuration. These data indicate that all the complexes have a distorted octahedral geometry around the nickel ion at room temperature, corroborating the X-ray diffraction data (see below). In solution, the nitrate ions are labile, not bound, substituted by water molecules, and acting as counter-ions. For complex **I** the geometry around the nickel ion is changed to tetrahedral. Otherwise, if it was square planar or tetragonal it would be diamagnetic.

The molecular structure of complex **II** was determined by single-

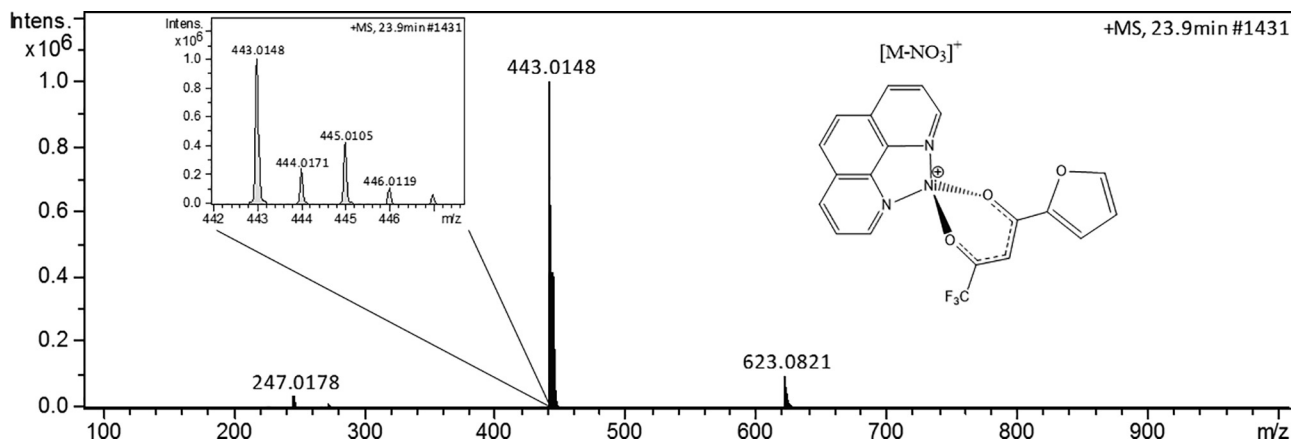


Fig. 1. (+)-HRESI-MS spectrum of **III** (charged complex ion observed was $[\text{M}-\text{NO}_3]^+$).

Table 2

Magnetic susceptibility of the compounds [Ni(NO₃)(bta)(phen)] **I**, [Ni(NO₃)(btc)(phen)] **II** and [Ni(NO₃)(btf)(phen)] **III** measured by Gouy method, at room temperature.

	I	II	III
$\chi_m, 10^{-3}$ CGS units	3.99	4.57	3.57
μ_{ef} , M.B.	3.09	3.31	3.02
unpaired e ⁻	2	2	2

crystal X-ray analysis. It was found that **II** crystallizes in the triclinic space group *P1*, with one molecule independent per asymmetric unit. The molecular representation of **II** is shown in Fig. 3. This complex presents a distorted octahedral geometry, in which the ligands are coordinated to the metal ion in a bidentate manner, with the following bite angles: 80.69(8)° for phen; 90.89(7)° for the btc ligand; and 60.34(7)° for nitrate ion. The most important bond lengths and bond angles are presented in Table 3.

Crystal packaging is stabilized by $\pi - \pi$ stacking and short contacts (Table 4). Oxygen atom O13 establishes three interactions, one with hydrogen H9 of the btc ligand and two with phenanthroline through hydrogen atoms H12 and H19. The interactions C9-H9 \cdots O13 and C12-H12 \cdots F2 form a chain on the b-axis, Fig. 4. There is also $\pi - \pi$ intermolecular interaction between the atoms C11 \cdots C15 and C13 \cdots C22 from phenanthroline, with distances of 3.358(4) and 3.321(4) Å.

3.1. In vitro anti-tumoral activity

We evaluated the potential of nickel complexes and their ligands against two metastatic breast cell lines, namely, MCF-7, a hormone-responsive breast cancer cell line and MBA-MB-231, a cell line that is more sensitive to chemotherapy treatment [24,25]. For this, the compounds were tested in different concentrations (250–3.9 μM) and incubated with MCF-7 and MBA-MB-231 cells for 48 h. In the same way as cisplatin, all nickel complexes were more effective against the MCF-7 cell line than against the MBA-MB-231 cell line (see Table 5). More specifically, the complexes **I** and **II** were 1.62 and 2.18 times more effective than cisplatin against the MCF-7 line (IC_{50} complex **I** = 29.94 μM ; IC_{50} complex **II** = 22.33 μM and IC_{50} cisplatin = 48.78 μM). Due to similar

Table 3

Selected bond lengths [Å] and angles [°] for complex **II**.

Atom	Atom	Atom	Length/Å	Angle/°
Ni01	O1	–	1.997(2)	–
Ni01	O2	–	2.001(2)	–
Ni01	N1	–	2.072(2)	–
Ni01	N2	–	2.045(2)	–
Ni01	O11	–	2.136(2)	–
Ni01	O12	–	2.136(2)	–
O1	Ni01	O2	–	90.89(7)
O1	Ni01	N1	–	93.35(8)
O1	Ni01	N2	–	102.16(9)
O1	Ni01	O11	–	98.05(8)
O2	Ni01	N2	–	92.91(8)
O2	Ni01	O12	–	87.39(8)
O2	Ni01	O11	–	91.96(8)
N1	Ni01	O12	–	90.73(8)
N1	Ni01	O11	–	93.02(8)
N2	Ni01	O12	–	99.60(8)
N2	Ni01	N1	–	80.69(8)
O11	Ni01	O12	–	60.34(7)

Table 4

Geometric parameters for intermolecular interactions present in complex **II**.

	d (A – H)	d (A–R)	< (A – H–R)	Symmetry
C9 – H9–O13	0.929	3.382(5)	155.6	x, 1 + y, z
C10 – H10–O11	0.931	3.467(4)	171.2	1-x, 1-y, 1-z
C12 – H12–O13	0.930	3.323(5)	130.2	1-x, -y, 1-z
C12 – H12–F2	0.930	3.509(4)	154.3	x, -1 + y, z
C15 – H15–F1	0.929	3.461(5)	160.0	-x, -y, 1-z
C19 – H19–O13	0.930	3.382(5)	157.5	1-x, 1-y, 2-z

anti-tumorigenic activity between these two complexes, the molecular mechanism underlying the cytotoxic effect of **I** and **II** on MCF-7 cells may be similar. Interesting, all free ligands were more active in MBA-MB-231 cells than in MCF-7 cells, but only phen was more effective than the cisplatin. However, we have shown that diketone complexes are selective (selectivity index > 3) and that phenanthroline and its derivatives are not selective or active for some cell lines [5,8]. As to the MCF-7 cells, the complexes reported here possess similar or higher

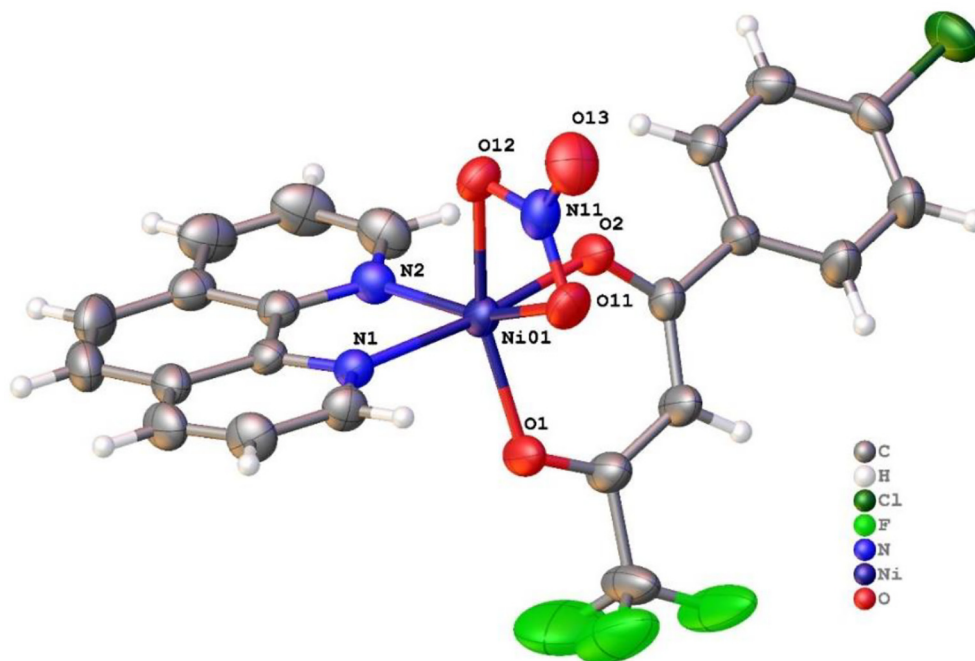


Fig. 3. Structural representation of complex **II** (ellipsoids with 50% probability level).

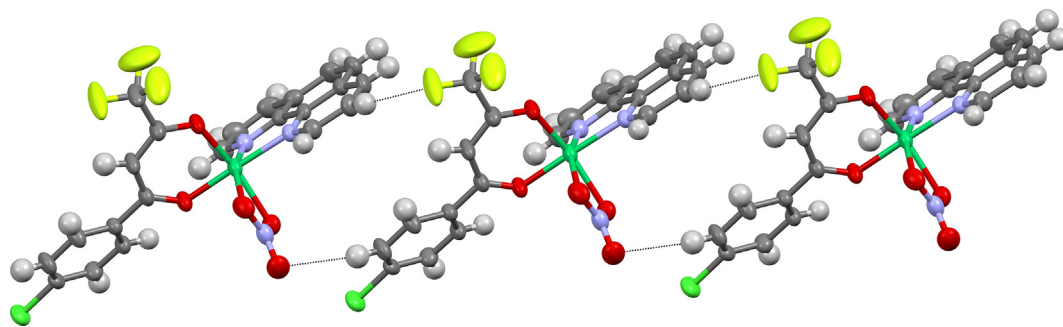


Fig. 4. View of an infinite 1-D chain motif of the complex II along the b axis.

Table 5
Antitumoral activity of nickel complexes and their ligands.

Compound	IC ₅₀ (MCF-7)	IC ₅₀ (MBA-MB-231)
I	29.94 ± 1.97	50.86 ± 0.99
II	22.33 ± 3.25	37.30 ± 1.97
III	61.71 ± 5.2	86.82 ± 2.3
Hbta	237.50 ± 3.63	161.00 ± 5.78
Hbtc	166.90 ± 6.2	51.35 ± 0.64
phen	49.78 ± 3.78	7.44 ± 2.55
cisplatin	48.78 ± 1.63	60.24 ± 2.54

IC₅₀: Concentration required for 50% inhibition of cell growth.

activity when compared to other nickel complexes already described [26–29].

3.2. DNA-binding

Several anticancer drugs exert their antitumor activity causing damage the DNA structure [30–32]. UV–Vis spectroscopy is often used to investigate the interaction between metal-based compounds and DNA [33,34]. According to the literature, changes in the spectral profile during the interaction between DNA and a metal complex can offer relevant information about the binding mode involved [33]. Metal complexes that bond through of intercalation exhibit hypochromic effect often accompanied by bathochromism (red shift) [35]. This type of interaction involves π - π^* stacking interaction between DNA base pair and an aromatic chromophore [35–37], while hyperchromism effect is attributed to groove binding mode, which may be the result of denaturation of the double helix structure and/or to electrostatic binding as a result from of interaction between cationic compounds and phosphate groups of DNA backbone [33].

The Fig. 5 shows electronic spectrum of the representative complex III (spectra of complexes I and II are shown in the Supplementary Material, S3 e S4, respectively). On increasing ct-DNA concentration, it was noticed a hypochromic effect on the intraligand charge transfer (ILCT) bands observed in the range of 334–350 nm for all nickel(II) complexes. Furthermore, the appearance of isosbestic points for complexes I and III (Table 6) suggests the presence of, at least, two species in equilibrium in the solution (free and DNA bound complex) [38,39]. The values of intrinsic binding constants (K_b) for all nickel complexes were obtained by means of double reciprocal Benesi-Hildebrand plot (Insert in Fig. 5) and are shown in Table 6.

The intrinsic binding constants values obtained for all nickel(II) complexes are lower than the binding constants values reported in the literature for metallointercalators and classical intercalators (ca. 10^7 M⁻¹) [33]. On the other hand, an interaction by means of groove binding and/or electrostatic forces with phosphate group of DNA structure cannot be ruled out since the complexes are cationic in solution. Similar binding constants (K_b) values (10^3 and 10^4 M⁻¹) were observed for copper(II) complexes containing similar ligands (10^4 M⁻¹) [40,41].

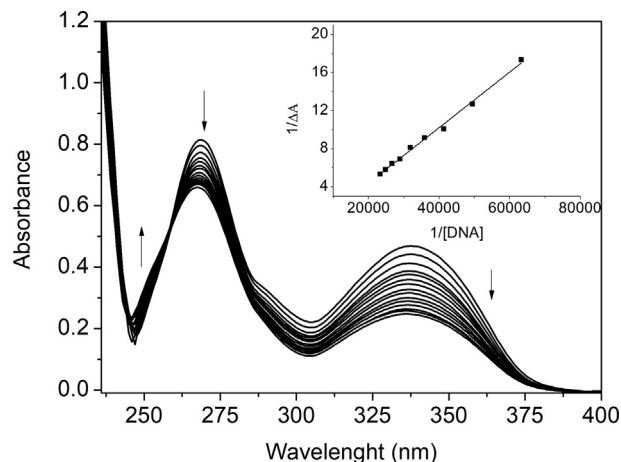


Fig. 5. UV spectra solutions containing complex III (3.0×10^{-5} M) and increasing concentration of ct-DNA in buffer solution (pH 7.2). Insert: $1/\Delta A$ versus $1/[DNA]$.

Table 6
DNA-binding constants K_b and isosbestic points of nickel(II) complexes.

Complexes	Isosbestic Points (nm)	K_b (M ⁻¹)	R*
I	257	6.05×10^3	0.9936
II	–	1.31×10^4	0.9450
III	259	4.94×10^3	0.9942

*Correlation coefficient.

