



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

LUCAS BONELLI SILVA

**Síntese e caracterização de complexos dinucleares de platina(II),
paládio(II) e ligantes tiossemicarbazidas com potencial atividade
antitumoral**

UBERLÂNDIA
2022

LUCAS BONELLI SILVA

**Síntese e caracterização de complexos dinucleares de platina(II),
paládio(II) e ligantes tiossemicarbazidas com potencial atividade
antitumoral**

Monografia apresentada ao curso de
Graduação em Bacharelado em Química
Industrial da Universidade Federal de
Uberlândia como requisito para obtenção de
créditos na disciplina Trabalho de Conclusão
de Curso (GQB056).

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Carolina Gonçalves
Oliveira

LUCAS BONELLI SILVA

**Síntese e caracterização de complexos dinucleares de platina(II),
paládio(II) e ligantes tiossemicarbazidas com potencial atividade
antitumoral**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Química Industrial, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, como exigência para a obtenção do título de Bacharel em Química Industrial.

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Carolina Gonçalves Oliveira,
UFU/MG

Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz,
UFU/MG

Dr. Rafael Aparecido Carvalho Souza

Uberlândia, 17 de agosto de 2022

*Dedico esse trabalho à minha mãe, Ana
Lúcia, ao meu pai, José Claudio, e ao meu
irmão, Matheus, por todo amor e pelo apoio
incondicional nos momentos mais difíceis de
minha vida.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me guiar, me dar forças para encarar as adversidades durante a vida e enxergar que mesmo nos momentos difíceis é possível encontrar felicidade.

Aos meus pais Ana Lúcia e José Claudio, por todo amor, carinho, companheirismo, por me ensinarem a ter resiliência nos momentos mais difíceis e por serem os grandes alicerces de minha vida.

Ao meu irmão Matheus, por ser um ponto de luz na minha vida, trazendo alegria sempre que foi possível.

Aos meus avós Ana, Aylton, Odeete e Antônio (*in memorium*), por toda a educação, amor e incentivo que sempre me deram.

À prof^a. Dra. Carolina Gonçalves Oliveira, pela oportunidade, pela orientação e por acreditar em mim quando nem eu mesmo acreditava.

Aos amigos que morei junto, principalmente João Luiz Siriani, David Oliveira e Guilherme Pinto, pela amizade e por me ensinarem sobre o valor da liberdade.

Aos meus amigos de graduação Gabriel Martins e Raul Marques, por acreditar no meu potencial e por não desistirem de mim.

Ao prof. Dr. Fillipe Vieira Rocha, do DQ da UFSCar, por realizar os testes de viabilidade celular.

Ao prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Neto, do IQ/Unesp da UNESP-Araraquara, pelas colaborações a essa pesquisa.

Ao LAFOT-UFU, por ceder o espaço para realizar meus experimentos no início da minha caminhada científica.

Ao IQ-UFU juntamente com seu corpo docente, por fornecer todo o conhecimento acadêmico que possuo.

RESUMO

Câncer é um conjunto de mais de cem tipos de doenças caracterizados pelo crescimento rápido, descontrolado e desordenado de células anormais dentro do organismo, podendo se espalhar para diversas regiões do corpo ocasionando um processo metastático e que é originário de mutações celulares ou por exposição a agentes carcinogênicos ou a má formação através do processo mitótico celular. Atualmente existem alguns tipos de tratamentos para câncer, como radioterapia, cirurgia e quimioterapia. Dentro da quimioterapia, destaca-se a cisplatina, um metalofármaco frequentemente usado no tratamento das neoplasias. Entretanto, este fármaco apresenta problemas, como solubilidade e efeitos adversos, se tornando interessante a descoberta de novos fármacos para melhorar a atividade celular e diminuir os problemas causados pelo uso da cisplatina. Nesse processo de procura por novos tratamentos para neoplasias, complexos a base de paládio(II) e platina(II) com tiossemicarbazidas, se mostram promissores por possuírem atividade antitumoral já avaliada em literatura e nesse sentido, esse trabalho teve como objetivo a síntese e caracterização de complexos a base de platina(II) e paládio(II) com ligantes tiossemicarbazidas e avaliação de sua viabilidade celular. Para a síntese dos ligantes, partiu-se de isotiocianatos distintos e hidrazina em meio etanólico e depois de sintetizados foram adicionados precursores dos metais e trifenilfosfina para a formação dos complexos. Os compostos sintetizados foram caracterizados por análise elementar, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e do UV-visível, por espectroscopia de ressonância magnética nuclear ^1H e ^{31}P e por difração de raios-X em monocristal. Após a caracterização foi possível confirmar a estrutura dos compostos e então avaliar a viabilidade celular dos complexos sintetizados. Os complexos sintetizados apresentaram, em algumas culturas celulares, atividade antiproliferativa melhor do que a cisplatina, como por exemplo, em células tumorais de ovário resistentes cisplatina. Os ligantes e complexos sintetizados se mostram interessantes pelo potencial de síntese de outros complexos, podendo chegar a estruturas mais promissoras e com atividade biológica ainda melhor.

Palavras chave: Câncer. Complexos. Síntese. Caracterização. Atividade celular.

ABSTRACT

Cancer is a set of more than a hundred types of diseases characterized by the rapid, uncontrolled and disordered growth of abnormal cells in the body, which can be spread to different regions of the organism, causing a metastatic process that originates from cell mutations of exposure to carcinogens agents or bad formation through the cellular mitotic process. Currently, there are some types of treatments for cancer, such as radiotherapy, surgical procedures and chemotherapy. In chemotherapy, cisplatin stands out as a metalodrug often used on the treatment of neoplasms. However, this drug presents problems, such as solubility and several adverse effects, making the discover of new drugs to improve cell activity and reduce the problems caused by the use of cisplatin interesting. In the process of searching for new treatments for neoplasms, palladium(II) and thiosemicarbazides-based complexes in addition to new platinum(II) complexes, have been shown promised for having antitumor activity already evaluated in the literature and because of it, this work aimed to objective the synthesis and characterization of complexes based on platinum(II) and palladium(II) with thiosemicarbazides ligands and evaluation of their cellular viability. For the synthesis of ligands, different isothiocyanates and hydrazine were used in ethanolic atmosphere and after the synthesis, precursors pf the metals and triphenylphosphine were added to form the complexes. The synthesized compounds were characterized by elemental analisys, infrared and UV-visible absorption spectroscopy, ^1H and ^{31}P nuclear magnetic resonance spectroscopy and single crystal X-ray diffraction. After characterization, it was possible to confirm the structure of the compounds and then evaluate the cell viability of the synthetized complexes, which despite showing some promising results was not enough to carry out other microbiological tests. The synthesized complexes showed, in some cell cultures, antiproliferative activity better than cisplatin, for example, in cisplatin resistant ovarian tumor cells. The ligands and complexes synthesized are interesting for their potential of synthesis of other complexes, being able to reach more promising structures with biological activity even better.

Keywords: Cancer. Complexes. Synthesis. Characterization. Biological activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Surgimento do câncer.	14
Figura 2. Processo de formação do tumor.	15
Figura 3. Formação de metástase no organismo.	16
Figura 4. Estrutura da cisplatina.	19
Figura 5. Métodos de entrada da cisplatina na célula.	19
Figura 6. Interação da cisplatina com o DNA.	20
Figura 7. Mecanismo de ação da cisplatina.	20
Figura 8. Estruturas de fármacos de platina (1- cisplatina, 2- carboplatina, 3- nedaplatina, 4- lobaplatina, 5- oxaliplatina, 6- picoplatina, 7- miboplatina, 8- enloplatina).	21
Figura 9. Estrutura geral de uma base de Schiff.	23
Figura 10. Estrutura geral de tiossemicarbazidas.	23
Figura 11. Estrutura geral dos ligantes sintetizados.	25
Figura 12. Estrutura geral dos complexos de platina(II) e paládio(II) sintetizados.	25
Figura 13. Síntese do ligante H_2L^{Ch}	27
Figura 14. Síntese do ligante H_2L^{Ph}	27
Figura 16. Síntese do complexo PdL^{Ch}	28
Figura 17. Síntese do complexo PdL^{Ph}	28
Figura 18. Síntese do complexo PtL^{Ch}	29
Figura 19. Síntese do complexo PtL^{Ph}	29
Figura 20. Espectro de FTIR-ATR do ligante H_2L^{Ch}	34
Figura 21. Espectro de FTIR-ATR do ligante H_2L^{Ph}	35
Figura 22. Espectro de FTIR-ATR do complexo PdL^{Ch}	36
Figura 23. Espectro de FTIR-ATR do complexo PdL^{Ph}	37
Figura 24. Espectro de FTIR-ATR do complexo PtL^{Ch}	39
Figura 25. Espectro de FTIR-ATR do complexo PtL^{Ph}	40
Figura 26. Espectro de absorção na região UV-vis do ligante H_2L^{Ch} em diclorometano com concentração $1,59 \times 10^{-4} M$	41
Figura 27. Espectro de absorção na região UV-vis do ligante H_2L^{Ph} em diclorometano com concentração $1,59 \times 10^{-4} M$	42