DNA morphology changes induced by presence of drugs can be monitored with high sensitivity by means of circular dichroism (CD) technique [42]. CD spectra of DNA exhibit two bands studied (in 220–300 nm): a negative band at ~245 nm attributed to the right-handed helicity B form of DNA and a positive band at ~275 nm due to π - π^* base stacking [34,43,44]. An increase in the elliptical signal at positive and negative bands is indicative of the intercalation mode [45], whilst groove binding or electrostatic interaction is expected when little or no change is observed in CD spectra [34,46]. In the present case (Fig. 6) (CD spectra of I and II, S5 and S6 respectively, are available in the Supplementary Material), on increasing the concentration of nickel (II) complexes, few or no changes on CD spectral profile was detected, suggesting an electrostatic interaction and/or groove binding.

The fluorescence competition experiment with Hoechst 33,258 was also performed to investigate the binding mode between nickel complexes and ct-DNA [47,48]. Hoechst 33258 binds to the minor groove of DNA helix resulting in a significant increase of fluorescence intensity of DNA-Hoechst system [48]. The competition experiment with Hoechst 33258 and complex III, Fig. 7, showed that on increasing the concentration of nickel complex to Hoechst-DNA solution, the fluorescence of DNA-Hoechst complex is progressively quenched by complex III. The same behaviour was also noticed for compounds I and II (fluorescence

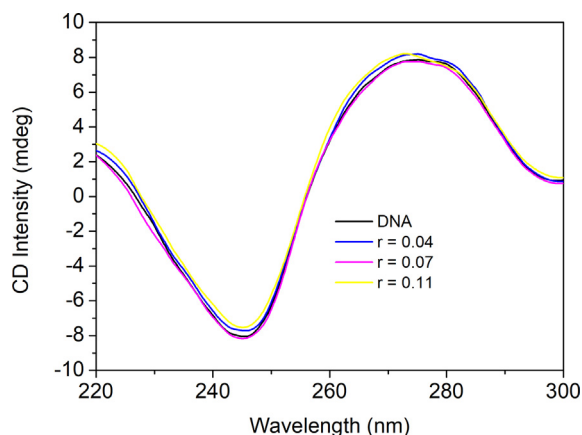


Fig. 6. CD spectra after addition of increasing of complex III (1.0×10^{-3} M, in acetonitrile) to ct-DNA (7.09×10^{-5} M) in Tris-HCl buffer 10×10^{-3} M/ NaCl 100×10^{-3} M, r = molar ratio concentrations [complex]/[DNA].

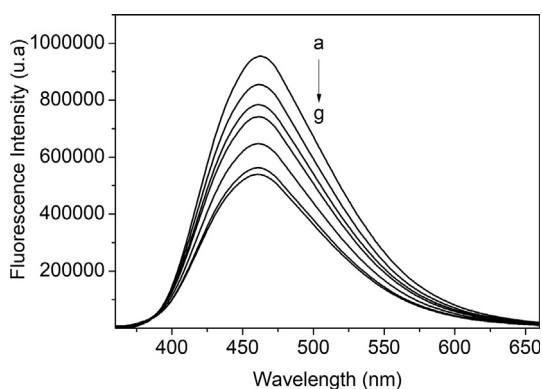


Fig. 7. Fluorescence spectra of the Hoechst-DNA systems in aqueous buffer in absence and presence of increasing amounts of complex III. $\lambda_{\text{ex}} = 338$ nm, [Hoechst] = 2.0×10^{-6} M, [DNA] = 20×10^{-6} M, [Complex] = 1.33 – $10,70 \times 10^{-6}$ M.

spectra of **I** and **II** are available in the supplementary material, S7 and S8 respectively). This finding suggests that the nickel complexes are capable of binding in the minor groove of DNA, displacing bound Hoechst 33258 from DNA structure. This behaviour is consistent with previously reported UV-visible absorption and circular dichroism results.

So far, one conclusion that can be drawn is that the cytotoxic activity of the nickel complexes correlates with the DNA binding affinities, where more strongly binding complexes exhibit higher cytotoxicity.

4. Computational analysis of complexes I-III

The molecular docking followed by semiempirical simulations of the ct-DNA/complexes **I-III** was carrying out to explore energy and geometry of interaction. The ΔH_{int} results are shown in Table 7. The energy of interaction corroborates with IC_{50} results, both shows

Table 7
Semiempirical calculations of the ct-DNA/compound **I** to **III** binary.

Compound	ΔH_{int} (kcal mol ⁻¹)
I	24
II	17
III	36

compound **II** more active against ct-DNA, but with low energy of interaction.

The compounds **I-III** successfully bounded to a minor groove of ct-DNA in an A-T rich region as show in Fig. 8A, corroborating with other authors [49]. The geometry of interactions is stabilized by hydrophobic interactions in minor groove of ct-DNA region (Fig. 8B). There was no hydrogen bond formation by any compound. Introducing a chlorine substituent on the aromatic ring of the compound **II** improved interaction with ct-DNA and seems to have a more favorable interaction geometry compared to other (Fig. 8B). The docking and semiempirical studies were not able to predict the electrostatic interaction, but this interaction cannot be ruled out, since similar groove interaction mechanisms have been reported elsewhere [50,51].

5. Cleavage of plasmid DNA by complex II

The electrophoresis of plasmid DNA in agarose gel generates three distinct band patterns, in which is found 3 different plasmid forms (Fig. 9B): Form I (Supercoiled) - Plasmids are generally represented as an extended circle, but, in fact, intact plasmids hold its DNA strand in a supercoiled way. This compact molecular form makes the supercoiled plasmid the fastest form of gel migration in most electrophoresis conditions. Therefore, it is assumed that the fastest migration band of the uncut plasmid corresponds to the supercoiled form. Form II (single break, nicked or relaxed circle) - Physical breaks, enzymatic cuts that occur during plasmid isolation or treatment with compounds that interact with DNA introduce breaks into one of the supercoiled DNA strands, giving rise to the open circular structure or nicked plasmids. This relaxed circle is the form of the slowest migrating plasmid. Form III (double break or linear form) - Linear DNA is produced when a restriction enzyme cuts the plasmid at a single recognition site, or when damage results in breaks in double strands directly opposite each other on the DNA helix. Under most gel conditions, linear plasmid DNA migrates at an intermediate rate between the supercoiled and circular form.

Treatments of plasmid with different concentrations of complex **II** showed the ability of this compound to cleave DNA (Fig. 9A and B). However, only in the presence of hydrogen peroxide (H_2O_2) the complex was able to induce cuts in DNA double helix, producing linear plasmids (plasmid form III), as observed into control treated with the restriction enzyme *NheI*. It is also observed in agarose gel that the presence of H_2O_2 enhanced the bands emergence of Forms II (single strand cuts) and III (double strand cuts), being that all bands diverged statistically from control treated only with H_2O_2 . It was also observed that DMSO, a reactive oxygen species scavenger, was able to reduce the amount of DNA breaks in the used concentrations.

We demonstrated in the experiments with UV-Vis spectroscopy, circular dichroism (CD) spectroscopy, fluorescence spectroscopy and molecular docking that these complexes are able to bind to DNA minor groove. In these biological experiments of interaction with DNA we showed that complex **II** is able to induce DNA cleavage in both ways, single and double breaks. However, the complex alone is less effective in cleaving DNA than when it is associated with H_2O_2 . In this way, we propose that complex **II** binds to minor groove of DNA and triggers breaks through a redox mechanism as reported by several authors [52–58].

Kong *et al.* used different reaction conditions to investigate the influence of redox cofactors in DNA-damaging potential of the nickel complexes and concluded that most complexes needed an external agent to induce breaks [54]. Ali *et al.* also observed that Ni^{II} complexes can degrade pBR322 plasmid through oxidative cleavage in the presence of H_2O_2 inducing formation of hydroxyl radical species. The authors also observed that the addition of hydroxyl radical scavenger, like DMSO, completely inhibits DNA cleavage activity of the studied complexes [52]. According to these authors, Fenton-type or Haber-Weiss-type reactions can explain how this oxidative break occurs. Thus,

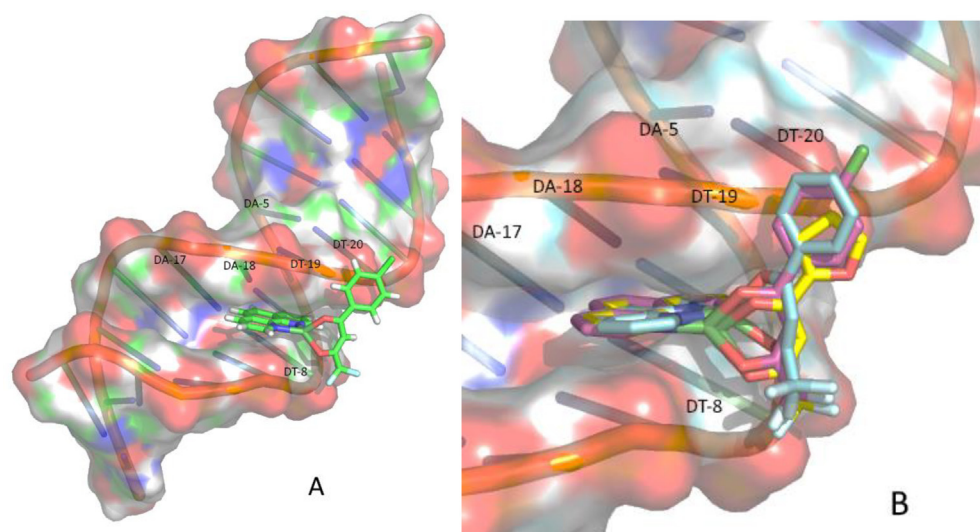


Fig. 8. Molecular docking followed by semiempirical simulations of the complexes I-III/ct-DNA. Compounds are interacting with the dodecamer duplex sequence d(CGCGAATTCGCG)2 (PDB ID: 1BNA) of ct-DNA. A) represents the docked pose of Complex II (sticks) bounded in the minor groove of ct-DNA (cartoon and surface) in an A-T rich region. B) shows a close-up of complexes I (cyan), II (pink) and III (yellow) in the minor groove of ct-DNA. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

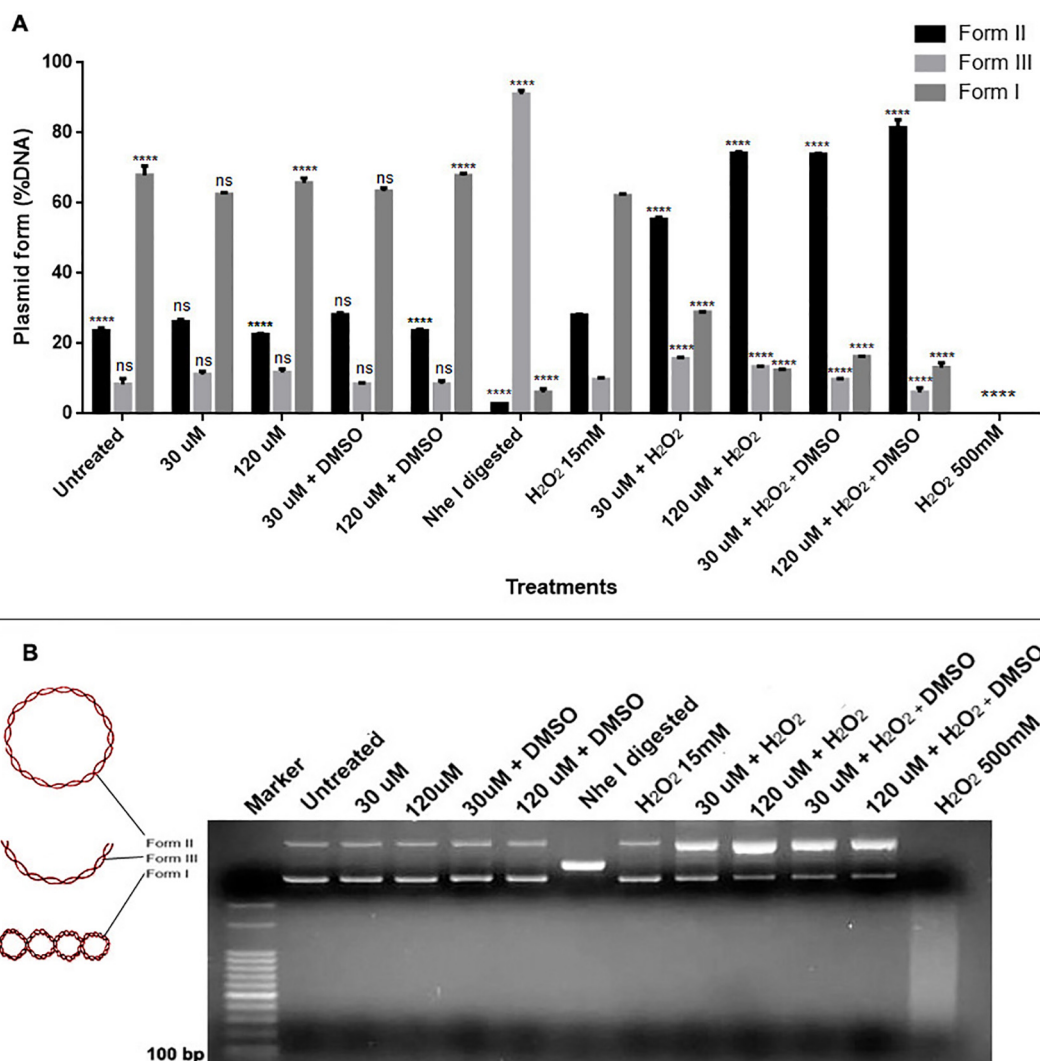


Fig. 9. Representative cleavage of siSTRIKE™ plasmid by complex II. A) Densitometric quantitative results of the agarose gel electrophoresis. Data are expressed as mean \pm standard deviation of experiments performed in triplicate. Significant differences were determined using one-way ANOVA and Tukey's multiple comparisons test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ and **** $p < 0.0001$ (compared to the control H₂O₂ 15 mM treatment). **** $p < < 0.0001$. ns Not significant. B) Gel electrophoresis results, showing an increasing in plasmid form II and III induced by co-treatment with complex II and H₂O₂.

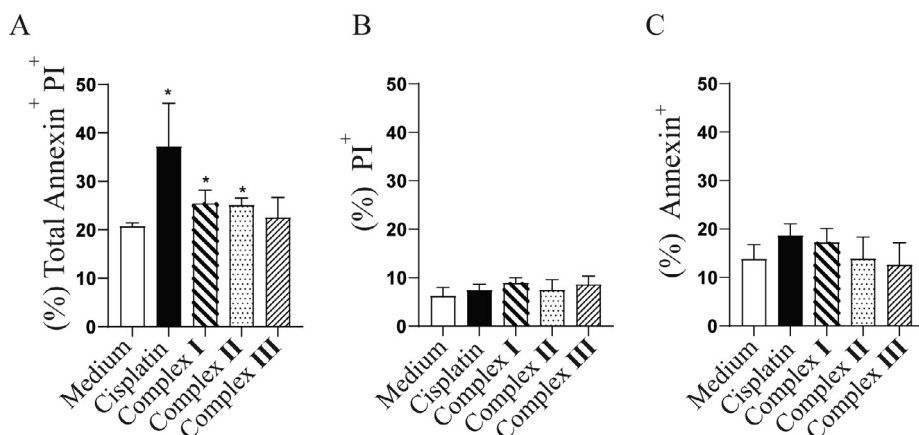


Fig. 10. Nickel complexes lead to later apoptosis in breast cancer cells. A) Treatment of MCF-7 cells with complex I and II leads to later apoptosis. B) but no have effects on necrosis or C) early apoptosis. Results are presented as the mean of triplicated experiments. Student's *t*-test and nonparametric data were compared with the Mann-Whitney *U* test. Significant differences compared to the medium are denoted **p* < 0.05.

initially nickel ion is oxidized by H_2O_2 to yield hydroxyl radical, and in a second step the formed Ni^{3+} is reduced back. Hydroxyl radicals are responsible for DNA strand breakage. The following equations can explain how nickel complexes induce radical formation:

$$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{complex-Ni}^{2+} \rightarrow \text{complex-Ni}^{3+} + \text{OH}^- + \cdot\text{OH}$$

Fenton-type reaction

$$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{complex-Ni}^{3+} \rightarrow \text{complex-Ni}^{2+} + 2\text{H}^+ + \cdot\text{O}_2^-$$

Bedier *et al.* also studied the interaction of Fe^{III} , Ni^{II} , Zn^{II} and Hg^{II} complexes of benzyl α -monoxime pyridyl thiosemicarbazone complex with DNA. They treated DNA isolated from calf thymus with the complexes and performed gel electrophoresis analyses. It was observed that Ni^{II} complex exhibited the most powerful and complete degradation effect on DNA and that breakage mechanism was dependent of H_2O_2 presence [53].

6. Nickel complexes induce late apoptosis

Since nickel complexes showed high tumorigenic activity against the MCF-7 cell line, they were selected for further studies to elucidate the mechanism by which they induce cell death. In a simple approach, the detection of the externalization of phosphatidylserine was performed using the Annexin V/ propidium iodide (PI) staining (Fig. 10) by flow cytometry. In accordance with antitumorigenic activity (Table 6), complex III was not a good inducer of necrosis or apoptosis and has a low cytotoxic activity as compared with other two complexes. On the other hand, complexes I and II induced a late apoptosis similar to cisplatin (Fig. 10A), this phenomenon can be explained by the possibility of these complexes interacted with DNA (Fig. 9). Likewise, Polloni *et al.* showed that similar Cu^{II} complexes also induced late apoptosis in sarcoma 180 cells [8]. In 48 h, was not observed necrosis (Fig. 10B) or early apoptosis (Fig. 10C) by Ni^{II} complexes.

7. Conclusions

In summary, we have successfully prepared the first nickel complexes containing β -diketones and 1,10-phenanthroline that were shown to be effective against two breast cancer cell lines, namely, MCF-7 and MDA-MB-231 cells. The structures of these complexes were proposed using spectroscopic techniques, high resolution mass spectrometry, EPR, magnetism, and X-ray diffraction. While complexes II and III exhibit a distorted octahedral structure, as attested by the X-ray in the case of complex II, or by EPR and magnetic measurements, complex I showed a tetrahedral geometry in solution. Despite their different structural features, all these complexes are able to bind to DNA minor groove as well as to induce later apoptosis (complexes I and II). According to our results, complexes I and II here described present a great potential as anticancer agents and should instigate additional *in vivo* studies.

8. Author statement

Luana Munique Sousa, Wesley de Almeida Souza, Jackson Antônio Lamounier Camargos Resende and Drielly Aparecida Paixão: These authors prepared and characterized all nickel complexes. Rodrigo Bozzi Fazzi and Ana Maria da Costa Ferreira: These authors carried out EPR and magnetism measurements. Daiane Yukie Tezuka, Carla Duque Lopes, Zumira Aparecida Carneiro and Sérgio de Albuquerque conducted experiments on apoptosis and cytotoxicity. Francis Barbosa Ferreira and Ronaldo José De Oliveira performed theoretical studies. Ricardo Campos Lino and Robson José de Oliveira Júnior conducted studies on DNA cleavage.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

We acknowledge CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brazil), CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brazil), FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais, Brazil) and FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, Brazil) by financial support and fellowships. We thank Dr. Guilherme P. Guedes and LDRX-UFF for the collection of the crystallographic data. Computational resources were provided by GridUNESP and CENAPAD-SP. J.A.L.C.R thanks CNPq for grants number 311142/2017-6.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119824>.

References

- [1] J. Kljun, I. Turel, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2017) 1655–1666.
- [2] J.J. Wilson, S.J. Lippard, *J. Med. Chem.* 55 (2012) 5326–5336.
- [3] J.C. Almeida, I.M. Marzano, F.C. Silva de Paula, M. Pivatto, N.P. Lopes, P.C. de Souza, F.R. Pavan, A.L.B. Formiga, E.C. Pereira-Maia, W. Guerra, *J. Mol. Struct.* 1075 (2014) 370.
- [4] R. Pettinari, F. Marchetti, C. Di Nicola, C. Pettinari, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2018) 3521–3536.
- [5] D.A. Paixão, B.C.A. de Oliveira, J. do Couto Almeida, L.M. Sousa, C.D. Lopes, Z.A. Carneiro, D.Y. Tezuka, J.C.T. Clavijo, J. Ellena, L. Polloni, P.H.A. Machado, S. de Albuquerque, R.J. de Oliveira Júnior, S. Guillard, W. Guerra, *Inorg. Chim. Acta* 449 (2020) 119164.
- [6] P.S. Lopes, D.A. Paixão, F.C.S. de Paula, A.M. Da Costa Ferreira, J. Ellena, S. Guillard, E.C. Pereira-Maia, W. Guerra, *J. Mol. Struct.* 1034 (2013) 84–88.

- [7] J.C. Almeida, D.A. Paixão, I.M. Marzano, J. Ellena, M. Pivatto, N.P. Lopes, A.M. Da Costa Ferreira, E.C. Pereira-Maia, S. Guilardi, W. Guerra, *Polyhedron* 89 (2015) 1–8.
- [8] L. Polloni, A.C.S. Silva, P.M.A.P. Lima, S.C. Teixeira, M.A.P. Zóia, F.V.P.V. Azevedo, J.C. Almeida, C.V. da Silva, V.M.R. Ávila, L.R.G. Filho, S. Morelli, W. Guerra, R.J.O. Júnior, *Biomed. Pharmacother.* 112 (2019) 108586.
- [9] T.V. Deepthi, P. Venugopalan, *Inorg. Chim. Acta* 450 (2016) 243–250.
- [10] U. Ndagi, N. Mhlongo, M.E. Soliman, *Drug Des. Devel. Ther.* 11 (2017) 599–616.
- [11] C. Balachandran, J. Haribabub, K. Jeyalakshmi, N.S.P. Bhuvanesh, R. Karvembu, N. Emia, S. Awal, *J. Inorg. Biochem.* 182 (2018) 208–221.
- [12] Jing-Mei Yang, S. Yan-Hong Zhu, X.Lu. Chen, Wu. Yi-Ming, Feng-E Ma, Y. Liang-Ping Li, Zhen-Hao Shi Yang, X. Kun-Yuan Huang, P. Hong, Y. Peng Jiang, *Med. Chem. Commun.* 9 (2018) 100–107.
- [13] P. Kalaivani, S. Saranya, P. Poornima, R. Prabhakaran, F. Dallemer, V. Vijaya Padma, K. Natarajan, *Eur. J. Med. Chem.* 82 (2014) 584–599.
- [14] Bruker, APEX3, SAINT and SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2016.
- [15] G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 71 (2015) 3–8.
- [16] T. Mosmann, *J. Immunol. Methods* 65 (1983) 55–63.
- [17] Stewart Computational Chemistry - MOPAC Home Page [Internet]. [cited 15 Sep 2017]. Available: <http://openmopac.net/>.
- [18] J.J.P. Stewart, *J. Mol. Model.* 19 (2013) 1–32.
- [19] A.C.R. Gonçalves, Z.A. Carneiro, C.G. Oliveira, A. Danuello, W. Guerra, R.J. Oliveira, F. Ferreira, L. Veloso-Silva, Laudimir, A.H. Fernanda, J.C. de Borges, S. Albuquerque, V.M. Deflon, P.I.S. Maia, *Eur. J. Med. Chem.* 141 (2017) 615–631.
- [20] Z. Chen, Y. Wu, F. Huang, D. Gu, F. Gan, *Spectrochim. Acta Part A* 66 (2007) 1024.
- [21] S.S. Massoud, L.L. Quan, K. Gatterer, J.H. Albering, R.C. Fischer, F.A. Mautner, *Polyhedron* 31 (2012) 601–606.
- [22] P.J. Desrochers, R.W. Cutts, P.K. Rice, M.L. Golden, J.B. Graham, T.M. Barclay, A.W. Cordes, *Inorg. Chem.* 38 (1999) 5690.
- [23] J.-J. Girerd, I. Journaux, *Molecular magnetism in bioinorganic chemistry*, in: L. Que (Ed.), *Physical Methods in Bioinorganic Chemistry: Spectroscopy and Magnetism*, University Science Books, 2010, chap. 7, pp. 321–374.
- [24] A.S. Levenson, V. Craig Jordan, *Cancer Res.* 57 (1997) 3071–3078.
- [25] M. Dean, T. Fojo, S. Bates, *Nat. Rev. Cancer* 5 (2005) 275–284.
- [26] J. Devi, M. Yadav, D.K. Jindal, D. Kumar, Y. Poornachandra, *Appl Organometal. Chem.* 33 (2019) 5154.
- [27] M. Anjomshoa, M. Torkzadeh-Mahani, M. Sahihi, C. Rizzoli, M. Ansari, J. Janczak, S.S. Esfahani, F. Ataei, M. Dehkhodaie, B. Amirheidar, *J. Biomol. Struct. Dyn.* 37 (2019) 3887–3904.
- [28] K. Kumar, A.K. Dhara, V.K. Chaudhary, N. Sandip, P. Roy, Pankaj Verma, K. Ghosh, *Inorg. Chim. Acta* 495 (2019) 118993.
- [29] P. Sukanya, C.V.R. Reddy, *Appl Organometal. Chem.* 32 (2018) 4526.
- [30] V. Brabec, O. Hrabina, J. Kasparkova, *Coord. Chem. Rev.* 351 (2017) 2–31.
- [31] E. Alessio, *Bioinorganic Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2011.
- [32] D. Woods, J.J. Turchi, *Cancer Biol. Ther.* 14 (2013) 379–389.
- [33] M. Sirajuddin, S. Ali, A. Badshah, *J. Photochem. Photobiol. B* 124 (2013) 1–19.
- [34] S.U. Rehman, T. Sarwar, M.A. Husain, H.M. Ishqi, M. Tabish, *Arch. Biochem. Biophys.* 576 (2015) 49–60.
- [35] G. Li, R. Guan, L. Ji, H. Chao, *Coord. Chem. Rev.* 281 (2014) 100–113.
- [36] Z. Kazemi, H.A. Rudbari, V. Mirkhani, M. Sahihi, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, I. Mohammadpoor-Baltork, *J. Mol. Struct.* 1096 (2015) 110–120.
- [37] C.V. Barra, F.V. Rocha, L. Morel, A. Gautier, S.S. Garrido, A.E. Mauro, R.C.G. Frem, A.V.G. Netto, *Inorg. Chem. Acta* 446 (2016) 54–60.
- [38] E. Gao, M. Zhu, L. Liu, Y. Huang, L. Wang, C. Shi, W. Zhang, Y. Sun, *Inorg. Chem* 49 (2010) 3261–3270.
- [39] S. Zehra, S. Tabassum, H.A. Al-Lohedan, F. Arjmand, *Inorg. Chem. Commun* 93 (2018) 69–72.
- [40] D.A. Paixão, I.M. Marzano, E.H.L. Jaimes, M. Pivatto, D.L. Campos, F.R. Pavan, V.M. Deflon, P.I.S. Maia, A.M.C. Ferreira, I.A. Uehara, M.J.B. Silva, F.V. Botelho, E.C. Pereira-Maia, S. Guilardi, W. Guerra, *J. Inorg. Biochem.* 172 (2017) 138–146.
- [41] D.A. Paixão, C.D. Lopes, Z.A. Carneiro, L.M. Sousa, L.P. de Oliveira, N.P. Lopes, M. Pivatto, J.D.S. Chaves, M.V. de Almeida, J. Ellena, M.B. Moreira, A.V.G. Netto, R.J. de Oliveira, S. Guilardi, S. Albuquerque, W. Guerra, *Biomed. Pharmacother.* 109 (2019) 157–166.
- [42] Y. Chang, C.K. Chen, M. Hou, *Int. J. Mol. Sci* 13 (2012) 3394–3413.
- [43] A. Rodger, B. Nordén, *Circular Dichroism and Linear Dichroism*, Oxford University Press, Oxford, 1997.
- [44] V.C. da Silveira, H. Benezra, J.S. Luz, R.C. Georg, C.C. Oliveira, A.M.C. Ferreira, *J. Inorg. Biochem.* 105 (2011) 1692–1703.
- [45] A. Kellet, Z. Molply, C. Slator, V. Mckee, N.P. Farrell, *Chem. Soc. Rev.* 48 (2019) 971–988.
- [46] T. Zhao, S. Bi, Y. Wang, T. Wang, B. Pang, T. Gu, *Spectrochim. Acta, Part A* 132 (2014) 198–204.
- [47] J. Ruiz, C. Vicente, C. Haro, D. Bautista, *Inorg. Chem.* 52 (2013) 974–982.
- [48] S.U. Rehman, Z. Yassn, M.A. Husain, T. Sarwar, H.M. Ishqi, M. Tabish, *Plos One* 9 (2014) 1–11.
- [49] Y. Thakur, R. Agrawal, M. Tripathi, M.K. Siddigia, E. Mohapatra, R.H. Khan, R.J. Pand, *Mol. Struct.* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.099>.
- [50] A. Mukherjee, B. Singh, *J. Luminescence* 190 (2017) 319–327.
- [51] E.J. Gao, Y.H. Feng, J.K. Su, B. Meng, B. Jia, Z.Z. Qi, T.T. Peng, M.C. Zhu, *Appl. Organometal. Chem.* 32 (2018) e4164.
- [52] A.Q. Ali, S.G. Teoh, N.E. Eltayeb, M.B.K. Ahamed, A.A. Majid, *J. Coord. Chem.* 67 (2014) 3380–3400.
- [53] R.A. Bedier, T.A. Yousef, G.M. Abu El-Reash, O.A. El-Gammal, *J. Mol. Struct.* 1139 (2017) 436–446.
- [54] De-Ming Kong, J. Wang, Li-Na Zhu, Ya-Wei Jin, Xiao-Zeng Li, Han-Xi Shen, Huai-Feng Mi, *J. Inorg. Biochem.* 102 (2008) 824–832.
- [55] Grant A. McLachlan, James G. Muller, Steven E. Rokita, Cynthia J. Burrows, *Inorg. Chim. Acta* 251 (1996) 193–199.
- [56] P.R. Reddy, K.S. Rao, *Chem. Biodiver.* 3 (2006) 231–244.
- [57] D.S. Sigman, *Acc. Chem. Res.* 19 (1986) 180–186.
- [58] Q. Yu-Min Song, Wu, Pei-Ju Yang, Ni-Na Luan, Liu-Fang Wang, Ying-Mei Liu, *J. Inorg. Biochem.* 100 (2006) 1685–1691.