Figura 28. Espectro de absorção na região UV-vis do complexo PdL ^{Ch} em diclorometano com concentração 1,11x10 ⁻⁵ M.	43
Figura 29. Espectro de absorção na região UV-vis do complexo PdL ^{Ph} em diclorometano com concentração 1,13x10 ⁻⁵ M.	44
Figura 30. Espectros de absorção na região UV-Visível para o complexo PdL ^{Ph} (---) e ligante livre H ₂ L ^{Ph} (---) em diclorometano. Concentração 10 μM.	45
Figura 31. Espectro de RMN ¹ H do ligante H ₂ L ^{Ch} em DMSO-d ₆	46
Figura 32. Espectro de RMN ¹ H do ligante H ₂ L ^{Ph} em DMSO-d ₆	47
Figura 33. Espectro de RMN de ¹ H do complexo PdL ^{Ch} .em CDCl ₃	48
Figura 34. Espectro de RMN ³¹ P do complexo PdL ^{Ch} em CDCl ₃	49
Figura 35. Espectro de RMN ¹ H do complexo PdL ^{Ph} em CDCl ₃	50
Figura 36. Espectro de RMN ³¹ P do complexo PdL ^{Ph} em CDCl ₃	51
Figura 37. Espectro de RMN ¹ H do complexo PtL ¹ em CDCl ₃	52
Figura 38. Espectro de RMN ³¹ P do complexo PtL ^{Ch} em CDCl ₃	53
Figura 39. Espectro de RMN ¹ H do complexo PtL ^{Ph} em CDCl ₃	54
Figura 40. Espectro de RMN ³¹ P do complexo PtL ^{Ph} em CDCl ₃	55
Figura 41. Representação ORTEP-3 do complexo PtL ^{Ch}	56
Figura 42. Representação ORTEP-3 do complexo PdL ^{Ph}	58
Figura 43. Interação intramolecular no complexo PtL ^{Ch}	60
Figura 44. Teste de estabilidade do complexo PdL ^{Ph} em PBS contendo 5% de DMSO.	61
Figura 45. Análise estatística Two-Way ANOVA para a comparação dos valores de viabilidade obtidos para os compostos em relação aos valores da cisplatina.	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Incidência de novos casos de câncer em homens no Brasil em 2020.....	15
Tabela 2. Dados cristalográficos de difração de raios-X para PdL ^{Ph} e PtL ^{Ch}	31
Tabela 3. Dados de análise elementar dos ligantes H ₂ L ^{Ch} e H ₂ L ^{Ph} e dos complexos PdL ^{Ch} e PdL ^{Ph}	33
Tabela 4. Bandas vibracionais de identificação do ligante H ₂ L ^{Ch}	34
Tabela 5. Bandas vibracionais de identificação do ligante H ₂ L ^{Ph}	35
Tabela 6. Bandas vibracionais de identificação do complexo PdL ^{Ch}	36
Tabela 7. Bandas vibracionais de identificação do complexo PdL ^{Ph}	38
Tabela 8. Bandas vibracionais de identificação do complexo PtL ^{Ch}	39
Tabela 9. Bandas vibracionais de identificação do complexo PtL ^{Ph}	40
Tabela 10. Parâmetros encontrados de células unitária do complexo PtL ^{Ch}	56
Tabela 11. Dados de comprimento e ângulos de ligação para o complexo PtL ^{Ch}	57
Tabela 12. Parâmetros encontrados de células unitária do complexo PdL ^{Ph}	58
Tabela 13. Dados de comprimento e ângulo de ligação do complexo PdL ^{Ph}	59
Tabela 14. Valores de viabilidade celular (%) com desvio padrão observados para os compostos na concentração de 3,13 μmol·L ⁻¹	62

LISTA DE ABREVIATURAS

FTIR – Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier

ATR – Reflectância total atenuada

LAFOT-CM – Laboratório de fotoquímica e ciências dos materiais

IQ-UFU – Instituto de química da Universidade Federal de Uberlândia

UV-vis – Região do espectro eletromagnético correspondente à luz ultravioleta e visível