Crystal structure and spectroscopy properties of new Pt^{II} complexes containing 5-alkyl-1,3,4-oxadiazol-2-thione derivatives

Wesley A. Souza^{a,d}, Angelina M. de Almeida^b, Marcos Pivatto^a, Mauro V. de Almeida^b, Guilherme P. Guedes^c, Jackson Antônio L.C. Resende^d, Wendell Guerra^{a,*}

^a Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Campus Santa Mônica, Uberlândia-MG, Brazil

^b Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Martelos, Juiz de Fora-MG, Brazil

^c Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Campus Valonguinho, Niterói-RJ, Brazil

^d Instituto Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal de Mato Grosso, Pontal do Araguaia-MT, Brazil



ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 June 2020

Revised 12 August 2020

Accepted 10 September 2020

Available online 18 September 2020

Keywords:

Platinum complexes

1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione, stereochemistry, NMR and X-ray diffraction crystallography

ABSTRACT

This work describes the synthesis and total characterization of five novel Pt^{II} complexes of the type *trans*-[Pt(L)₂(PPh₃)₂] (L = 5-alkyl-1,3,4-oxadiazol-2-thione derivatives and PPh₃ = triphenylphosphine). These Pt^{II} complexes were characterized by elemental analysis, conductivity measurements, mass spectrometry, FT-IR, multinuclear NMR spectroscopy and X-ray diffraction crystallography. According to X-ray diffraction data, all complexes exhibited distorted square-planar geometry, in which two 5-alkyl-1,3,4-oxadiazol-2-thione derivatives coordinate a platinum ion through the sulfur atom with two triphenylphosphine molecules completing the coordination sphere. The isomerization of the platinum complexes was also investigated in deuterated chloroform solution by ³¹P{¹H} and ¹⁹⁵Pt{¹H} NMR spectroscopy. In all cases, the *trans*-isomer was found according to the observed coupling constants (J).

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Platinum compounds have been widely studied after the discovery of the antitumor properties of cisplatin by Rosenberg and co-workers [1–3]. These studies can be justified by the strong impact that cisplatin has brought to the medical clinic, allowing the treatment of various types of cancer, such as testicle, ovary, lung, head, stomach, esophagus, neck, lymphomas, osteosarcoma, melanoma, breast and cervix [4]. It is interesting to note that there is a possibility of cure in 85% of patients with testicular cancer, even in advanced stage, after three or four cycles of chemotherapy with cisplatin [5]. However, cisplatin causes severe side effects, such as myelosuppression, nephrotoxicity, acquired or intrinsic resistance, among others, which leads to the search for more effective and safer compounds for use in cancer chemotherapy [4,6,7]. Considering these facts, carboplatin and oxaliplatin have been prepared and approved for clinical use worldwide [7,8]. Nevertheless, both drugs also have severe side effects, as well as intrinsic or acquired resistance, which can lead to treatment failure [9].

Platinum complexes containing triphenylphosphine (PPh₃) have been prepared and evaluated as anticancer agents [10–12]. For example, a Pt^{II} complex of the type [Pt(L)(PPh₃)](CF₃SO₃)₂ (L = 4'-[4-(4-morpholinobutyloxy)phenyl]-2,2':6',2''-terpyridine and PPh₃ = triphenylphosphine) was more potent than cisplatin towards tumor cell lines, especially for cisplatin-resistant A549c18 cells [11]. In other study, several Pt^{II} complexes of general formula *trans*-[PtCl₂(PPh₃)(NH(Bu)CH₂Ar)] (Ar = phenyl, 1-naphthyl, 9-anthracenyl and 2-Pyrenyl) were tested *in vitro* against human tumor cell lines. All complexes showed a significant antiproliferative effect on both cisplatin-sensitive and -resistant cells. The *trans*-[PtCl₂(PPh₃)(NH(Bu)CH₂Ar)] complex was able to induce apoptosis on resistant cells and to inhibit the catalytic activity of topoisomerase II [12]. These striking results lead us to suggest the synthesis of new platinum complexes containing triphenylphosphine as anticancer agents.

As to the 1,3,4-oxadiazol derivatives and their biological properties, it is interesting to highlight the antibiotic furazidone, the raltegravir, an antiretroviral drug used to treat HIV infection (Human Immunodeficiency Virus) and the antihypertensive Nesapidil [13–15]. The 1,3,4-oxadiazol-2-thione derivatives can exist in two tautomeric forms (Fig. 1), which allows these ligands to coordinate many metal ions in an ambidentate fashion, either by the sulfur atom (thiol), or by the nitrogen atom (thione). In addition, they can also act as chelates or bridge ligands [16–19].

* Corresponding author: Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Av. João Naves de Ávila, 2121, Campus Santa Mônica, 38.400-902, Uberlândia, MG, Brazil.

E-mail address: wendell.guerra@ufu.br (W. Guerra).

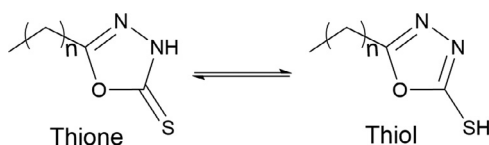


Fig. 1. The thione – thiol tautomerism.

Regarding the coordination compounds, Au^I complexes containing 3-methyladamantane-1,3,4-oxadiazole-2-thione were active against three tumor cell lines, in addition to showing the ability to inhibit thioredoxin reductase (TrxR) [20]. In turn, Au^I complexes containing 1,3,4-oxadiazol-2-thione derivatives have been more cytotoxic than cisplatin and free ligands against the tumor cell lines B16F10 (metastatic skin melanoma), CT26WT (colon cancer), MCF-7 (breast cancer) and HeLa (cervix carcinoma) [21]. Considering the interest in platinum complexes, this work reports on the synthesis and characterization of new platinum complexes containing triphenylphosphine and 5-alkyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives. The stereochemistry of these complexes was suggested by ³¹P and ¹⁹⁵Pt NMR spectroscopy and confirmed by single crystal X-ray diffraction.

2. Experimental section

All chemicals, except the ligands that were prepared as previously reported [21], were purchased from Sigma-Aldrich and used as received, unless otherwise stated. Microanalysis to determine the percentage carbon, sulphur, hydrogen and nitrogen was performed on a CHNSO PerkinElmer 2400 Analyzer. Infrared spectra (4000–220 cm⁻¹) were performed on a PerkinElmer Frontier MIR spectrometer equipped with an attenuated total reflectance (ATR) sample holder with a diamond crystal. Conductivity measurements were performed with a Tecnopeon mCA-150 conductivity meter, using a cell of constant 0.9429 cm⁻¹ and spectroscopic grade dichloromethane ($\Lambda_M = 0.23 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$). High-resolution electrospray ionization mass spectrometry (HRESIMS) analyses were measured on a Bruker Daltonics (microTOF-Q II) spectrometer, operating in the positive mode. Acetonitrile was used as a solvent system and the samples were infused into the ESI source at a flow rate of 5 $\mu\text{L}/\text{min}$. N₂ was employed as drying gas at a flow rate of 4 L/min and as nebulizer gas at 130 psi. The temperature of the nebulizer was set at 180 °C, and a potential of 3.5 kV was applied in the capillary. The calculated values for the charged complex ions were obtained via the software ChemDraw Ultra 14.0. Nuclear magnetic resonance (NMR) experiments were accomplished with a Bruker Ascend™ 400 Avance III HD spectrometer (9.2 T) at 400 MHz (¹H), 100 MHz (¹³C{¹H}), 162 MHz (³¹P{¹H}) and 86 MHz (¹⁹⁵Pt{¹H}), at 30 °C and using CDCl₃ as solvent. The chemical shifts were expressed as δ (in ppm) from internal reference standard TMS ($\delta_{\text{TMS}} = 0.00$) and K₂PtCl₆ (¹⁹⁵Pt NMR).

2.1. Preparation of the complexes 1–5 (Scheme 1)

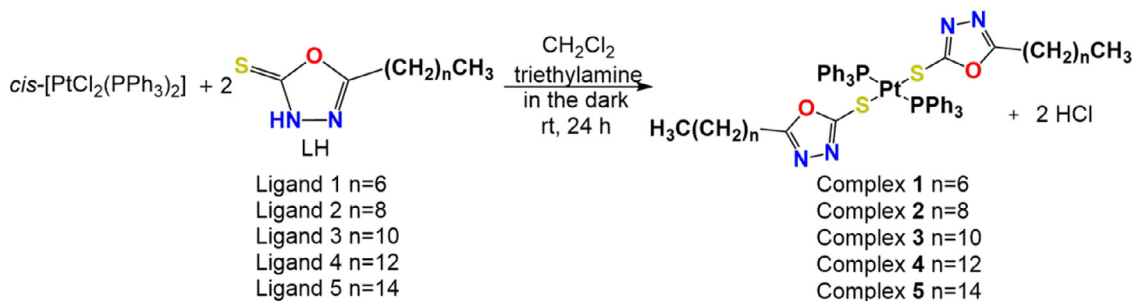
All complexes were prepared according to the following method: In a 50 mL flask, 0.2 mmol of the ligand (a 5-alkyl-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione derivative, see Scheme 1) was solubilized in 3 mL of dichloromethane (DCM) and added dropwise under constant stirring to 0.1 mmol (0.0791 g) of *cis*-[PtCl₂(PPh₃)₂] previously solubilized in 3 mL of DCM. After 30 min of complete addition of the ligand and, under constant stirring, three drops of triethylamine were added. The reaction was kept under stirring at room temperature in the absence of light for 24 h. Next, the solvent was partially removed by evaporation to produce a yellow solid which was filtered and washed with water and ethanol and dried under reduced pressure.

2.1.1. *trans*-[Pt(C₉H₁₅N₂OS)₂(PPh₃)₂] **1**

Yield: 56.35%. Color: Pale Yellow. Molar Weight (g mol⁻¹): 1118.2413. Anal. Calcd. for [Pt(C₉H₁₅N₂OS)₂(PPh₃)₂]: C, 58.00; H, 5.41; N, 5.01%; Found: C, 57.79; H, 5.66; N, 4.97%. (+)-HRESIMS (ACN) *m/z* 1118.3355 [*M* + *H*]⁺ calcd. for [Pt(C₉H₁₅N₂OS)₂H(PPh₃)₂]⁺, *m/z* 1118.3353 (Δ 0.18 ppm). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, H1); 1.25–1.31 (m, 16H, H2 – H5); 1.49 (qui, *J* = 7.3 Hz, 4H, H6); 2.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, H7); 7.28–7.37 (m, 18H, H2' – H6'); 7.69–7.83 (m, 12H, H2' – H6'). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 14.1 (C1); 22.6; 25.2; 26.0; 28.8; 29.0; 31.6 (C2–C7); 127.7 (t, ³*J*_{C–P} = 5.5 Hz, C3'and C5'); 129.3 (t, ¹*J*_{C–P} = 29.0 Hz, C1'); 130.2 (C4'); 135.2 (t, ²*J*_{C–P} = 6.0 Hz, C2'and C6'); 165.5 (C8); 166.5 (C–S). ³¹P{¹H} NMR (162 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 22.9 (PPh₃ with two ¹⁹⁵Pt satellites, δ = 14.7 and 31.2, *J*_{Pt–P} = 2673 Hz), ¹⁹⁵Pt{¹H} NMR (86 MHz; CDCl₃) δ (ppm): triplet at –4706 (*J*_{Pt–P} = 2666 Hz). FT–IR spectra in ATR, ν (cm⁻¹): 3056, 2926, 2855, 1586, 1482, 1448, 1434, 1132, 1098, 747, 691, 522, 513, 500, 461, 426. Λ_M (10⁻³ M, DCM) = 0.12 S cm² mol⁻¹.

2.1.2. *trans*-[Pt(C₁₁H₁₉N₂OS)₂(PPh₃)₂] **2**

Yield: 75.21%. Color: Pale Yellow. Molar Weight (g mol⁻¹): 1174.3476. Anal. Calcd. for [Pt(C₁₁H₁₉N₂OS)₂(PPh₃)₂]: C, 59.32; H, 5.84; N, 4.77%; Found: C, 59.52; H, 6.11; N, 4.82%. (+)-HRESIMS (ACN) *m/z* 1174.3980 [*M* + *H*]⁺ calcd. for [Pt(C₁₁H₁₉N₂OS)₂H(PPh₃)₂]⁺, 1174.3979 (Δ 0.09 ppm). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H, H1); 1.22–1.31 (m, 24H, H2–H7); 1.48 (qui, *J* = 7.2 Hz, 4H, H8); 2.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, H9); 7.28–7.35 (m, 18H, H2' – H6'); 7.69–7.84 (m, 12H, H2'–H6'). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 14.1 (C1); 22.6; 25.2; 26.0; 29.1; 29.1; 29.2; 29.4; 31.9 (C2–C9); 127.7 (t, ³*J*_{C–P} = 5.5 Hz, C3'and C5'); 129.3 (t, ¹*J*_{C–P} = 29.0 Hz, C1'); 130.2 (C4'); 135.2 (t, ²*J*_{C–P} = 6.5 Hz, C2'and C6'); 165.5 (C10); 166.5 (C–S). ³¹P{¹H} NMR (162 MHz; CDCl₃): 22.9 (PPh₃ with two ¹⁹⁵Pt satellites, δ = 14.7 and 31.2, *J*_{Pt–P} = 2673 Hz) ¹⁹⁵Pt{¹H} NMR (86 MHz; CDCl₃) δ (ppm): triplet at –4706 (*J*_{Pt–P} = 2666 Hz). FT–IR spectra in ATR, ν (cm⁻¹): 3054, 2925, 2854, 1585, 1481,



Scheme 1. 5-alkyl-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione derivatives used in this work.

1449, 1435, 1134, 1098, 746, 690, 522, 512, 501, 463, 423. Λ_M (10^{-3} M, DCM) = 0.25 S cm² mol⁻¹.

2.1.3. trans-[Pt(C₁₃H₂₃N₂OS)₂(PPh₃)₂] **3**

Yield: 85.69%. Color: Pale Yellow, Molar Weight (g mol⁻¹): 1230.4540. Anal. Calcd. for [Pt(C₁₃H₂₃N₂OS)₂(PPh₃)₂]: C, 60.52; H, 6.23; N, 4.55%; Found: C, 60.82; H, 6.63; N, 4.64%. (+)- HRESIMS (ACN) *m/z* 1230.4602 [*M* + *H*]⁺ calcd. for [Pt(C₁₃H₂₃N₂OS)₂H(PPh₃)₂]⁺, 1230.4605 (Δ -0.24 ppm). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, H1); 1.25–1.31 (m, 32H, H2 – H9); 1.48 (qui, *J* = 7.2 Hz, 4H, H10); 2.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H, H11); 7.28–7.37 (m, 18H, H2'–H6'); 7.74–7.84 (m, 12H, H2'–H6'). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.1 (C1); 22.7; 25.2; 26.0; 29.1; 29.1; 29.3; 29.4; 29.6; 31.9 (C2–C11); 127.7 (t, ³*J*_{C–P} = 5.5 Hz, C3'and C5'); 129.3 (t, ¹*J*_{C–P} = 29.0 Hz, C1'); 130.2 (C4'); 135.2 (t, ²*J*_{C–P} = 6.5 Hz, C2', C6'); 165.5 (C12); 166.4 (C–S). ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.9 (PPh₃ with two ¹⁹⁵Pt satellites, δ = 14.7 and 31.2, *J*_{Pt–P} = 2673 Hz). ¹⁹⁵Pt{¹H} NMR (86 MHz; CDCl₃) δ (ppm): triplet at -4706 (*J*_{Pt–P} = 2666 Hz). FT–IR spectra in ATR, ν (cm⁻¹): 3056, 2923, 2853, 1584, 1482, 1435, 1131, 1098, 744, 691, 523, 512, 500, 462, 425. Λ_M (10^{-3} M, DCM) = 0.17 S cm² mol⁻¹.

2.1.4. trans-[Pt(C₁₅H₂₇N₂OS)₂(PPh₃)₂] **4**

Yield: 64.65%. Color: Pale Yellow, Molar Weight (g mol⁻¹): 1286.5603. Anal. Calcd. for [Pt(C₁₅H₂₇N₂OS)₂(PPh₃)₂]: C, 61.62; H, 6.58; N, 4.35%; Found: C, 61.09; H, 6.13; N, 4.09%. (+)-HRESIMS (ACN) *m/z* 1286.5200 [*M* + *H*]⁺ calcd. for [Pt(C₁₅H₂₇N₂OS)₂H(PPh₃)₂]⁺, 1286.5231 (Δ -2.41 ppm). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, H1); 1.25 – 1.31 (m, 40H, H2–H11); 1.48 (qui, *J* = 6.9 Hz, 4H, H12); 2.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H, H13); 7.31–7.37 (m, 18H, H2'–H6'); 7.78–7.83 (m, 12H, H2'–H6'). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.1 (C1); 22.7; 25.2; 26.0; 29.1; 29.2; 29.4; 29.5; 29.6; 29.6; 29.7; 31.9 (C2–C13); 127.7 (t, ³*J*_{C–P} = 5.5 Hz, C3'and C5'); 129.3 (t, ¹*J*_{C–P} = 29.0 Hz, C1'); 130.2 (C4'); 135.2 (t, ²*J*_{C–P} = 6.0 Hz, C2'and C6'); 165.5 (C14); 166.4 (C–S). ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ

(ppm): 22.9 (PPh₃ with two ¹⁹⁵Pt satellites, δ = 14.7 and 31.2, *J*_{Pt–P} = 2673 Hz). ¹⁹⁵Pt{¹H} NMR (86 MHz; CDCl₃) δ (ppm): triplet at -4706 (*J*_{Pt–P} = 2666 Hz). FT–IR spectra in ATR, ν (cm⁻¹): 3055, 2923, 2853, 1585, 1481, 1450, 1435, 1134, 1098, 746, 690, 521, 512, 501, 462, 424. Λ_M (10^{-3} M, DCM) = 0.13 S cm² mol⁻¹.

2.1.5. trans-[Pt(C₁₇H₃₁N₂OS)₂(PPh₃)₂] **5**

Yield: 74.76%. Color: Pale Yellow, Molar Weight (g mol⁻¹): 1342.6666. Anal. Calcd. for [Pt(C₁₇H₃₁N₂OS)₂(PPh₃)₂]: C, 62.62; H, 6.91; N, 4.17%; Found: C, 62.87; H, 7.43; N, 4.35%. (+)- HRESIMS (ACN) *m/z* 1342.5859 [*M* + *H*]⁺ calcd. for [Pt(C₁₇H₃₁N₂OS)₂H(PPh₃)₂]⁺, 1342.5857 (Δ 0.15 ppm). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, H1); 1.25–1.32 (m, 48H, H2–H13); 1.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H, H14); 2.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, H15); 7.29–7.32 (m, 18H, H2'–6'); 7.78–7.83 (m, 12H, H2'–H6'). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.1 (C1); 22.7; 25.2; 26.0; 29.1; 29.2; 29.4; 29.5; 29.6; 29.7; 31.9 (C2–C15); 127.7 (t, ³*J*_{C–P} = 5.5 Hz, C3'and C5'); 129.3 (t, ¹*J*_{C–P} = 29.0 Hz, C1'); 130.2 (C4'); 135.2 (t, ²*J*_{C–P} = 6.5 Hz, C2'and C6'); 165.5 (C16); 166.4 (C–S). ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.9 (PPh₃ with two ¹⁹⁵Pt satellites, δ = 14.7 and 31.2, *J*_{Pt–P} = 2673 Hz). ¹⁹⁵Pt{¹H} NMR (86 MHz; CDCl₃) δ (ppm): triplet at -4706 (*J*_{Pt–P} = 2666 Hz). FT–IR spectra in ATR, ν (cm⁻¹): 3056, 2921, 2852, 1585, 1482, 1435, 1131, 1098, 745, 691, 522, 513, 501, 462, 424. Λ_M (10^{-3} M, DCM) = 0.05 S cm² mol⁻¹.

3. Crystal structure

Single crystals of **1**, **2** and **3** were obtained by solubilizing a small amount of the powder obtained from the respective complexes in a mixture of solvents (chloroform/methanol/water 1:3:1). This mixture remained at rest for a few days until the formation of crystals was observed. The crystals were then collected, dried in a desiccator under reduced pressure and later sent for diffraction.

Subsequently, a single crystal was mounted on a Bruker D8-Venture diffractometer and the X-ray diffraction data were collected using MoK α (λ = 0.710731 Å) at room temperature. Data

Table 1
Crystal data and refinement parameters for complexes **1**, **2** and **3**.

Complex	1	2	3
Empirical formula	C ₅₄ H ₆₀ N ₄ O ₂ P ₂ PtS ₂	C ₅₈ H ₆₈ N ₄ O ₂ P ₂ PtS ₂	C ₆₂ H ₇₆ N ₄ O ₂ P ₂ PtS ₂
Formula weight	1118.21	1174.31	1230.41
Temperature/K	298	298	273.15
Crystal system	monoclinic	monoclinic	triclinic
Space group	C2/c	P21/c	P-1
a/Å	23.0817(9)	15.3917(11)	7.9516(3)
b/Å	11.4188(3)	22.8541(15)	11.9678(5)
c/Å	20.2890(5)	8.0984(6)	16.1510(6)
α /°	90	90	90.4970(10)
β /°	104.1466(17)	103.369(3)	97.1130(10)
γ /°	90	90	103.8070(10)
Volume/Å ³	5185.3(3)	2771.5(3)	1479.92(10)
Z	4	2	1
ρ_{calc} /g/cm ³	1.432	1.407	1.381
μ /mm ⁻¹	2.892	2.709	2.540
F(000)	2272.0	1200.0	632.0
Crystal size/mm ³	0.183 × 0.156 × 0.07	0.557 × 0.11 × 0.044	0.274 × 0.16 × 0.101
Radiation	MoK α (λ = 0.71073)	MoK α (λ = 0.71073)	MoK α (λ = 0.71073)
2 Θ range for data collection/°	4.708 to 51.36	4.484 to 51.36	5.088 to 51.362
Index ranges	-28 ≤ <i>h</i> ≤ 28 -13 ≤ <i>k</i> ≤ 13 -24 ≤ <i>l</i> ≤ 23	-18 ≤ <i>h</i> ≤ 18 -27 ≤ <i>k</i> ≤ 27 -9 ≤ <i>l</i> ≤ 9	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 9 -14 ≤ <i>k</i> ≤ 14, 19 ≤ <i>l</i> ≤ 19
Reflections collected	48,127	43,596	21,681
Independent reflections	4925 [R _{int} = 0.0394, R _{sigma} = 0.0176]	5254 [R _{int} = 0.0648, R _{sigma} = 0.0328]	5614 [R _{int} = 0.033, R _{sigma} = 0.0289]
Data/restraints/parameters	4925/67/352	5254/40/349	5614/68/389
Goodness-of-fit on F ²	1.059	1.123	1.055
Final R indexes [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	R ₁ = 0.0193, wR ₂ = 0.0411	R ₁ = 0.0330, wR ₂ = 0.0537	R ₁ = 0.0207, wR ₂ = 0.0458
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0293, wR ₂ = 0.0442	R ₁ = 0.0293, wR ₂ = 0.0442	R ₁ = 0.0215, wR ₂ = 0.0462
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.36/-0.45	0.36/-0.45	0.38/-0.43

Table 2
¹H NMR data (δ in ppm) for complexes **1** to **5** in CDCl₃^d.

Complex	H1 (δ , ppm) Mult	J(Hz)	H2 – H ^a (δ , ppm) Mult	H ^b (δ , ppm) Mult	J(Hz)	H ^c (δ , ppm) Mult	J(Hz)	H2'–6' (δ , ppm) Mult	H2'–6' (δ , ppm) Mult
1	0.87 6H t	6.6	1.25–1.31 16H m	1.49 4H qui	7.3	2.30 4H t	7.6	7.28–7.37 18H m	7.69–7.83 12H m
2	0.88 6H t	6.8	1.22–1.31 24H m	1.48 4H qui	7.2	2.30 4H t	7.6	7.28–7.35 18H m	7.69–7.84 12H m
3	0.88 6H t	6.6	1.25–1.31 32H m	1.48 4H qui	7.2	2.20 4H t	7.8	7.28–7.37 18H m	7.78–7.84 12H m
4	0.88 6H t	6.6	1.248–1.313 40H m	1.48 4H qui	6.9	2.30 4H t	7.8	7.31–7.37 18H m	7.78–7.83 12H m
5	0.88 6H t	6.6	1.25–1.32 48H m	1.48 4H t	7.4	2.30 4H t	7.6	7.29–7.32 18H m	7.78–7.83 12H m

^a H5, H7, H9, H11 e H13

^b H6, H8, H10, H12 e H14

^c H7, H9, H11, H13 e H15.

^d Recorded at 400 MHz for ¹H NMR.

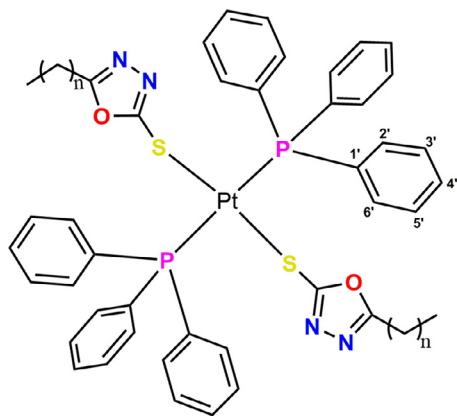


Fig. 2. General structure of the complexes *trans*-[PtL₂(PPh₃)₂].

collection, reduction and integration were performed using the software APEX3.0 [22]. The structure was solved by direct methods and refinement by the full square least squares method over F² using SHELX software [23]. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically while the positions of the hydrogen atoms were generated and refined using the riding model. The crystallographic data are summarized in Table 1. The CIF file of all structures was deposited in the Cambridge Structural Data Base under the code numbers 2,004,009, 2,004,010 and 2,004,008 for **1–3**, respectively. The supplementary crystallographic data can be obtained, free of charge, via www.ccdc.cam.ac.uk.

4. Results and discussion

Five new Pt^{II} complexes of the type *trans*-[PtL₂(PPh₃)₂] (L is a 5-alkyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione derivative) (see Fig. 2) were produced by the reaction of *cis*-[PtCl₂(PPh₃)₂] with the appropriate ligand, using dichloromethane as solvent plus three drops of triethylamine after 30 min (Scheme 1). The complexes were characterized by elementary analysis, HRESIMS, FT-IR, molar conductivity, NMR (¹H, ¹³C, ³¹P and ¹⁹⁵Pt) and X-ray diffraction. All of them are pale yellow solids insoluble in water, but soluble in organic solvents, such as dioxane, chloroform, dichloromethane and diethyl ether. They are also stable to air and light for at least a long time and are non-hygroscopic. An important difference between these complexes is the number of carbon atoms present in

the alkyl group located at position 5 of the oxadiazole ring, which can be quite interesting for many applications, including studies on biological activity.

In order to evaluate the purity of these complexes, we compared the CHN values obtained experimentally with the theoretical values (see Experimental section) and they showed a good agreement with the proposed structures. The molar conductivity values measured in 1.0 × 10⁻³ M dichloromethane confirmed the non-electrolytic characteristic of the complexes [24,25].

The mass spectra of platinum complexes are characterized by an isotopic cluster pattern, showing the presence of isotopes ¹⁹²Pt (0.78%), ¹⁹⁴Pt (32.97%), ¹⁹⁵Pt (33.83%), ¹⁹⁶Pt (25.24%) and ¹⁹⁸Pt (7.16%), with the nuclide abundance in parentheses [9,26]. High-resolution mass spectrum of Pt(C₉H₁₅N₂OS)₂(PPh₃)₂ (complex **1**) was recorded and the data confirmed the established pattern (Fig. 3). The charged complex ion was observed at *m/z* 1118.3355 [M + H]⁺ (**1**), in agreement with calculated value for Pt(C₉H₁₅N₂OS)₂H(PPh₃)₂, 1118.3353 (Δ 0.18 ppm) (Fig. 3A). Collision-induced dissociation (CID) experiments (MS/MS) with an increasing collisional energy using N₂ as the collision gas under the selected ion at *m/z* 1119 [M + 1 + H]⁺ (an isotope of the molecular ion) [27], produced the main diagnostic daughter ion at *m/z* 919 [M – C₉H₁₆N₂OS], which was correlated to a neutral elimination of the ligand (5-heptyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol, 200 u) (Fig. 3B). However, when the MS/MS spectra of the complexes **2–5** were analyzed, a different fragmentation pattern was observed, instead of neutral eliminations of the 5-alkyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol ligands, these complexes presented a regular loss of 262 u, which was correlated with the elimination of the triphenylphosphine moieties (Figures S1–S4, Supplementary data). It is evident that an increase in the length of the straight alkyl side-chains linked at C-5 of the ligands makes them more difficult to be eliminated.