RMN – Ressonância magnética nuclear

ϵ – Absortividade molar

RMN ^1H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ^{31}P – Ressonância magnética nuclear de fósforo

DNA – Ácido desoxirribonucleico

RNA – Ácido ribonucleico

CDDP - Cisplatina

CDCl_3 – Clorofórmio Deuterado

$\text{DMSO-}d_6$ – Dimetilssulfóxido deuterado

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 CÂNCER	14
1.2 PLATINA	18
1.3 PALÁDIO	22
1.4 TIOSSEMICARBAZIDAS	23
2. JUSTIFICATIVA	24
3. OBJETIVOS	26
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
4. METODOLOGIA	26
4.1 SÍNTESE DOS LIGANTES H_2L^{CH} E H_2L^{PH}	26
4.2 SÍNTESE DOS COMPLEXOS PDL^{CH}, PDL^{PH}, PTL^{CH} E PTL^{PH}	27
4.3 CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES E DOS COMPLEXOS SINTETIZADOS	30
4.4 ANÁLISE DE ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA	32
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	32
5.1 ANÁLISE ELEMENTAR	32
5.2 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO POR REFLECTÂNCIA TOTAL ATENUADA (FTIR-ATR)	33
5.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VISÍVEL (UV-VIS) 41	
5.4 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE 1H E ^{31}P 45	
5.5 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X POR MONOCRISTAL	55
5.6 ANÁLISE DE ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA	60

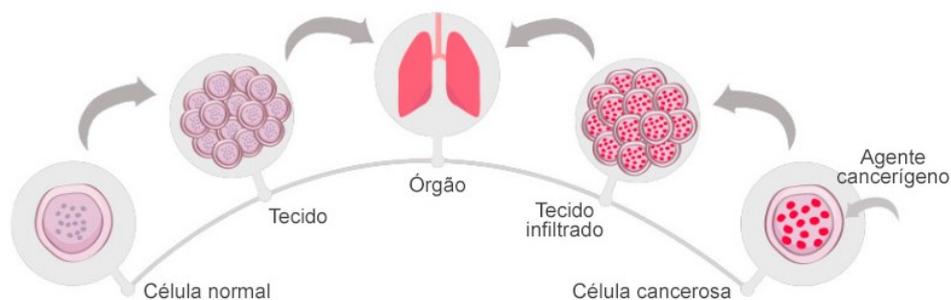
6. CONCLUSÃO	63
7. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	63
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

1. INTRODUÇÃO

1.1 Câncer

Câncer ou neoplasia são termos utilizados para um tipo de enfermidade que abrange mais de 100 tipos de doenças malignas caracterizadas pelo crescimento rápido descontrolado e desordenado de células anormais e que invadem tecidos e órgãos (Figura 1) (INCA, 2018; Brandão et. al., 2010.; Ackermann et. al., 2019). É uma doença agressiva e que aumenta a incidência a cada ano devido a vários fatores como observado através dos dados do Instituto Nacional do Câncer mostrados na Tabela 1. Para diferenciar os tipos de câncer existentes é necessário levar algumas características em consideração, como por exemplo, a velocidade de multiplicação celular, a capacidade de se espalhar para tecidos adjacentes ou outras partes do corpo e a origem dessas células, que recebem nomes diferentes de acordo com seu início, podendo ser carcinomas se tiverem origem em tecidos epiteliais, como pele e mucosa, ou sarcomas, se tiverem origem em tecidos conjuntivos, como ossos, músculos ou cartilagem (INCA, 2018).

Figura 1. Surgimento do câncer.



Fonte: Imagem disponível em < <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>.

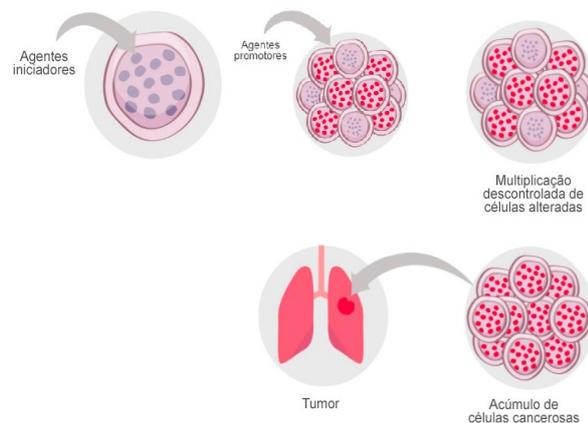
Células animais são constituídas basicamente por três partes: a membrana celular, que é responsável por proteção e estruturação celular; o citoplasma, que é responsável pela realização de reações metabólicas, como por exemplo, síntese proteica; o núcleo, que é responsável pelo armazenamento de todos o material genético das células. Esse material genético é responsável por guardar e fornecer instruções para organização das estruturas, formas e atividades das células no organismo (INCA, 2018).