4.1. Spectral properties

As to the IR spectra of the ligands, a N–H stretching vibration around 3100 cm⁻¹ indicates the presence of the thione tautomer in the solid state (see Fig. 1) [21]. An absorption band around 1300 cm⁻¹ can be assigned to ν C=S [28–30]. These bands did not appear in the spectra of the platinum complexes, suggesting coordination via the sulfur atom upon deprotonation. The infrared spectra for all complexes exhibited a band around 1440 cm⁻¹ attributable to the ν (C = N). Two new absorptions around 460 and 425 cm⁻¹ may be assigned to ν Pt–P and ν Pt–S, respectively [31–36]. The absorption

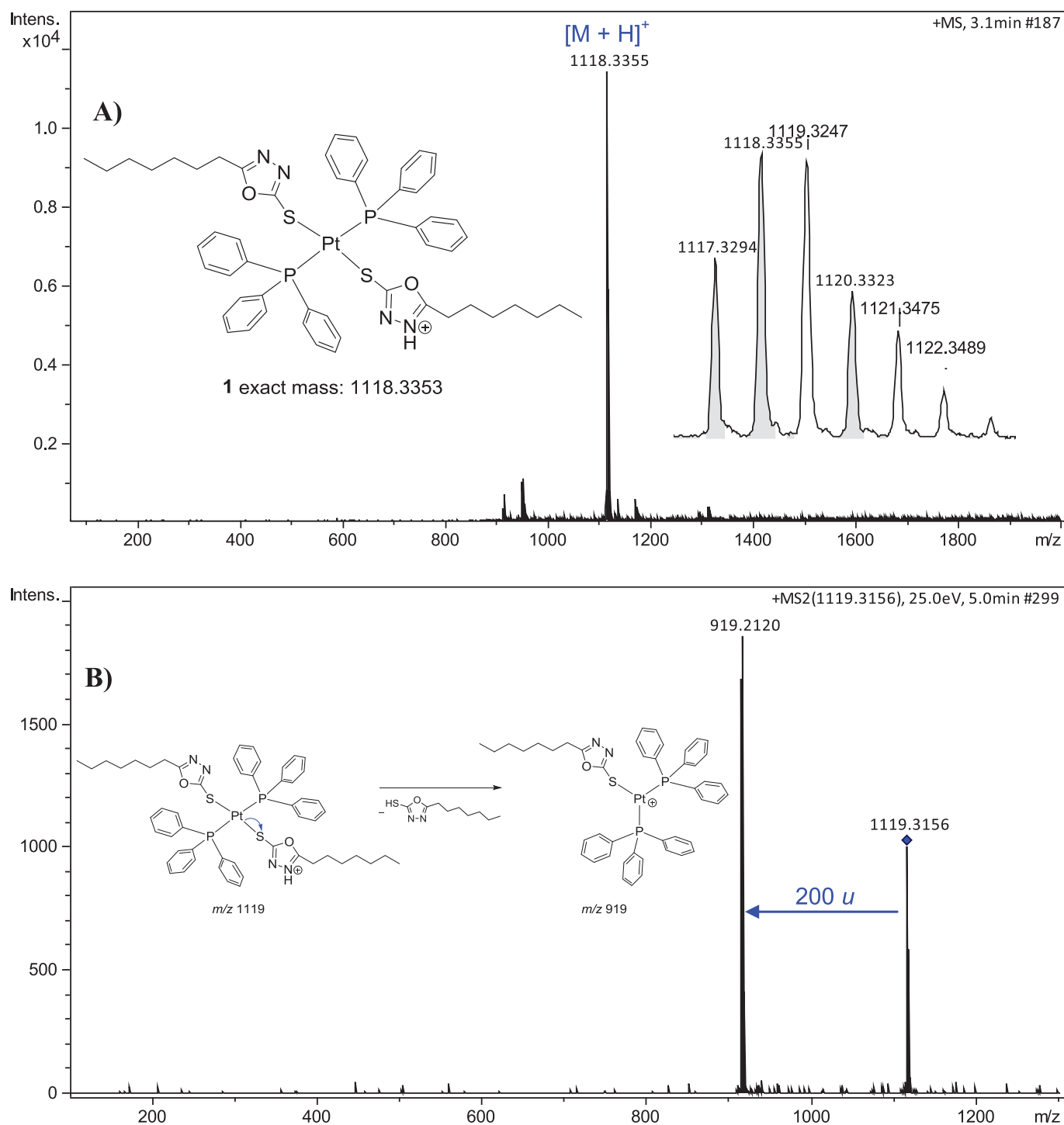


Fig. 3. ESI mass spectra of the complex **1**. (A) (+)-HRESIMS spectrum of **1**, m/z 1118.3355 $[M + H]^+$ (calcd. for $\text{Pt}(\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS})_2\text{H}(\text{PPh}_3)_2$, 1118.3353, Δ 0.18 ppm), and (B) ESI-MS/MS spectrum of the isotope molecular ion m/z 1119 $[M + 1 + H]$ with a proposed fragmentation mechanism.

bands at 966 and 998 cm^{-1} are due to the $\nu(\text{N-N})$. In addition, these complexes also exhibited absorptions in the regions between 3055 and 2853 cm^{-1} , which can be assigned to groups CH (PPh_3) and CH_2 or CH_3 , respectively [21,34].

The ^1H NMR spectra of the complexes exhibited characteristic signals of alkanes in the region between δ 0.87–2.29 ppm, as well as two multiplets between δ 7.28–7.84 ppm attributable to the presence of triphenylphosphine groups, as can be seen in the spectrum of complex **1** (Figure S5). The $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of the complexes showed a signal around δ 166.5 attributable to

carbon C–S, which also suggests coordination via the sulfur atom (S^-), since in the free ligands this signal appear around δ 178.9 ($\text{C} = \text{S}$) [21]. In addition, the carbons due to the phosphine ligand (PPh_3) appeared as triplets between 127 and 135 ppm, as well as a singlet at 130.2 ppm assigned to carbon C4' [37]. On the other hand, the carbons of the alkyl group located at position 5 of the oxadiazole ring showed signs in the region between 14 and 32 ppm. The δ (ppm) values (^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR) for complexes **1** to **5** (Figures S5–S9 Supplementary data) are described in Table 2 and 3.

Table 3
¹³C NMR data (δ in ppm) for complexes **1** to **5** in CDCl₃^a.

Complex	1	2	3	4	5
C1	14.1	14.1	14.1	14.1	14.1
C2	22.6	22.6	22.7	22.7	22.7
C3	25.2	25.2	25.2	25.2	25.2
C4	26.0	26.0	26.0	26.0	26.0
C5	28.8	29.1	29.1	29.1	29.1
C6	29.0	29.1	29.1	29.1	29.1
C7	31.6	29.2	29.3	29.4	29.4
C8	165.5	29.4	29.4	29.5	29.5
C9	–	31.9	29.6	29.6	29.6
C10	–	165.5	29.6	29.6	29.6
C11	–	–	31.9	29.7	29.7
C12	–	–	165.5	29.7	29.7
C13	–	–	–	31.9	29.7
C14	–	–	–	165.5	29.7
C15	–	–	–	–	31.9
C16	–	–	–	–	165.4
C3'–C5'	127.7	127.7	127.7	127.7	127.7
C1'	129.3	129.3	129.3	129.3	129.3
C4'	130.2	130.2	130.2	130.2	130.2
C2'–C6'	135.2	135.2	135.2	135.2	135.2
C–S	166.5	166.5	166.4	166.4	166.4

^a Recorded at 100 MHz for ¹³C NMR.

For all Pt(II) complexes reported here, the ³¹P{¹H} NMR spectra showed an intense singlet at 22.9 ppm associated with a pair of ¹⁹⁵Pt satellites. The magnitude of the coupling constants ($J_{Pt-P} = 2673$ Hz) suggests the presence of *trans* isomers in solution

Table 4
³¹P{¹H} and ¹⁹⁵Pt{¹H} NMR data (δ in ppm) for complexes **1** to **5** in CDCl₃^a.

Compounds	³¹ P	J_{Pt-P} (Hz)	¹⁹⁵ Pt	J_{Pt-P} (Hz)
1	22.9	2673	–4706	2666
2	22.9	2673	–4706	2666
3	22.9	2673	–4706	2666
4	22.9	2673	–4706	2666
5	22.9	2673	–4706	2666

[38–41]. It is interesting to note that the platinum complexes do not isomerize in CHCl₃ solution, as can be seen in the ³¹P{¹H} NMR spectra (Figure S10). Additionally, as expected, the ¹⁹⁵Pt{¹H} NMR spectra of complexes **1–5** (Figure S11) showed a triplet around –4706 ppm ($J_{Pt-P} = 2666$ Hz), which is in accordance with the proposed coordination sphere. These values of chemical shift and coupling constants (Table 4) corroborate with the single crystal X-ray diffraction data (see below) [42–46].

4.2. Crystal structures

The Pt^{II} complexes **1**, **2** and **3** were characterized by X-ray single crystal analysis. As shown in Table 1, complexes **1** and **2** crystallize in the same crystalline system, but in different special groups. The complex **1** crystallizes in the monoclinic space group C2/c, (Fig. 4a) while the complex **2** in the monoclinic space group P2₁/c (Fig. 4b).

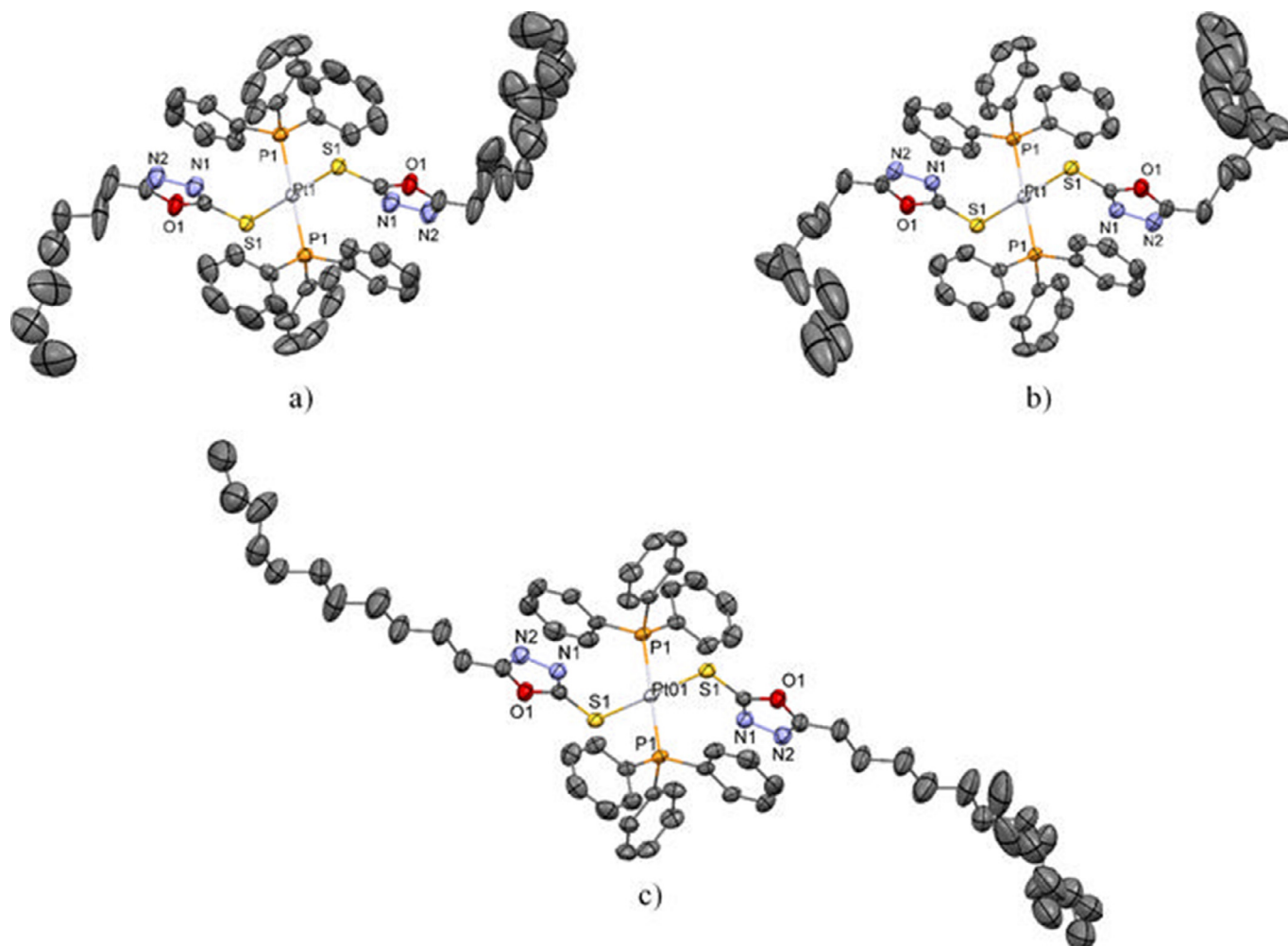


Fig. 4. Molecular structures of (a) **1**, (b) **2** and (c) **3** with the different carbon and hydrogen atoms labeled. Hydrogen atoms are omitted for clarity. Ellipsoids are drawn at 50% probability level.

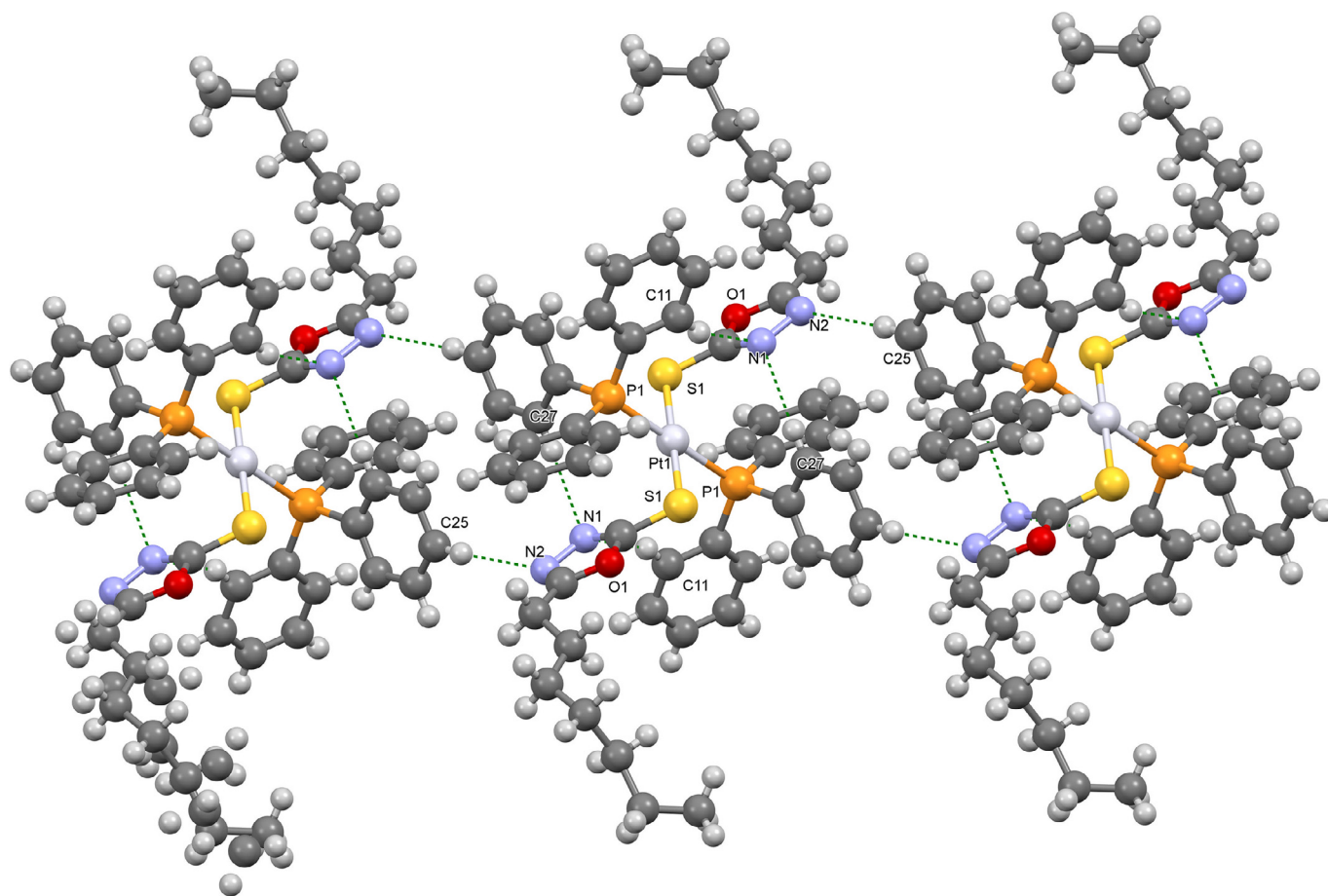


Fig. 5. Representation of hydrogen interactions C11–H11...N1, C27–H27...N1 and C25–H25...N2.

In turn, the complex **3** crystallizes in the triclinic space group P-1 (Fig. 4c). All complexes crystallized at special positions and their asymmetric units have half a molecule.

In the solid state, all platinum complexes exhibit distorted square-planar geometry, in which all ligands are coordinated to platinum ion in a monodentate manner, occupying positions opposite to each other (*trans* isomer). For example (see Fig. 4a), complex **1** has a Pt–P bond length equal to 3.3229(6) Å, as well as an angle of 180° between the coordinated atoms to platinum ion that occupy *trans* positions to each other, that is, the atoms S1¹–Pt1–S1 and P1–Pt1–P1¹ [47,48]. On the other hand, an angle of 93.72 (2)° was observed between P1–Pt1–S1¹ and P1¹–Pt1–S1 atoms, which confirms the distorted planar-square geometry [40,49,50]. Selected bond lengths and bond angles for complexes **1** to **3** are described in the Supplementary Material (Tables S1–S3 Supplementary data).

The crystal packing of these new complexes is stabilized by the hydrogen bonds that occur between the nitrogen atoms of the heterocyclic oxadiazole ring and the hydrogen atoms of the phenyl group (PPh₃), as described in Table 5. In complex **1**, the nitrogen atom N1 makes two interactions with the hydrogen atoms H11 and H27, while the nitrogen atom N2 interacts with the hydrogen H25 of the phenyl group. The C25–H25...N2 interactions are responsible for the growth and organization of the crystal of the direction of axis b (Fig. 5). In complex **2**, there are three hydrogen bonds (see Table 5), being the C20–H20...N1 interactions responsible for the organization and crystal growth in the direction of the axis c (Fig. 6). In turn, in complex **3**, there are hydrogen bonds between the hydrogen atoms H21/H31 and the nitrogen atom N1 and between the hydrogen H29 and nitrogen N2, where the C29–H29...N2 interaction is responsible for organization and crystal growth in the direction of axis b (Fig. 7).

Table 5
Distances and bond angles of the main hydrogen bonds.

	d (A–H)	d (A...R)	< (A–H...R)	Symmetry
Complex 1.				
C11–H11...N1	0.930	3.341(4)	160.5	x, y, z
C25–H25...N2	0.930	3.528(5)	171.0	x, -1 + y, z
C27–H27...N1	0.930	3.698(5)	149.5	1.5-x, 1/2-y, 1-z
Complex 2.				
C13–H13...N1	0.931	3.350(5)	165.8	x, y, z
C25–H25...N1	0.931	3.468(6)	145.4	1-x, 1-y, 1-z
C20–H20...N1	0.929	3.670(6)	153.3	x, y, -1 + z
Complex 3				
C21–H21...N1	0.930	3.391(3)	161.6	2-x, 2-y, 1-z
C29–H29...N2	0.930	3.550(4)	153.6	2-x, 1-y, 1-z
C31–H31...N1	0.930	3.549(4)	150.2	x, y, z

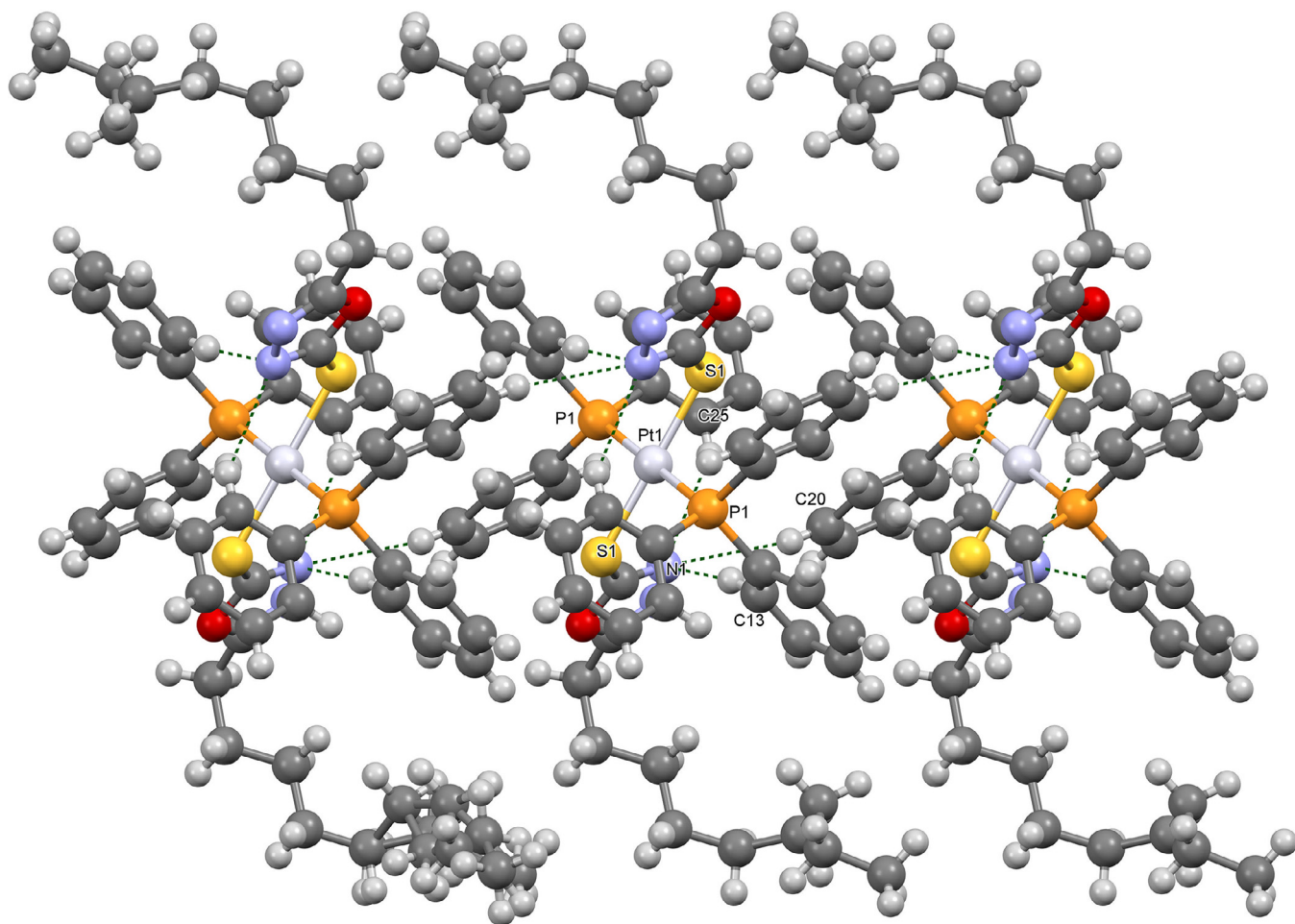


Fig. 6. Representation of hydrogen interactions C13–H13...N1, C20–H20...N1 and C25–H25...N1.

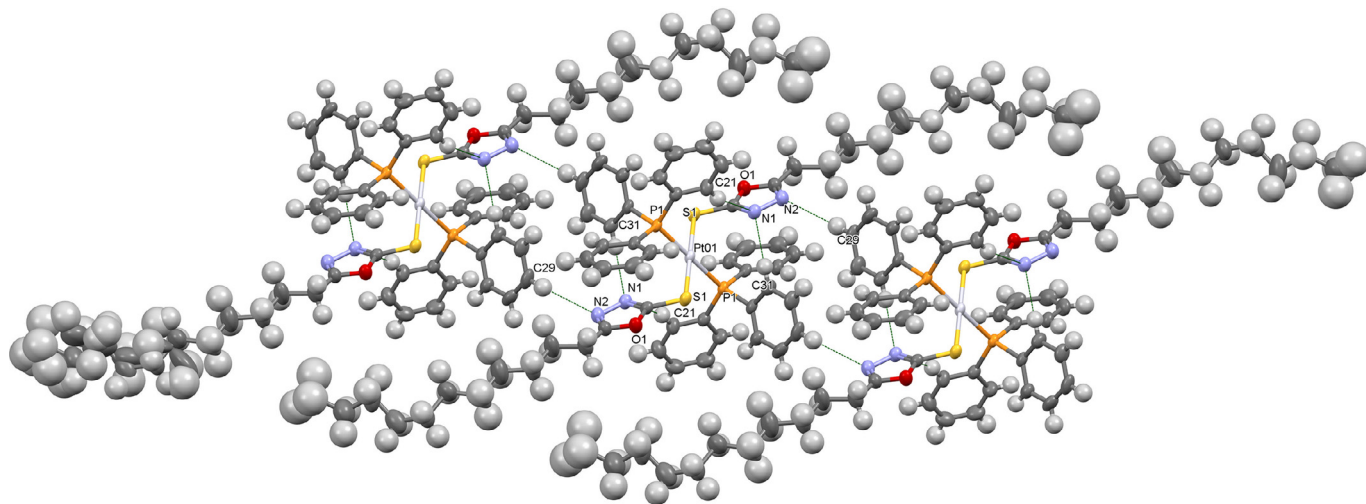


Fig. 7. Representation of hydrogen interactions C21–H21...N1, C31–H31...N1 and C29–H29...N2.

The increase in alkyl chain affects the crystal packing of metal complexes. This effect can be observed by analyzing the distances between intramolecular C9 atoms. In complex **3**, a greater distance [27.60(1) Å] corroborates with extended alkyl chains. On the other hand, a smaller distance between the C9 atoms in complex **2** [17.07(4) Å] corroborates with an intramolecular folding. In this case, a short intramolecular contact was observed between atoms C9B and C14 with a distance of 4.02(3) Å.

5. Concluding remarks

We report here the synthesis and structural characterization of five new platinum(II) complexes containing five 5-alkyl-1,3,4-oxadiazol-2-thione derivatives, where the difference between these ligands is in the number of carbon atoms present in the alkyl group located at position 5 of the oxadiazole ring (7 to 15 carbon atoms). The reaction of these ligands with *cis*-[PtCl₂(PPh₃)₂]

(in mole ratio 2:1) in dichloromethane plus three drops of triethylamine produced new platinum(II) complexes of distorted planar square geometry. We verified that all complexes are *trans* isomers in both solution and in solid state by NMR and X-ray diffraction crystallography, respectively. Considering the importance of platinum compounds in cancer therapy, further studies should be performed.

Declaration of Competing Interest

The authors declare no conflicts of interest.

CRediT authorship contribution statement

Wesley A. Souza: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Writing - review & editing. **Angelina M. de Almeida:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis. **Marcos Pivatto:** Data curation, Investigation, Formal analysis. **Mauro V. de Almeida:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis. **Guilherme P. Guedes:** Data curation, Investigation, Formal analysis. **Jackson Antônio L.C. Resende:** Data curation, Investigation, Formal analysis. **Wendell Guerra:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Writing - review & editing.

Acknowledgements

The authors are thankful to the Multiuser Laboratory of Chemistry Institute of the Universidade Federal de Uberlândia and LDRX-UFF. J.A.L.C. Resende and W. Guerra thank CNPq for grants numbers 311142/2017-6 and 304316/2018-0, respectively.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.molstruc.2020.129250.

References

- B. Rosenberg, Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy, *Naturwissenschaften* 60 (1973) 399–406.
- B. Rosenberg, L. VanCamp, The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds, *Cancer Res* 30 (1970) 1799–1802.
- B. Rosenberg, Some biological effects of platinum compounds - New Agents for the Control of Tumours, *Plat. Met. Rev.* 15 (1971) 42–44.
- Y. Ge, N. Zheng, X. Chen, J. Zhu, W. Sun, J.R. Olson, D.S. Aga, W. Hu, X. Tang, X. Ren, GMDTC Chelating Agent Attenuates Cisplatin-Induced Systemic Toxicity without Affecting Antitumor Efficacy, *Chem. Res. Toxicol.* 32 (2019) 1572–1582.
- S. Ghosh, Cisplatin: The first metal based anticancer drug, *Bioorg. Chem.* 88 (2019) 102925.
- N.J. Wheate, S. Walker, G.E. Craig, R. Oun, The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials, *Dalt. Trans.* 39 (2010) 8113–8127.
- D. Gibson, Multi-action Pt(IV) anticancer agents; do we understand how they work? *J. Inorg. Biochem.* 191 (2019) 77–84.
- J. Hildebrandt, R. Trautwein, D. Kritsch, N. Häfner, H. Görls, M. Dürst, I.B. Runnebaum, W. Weigand, Synthesis, characterization and biological investigation of platinum(II) complexes with asparagusic acid derivatives as ligands, *Dalt. Trans.* 48 (2019) 936–944.
- J. do Couto Almeida, I.M. Marzano, F.C.S. de Paula, M. Pivatto, N.P. Lopes, P.C. de Souza, F.R. Pavan, A.L.B. Formiga, E.C. Pereira-Maia, W. Guerra, Complexes of platinum and palladium with β -diketones and DMSO: Synthesis, characterization, molecular modeling, and biological studies, *J. Mol. Struct.* 1075 (2014) 370–376.
- D. Belli Dell' Amico, L. Dalla Via, A.N. García-Argáez, L. Labella, F. Marchetti, S. Samaritani, Antiproliferative activity of platinum(II) complexes containing triphenylphosphine: Correlation between structure and biological activity, *Polyhedron* 85 (2015) 685–689.
- K. Chai, W. Kuang, Z. Lan, L. Zhang, Y. Jiang, T. Han, J. Niu, J. Wang, X. Duan, Synthesis, characterization, DNA binding, topoisomerase I inhibition and antiproliferation activities of three new functionalized terpyridine platinum(II) complexes, *J. Inorg. Biochem.* 192 (2019) 17–24.
- L. Dalla Via, A.N. García-Argáez, E. Agostinelli, D. Belli Dell'Amico, L. Labella, S. Samaritani, New *trans* dichloro (triphenylphosphine)platinum(II) complexes containing N-(butyl),N-(arylmethyl)amino ligands: Synthesis, cytotoxicity and mechanism of action, *Bioorganic Med. Chem.* 24 (2016) 2929–2937.
- P.C. Shyma, B. Kalluraya, S.K. Peethambar, S. Telkar, T. Arulmoli, Synthesis, characterization and molecular docking studies of some new 1,3,4-oxadiazolines bearing 6-methylpyridine moiety for antimicrobial property, *Eur. J. Med. Chem.* 68 (2013) 394–404.
- A.A. Alhadri, R. Othman, W.A. Yehye, N.A. Rahman, Formation of 1,3,4-oxadiazolines and 1,3,4-oxadiazepines through acetylation of salicylic hydrazones, *Tetrahedron Lett* 56 (2015) 573–576.
- P. Pitasse-Santos, V. Sueth-Santiago, M.E.F. Lima, 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazoles as scaffolds in the development of antiparasitic agents, *J. Braz. Chem. Soc.* 29 (2018) 435–456.
- S.A. Al-Jibori, T.F. Khaleel, S.A.O. Ahmed, L.J. Al-Hayaly, K. Merzweiler, C. Wagner, G. Hogarth, Heteroleptic palladium(II) and platinum(II) complexes of 1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf) and heterocyclic thionates: Crystal structures of [Pt(Phozt)₂(κ²-dppf)] (PhoztH=5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione) and [Pd(bzox)₂(κ²-dppf)] [...], *Polyhedron* 41 (2012) 20–24.
- M.Y. Jomaa, M. Altaf, S. Ahmad, A. Alhoshani, N. Baig, A.N. Kawde, G. Bhatta, J. Singh, A.A. Isab, Synthesis, characterization and anticancer evaluation of transplatin derivatives with heterocyclic thiones, *Polyhedron* 141 (2018) 360–368.
- S. Bajaj, P.P. Roy, J. Singh, Synthesis, thymidine phosphorylase inhibitory and computational study of novel 1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives as potential anticancer agents, *Comput. Biol. Chem.* 76 (2018) 151–160.
- S.M. Soliman, M. Hagar, F. Ibdid, E.S.H. El Ashry, Experimental and theoretical spectroscopic studies, HOMO-LUMO, NBO analyses and thione-thiol tautomerism of a new hybrid of 1,3,4-oxadiazole-thione with quinazolin-4-one, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 145 (2015) 270–279.
- A. Garcia, R.C. Machado, R.M. Grazil, M.T.P. Lopes, C.C. Corrêa, H.F. Dos Santos, M.V. De Almeida, H. Silva, Novel antitumor adamantane-azole gold(I) complexes as potential inhibitors of thioredoxin reductase, *J. Biol. Inorg. Chem.* 21 (2016) 275–292.
- A.M. de Almeida, B.A. de Oliveira, P.P. de Castro, C.C. de Mendonça, R.A. Furtado, H.D. Nicoletta, V.L. da Silva, C.G. Diniz, D.C. Tavares, H. Silva, M.V. de Almeida, Lipophilic gold(I) complexes with 1,3,4-oxadiazol-2-thione or 1,3-thiazolidine-2-thione moieties: synthesis and their cytotoxic and antimicrobial activities, *BioMetals* 30 (2017) 841–857.
- BrukerAPEX3, APEX3; SAINT and SADABS, Bruker AXS Inc, 2016.
- G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 71 (2015) 3–8.
- W.J. Geary, The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds, *Coord. Chem. Rev.* 7 (1971) 81–122.
- F.P. Andrew, P.A. Ajibade, Synthesis, characterization and anticancer studies of bis(1-phenylpiperazine dithiocarbamate) Cu(II), Zn(II) and Pt(II) complexes: Crystal structures of 1-phenylpiperazine dithiocarbamate-S,S' zinc(II) and Pt(II), *J. Mol. Struct.* 1170 (2018) 24–29.
- G. Ventura, M.I. Nardella, A. Panella, F. Arnesano, C.D. Calvano, I. Losito, F. Palmisano, T.R.I. Cataldi, Structural Elucidation of Cisplatin and Hydrated cis-Diammineplatinum(II) Complex Conjugated with Cyanocobalamin by Liquid Chromatography with Electrospray Ionization-Mass Spectrometry and Multistage Mass Spectrometry, *ACS Omega* 3 (2018) 12914–12922.
- N. Couto, M.F. Duarte, M.T. Fernandez, P. Rodrigues, M.T. Barros, M.L. Costa, B.J. Costa Cabral, Complexation of Transition Metals by 3-Azidopropionitrile. An Electrospray Ionization Mass Spectrometry Study, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 18 (2007) 453–465.
- J.D.S. Chaves, L.G. Tunes, C.H. Chris, T.M. Francisco, C.C. Corrêa, S.M.F. Murta, R.L. Monte-Neto, H. Silva, A.P.S. Fontes, M.V. de Almeida, Novel gold(I) complexes with 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione and phosphine as potential anticancer and antileishmanial agents, *Eur. J. Med. Chem.* 127 (2017) 727–739.
- F.A.M. Al-Omary, Y.S. Mary, C.Y. Panicker, A.A. El-Emam, I.A. Al-Swaidan, A.A. Al-Saadi, C. Van Alsenoy, Spectroscopic investigations, NBO, HOMO-LUMO, NLO analysis and molecular docking of 5-(adamantan-1-yl)-3-anilinomethyl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-thione, a potential bioactive agent, *J. Mol. Struct.* 1096 (2015) 1–14.
- J.D.S. Chaves, F. Neumann, T.M. Francisco, C.C. Corrêa, M.T.P. Lopes, H. Silva, A.P.S. Fontes, M.V. De Almeida, Synthesis and cytotoxic activity of gold(I) complexes containing phosphines and 3-benzyl-1,3-thiazolidine-2-thione or 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione as ligands, *Inorganica Chim. Acta.* 414 (2014) 85–90.
- A.M. Ismail, S.A. El Sayed, I.S. Butler, S.I. Mostafa, New Palladium(II), Platinum(II) and Silver(I) complexes of 2-amino-4,6-dithio-1,3,5-triazine; synthesis, characterization and DNA binding properties, *J. Mol. Struct.* 1200 (2020) 127088.
- A.A. Shabana, I.S. Butler, A. Castonguay, M. Mostafa, B.J. Jean-Claude, S.I. Mostafa, DNA interaction and anticancer evaluation of new palladium(II), platinum(II) and silver(I) complexes based on (Δ)- and (Λ)-1,2-bis-(1H-benzimidazol-2-yl)-1,2-ethanediol enantiomers, *Polyhedron* 154 (2018) 156–172.
- D. Jacewicz, J. Pranczk, D. Wyrzykowski, K. Żamojć, L. Chmurzyński, *Trans-cis* isomerization of [(C₆H₅)₃P]₂PtCl₂ complex in dimethylformamide solutions, *J. Mol. Struct.* 1075 (2014) 620–624.
- H. Pérez, R. Ramos, A.M. Plutín, R. Mociole, M.F. Erben, E.E. Castellano, A.A. Batista, A Mixed Ligand Platinum(II) Complex: Spectral Analysis, Crystal Structure, Steric Demand of the Ligand, and Bioactivity of cis-[Pt(PPh₃)₂(L¹-O,S)]PF₆ (L¹-O,S = N,N-Morpholine-N'-benzoylthiourea), *Eur. J. Inorg. Chem.* 2019 (2019) 2583–2590.

- [35] F.A. El-Morsy, B.J. Jean-Claude, I.S. Butler, S.A. El-Sayed, S.I. Mostafa, Synthesis, characterization and anticancer activity of new zinc(II), molybdate(II), palladium(II), silver(I), rhodium(III), ruthenium(II) and platinum(II) complexes of 5,6-diamino-4-hydroxy-2-mercaptopyrimidine, *Inorganica Chim. Acta.* 423 (2014) 144–155.
- [36] S.A. Elsayed, A.M. El-Hendawy, I.S. Butler, S.I. Mostafa, New complexes of 2-hydroxy-1-naphthoic acid and X-ray crystal structure of $[Pt(hna)(PPh_3)_2]$, *J. Mol. Struct.* 1036 (2013) 196–202.
- [37] R. D'Amato, A. Furlani, M. Colapietro, G. Portalone, M. Casalboni, M. Falconieri, M.V. Russo, Synthesis, characterisation and optical properties of symmetrical and unsymmetrical Pt(II) and Pd(II) bis-acetylides. Crystal structure of *trans*- $[Pt(PPh_3)_2(C\equiv C-C_6H_5)(C\equiv C-C_6H_4NO_2)]$, *J. Organomet. Chem.* 627 (2001) 13–22.
- [38] V.T. Yilmaz, C. Icel, O.R. Turgut, M. Aygun, M. Erkisa, M.H. Turkdemir, E. Ulukaya, Synthesis, structures and anticancer potentials of platinum(II) saccharinate complexes of tertiary phosphines with phenyl and cyclohexyl groups targeting mitochondria and DNA, *Eur. J. Med. Chem.* 155 (2018) 609–622.
- [39] H.C. Clark, C.R. Milne, Phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectra of methylplatinum(II) and methylpalladium(II) cations containing 4-substituted pyridine ligands, *Can. J. Chem.* 57 (1979) 958–960.
- [40] W. Henderson, B.K. Nicholson, C.E.F. Rickard, Platinum(II) complexes of chelating and monodentate thiourea monoanions incorporating chiral, fluorescent or chromophoric groups, *Inorganica Chim. Acta.* 320 (2001) 101–109.
- [41] F.J. Ramos-Lima, A.G. Quiroga, J.M. Pérez, M. Font-Bardía, X. Solans, C. Navarro-Ranninger, Synthesis and Characterization of New Transplatinum Complexes Containing Phosphane Groups – Cytotoxic Studies in Cisplatin-Resistant Cells, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2003 (2003) 1591–1598.
- [42] G.J. Grant, D.F. Galas, I.M. Poulaos, S.M. Carter, D.G. VanDerveer, Synthetic and structural studies of heteroleptic platinum(II) complexes containing crown trithioether and diphosphine ligands Heteroleptic platinum(II) complexes with crown thioether and phosphine ligands. Part IV.1, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (2002) 2973–2980.
- [43] G.J. Grant, J.A. Pool, D.G. VanDerveer, Chiral effects on a fluxional ligand: Chiral diphosphine platinum(II) complexes with thiacrowns, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (2003) 3981–3984.
- [44] S.A. Al-Jibori, I.N. Al-Nassiri, L.J. Al-Hayaly, A.H. Jassim, Mixed ligand transition metal complexes of tertiary phosphines and 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione, *Transit. Met. Chem.* 27 (2002) 191–195.
- [45] M. Fereidoonzhad, M. Niazi, M. Shahmohammadi Beni, S. Mohammadi, Z. Faghieh, Z. Faghieh, H.R. Shahsavari, Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking Studies on the DNA Binding Interactions of Platinum(II) Rollover Complexes Containing Phosphorus Donor Ligands, *ChemMedChem* 12 (2017) 456–465.
- [46] J.R.L. Priqueler, I.S. Butler, F.D. Rochon, An Overview of 195 Pt Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, *Appl. Spectrosc. Rev.* 41 (2006) 185–226.
- [47] S. Bernès, F.J. Meléndez, H. Torrens, Cis-trans isomerism in a square-planar platinum(II) complex bearing bulky fluorinated phosphane ligands, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 72 (2016) 268–273.
- [48] M. Alesi, S. Fantasia, M. Manassero, A. Pasini, The Role of Anions in Addressing the Outcome of the Reaction of Tetramethylthiourea with *cis*-Pt(II)(phos)₂ Moieties (phos = PPh₃ or 1/2dppe), Cyclometallation vs. Hydrolysis to Monothiocarbamate, and the Crystal Structure of *trans*-Bis(N-dimethylmonothiocarba, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2006) 1429–1435 2006.
- [49] M. Hirano, S.Y. Tatesawa, M. Yabukami, Y. Ishihara, Y. Hara, N. Komine, S. Komiya, Carbon-hydrogen bond cleavage reaction in four-coordinate (2,6-dimethylbenzenethiolato)platinum(II) complexes. dramatic acceleration by thiolato hydrogen acceptor, *Organometallics* 30 (2011) 5110–5122.
- [50] M.H. Johansson, S. Otto, *Trans*-Dichlorobis(triphenylphosphine-P)platinum(II), *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* 56 (2000) e12–e15.