Tabela 1. Incidência de novos casos de câncer em homens no Brasil em 2020.

Incidência Primária	Número de casos novos	%
Próstata	65.840	29,2
Cólon e reto	20.540	9,1
Bexiga	7.590	3,4
Esôfago	8.690	3,9
Todas as neoplasias	309.750	100

Fonte: Tabela original disponível em < <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>.

O câncer surge a partir de uma mutação genética na célula, que pode ocorrer no processo mitótico celular ou por exposição a agentes carcinogênicos, gerando essa alteração no DNA, e faz com que essa célula realize a sua função de maneira errada (Figura 2). Essas células geneticamente alteradas podem se multiplicar de maneira descontrolada, desordenada, com a capacidade de formar vasos sanguíneos para nutrir e manter a atividade de crescimento desenfreado e seu excesso pode invadir progressivamente todo o organismo, levando o corpo a adoecer por completo (INCA, 2018) Esse crescimento agressivo se inicia em uma região específica do corpo humano, porém essas células podem se espalhar para outras regiões, gerando um processo conhecido como metástase (Figura 3) (INCA, 2018; Ackermann et. al., 2019).

Figura 2. Processo de formação do tumor.

Fonte: Imagem original disponível em < <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>>.

Figura 3. Formação de metástase no organismo.



Fonte: Imagem disponível em < <https://www.inca.gov.br/como-se-comportam-celulas-cancerosas>>.

Geralmente as células cancerosas são menos especializadas em suas funções do que as células normais e conforme esses corpos vão substituindo os corpos saudáveis os tecidos começam a perder suas funções de origem, como por exemplo, a invasão dos pulmões por células cancerígenas gera alterações respiratórias (INCA, 2018). O processo de formação do câncer é denominado carcinogênese ou oncogênese e, geralmente, ocorre lentamente, podendo levar anos para que a célula mutante se prolifere e dê origem a um tumor visível (INCA, 2018).

A carcinogênese ocorre pela exposição a agentes cancerígenos em uma dada frequência e em dado período e esse processo ocorre ao longo de três estágios: o estágio de iniciação, o estágio de promoção e o estágio de progressão (INCA, 2018). No estágio de iniciação, os genes sofrem modificações e a célula se altera para o início do estágio de promoção, entretanto ainda não é possível detectar clinicamente o tumor. No estágio de promoção, as células geneticamente alteradas são transformadas em células malignas de forma lenta e gradual, e para que ocorra essa transformação é necessária uma exposição longa e contínua a agentes cancerígenos. A suspensão desses agentes promotores pode interromper o processo de formação da neoplasia. Por fim, o estágio de progressão se caracteriza pela multiplicação descontrolada e irreversível das células mutantes gerando o câncer e surgindo as primeiras manifestações clínicas da doença. (INCA, 2018)

A incidência de neoplasias em pessoas ocorre em sua maioria por fatores externos, relacionados ao meio ambiente, como por exemplo exposição a poluição ou radiação solar excessiva, e ao consumo de medicamentos e alimentos. Entretanto o câncer pode ser gerado por fatores internos, que estão relacionados à capacidade do próprio organismo de se defender

de ações externas, como por exemplo, presença de hormônios, condições imunológicas e mutações genéticas e em casos mais raros, o câncer pode surgir por fatores exclusivamente hereditários ou étnicos (INCA, 2018).

O processo de envelhecimento natural do ser humano também deve ser levado em conta no processo de formação cancerígena, pois a própria mudança do corpo associado ao longo tempo de exposição a fatores externos torna os seres humanos mais vulneráveis a formação de tumores malignos, explicando assim a frequência de incidência de câncer nesse estágio da vida humana. (INCA, 2018) Apesar de ser uma doença de invasiva, de difícil diagnóstico e que pode levar ao óbito, existem alguns tratamentos que podem amenizar as manifestações clínicas e até eliminar o tumor do corpo humano, como por exemplo, cirurgia, transplante de medula óssea, radioterapia e quimioterapia, sendo que, em muitos casos, é necessário a combinação dessas modalidades para realizar o tratamento do paciente. (INCA, 2018)

A quimioterapia é um tratamento em que se utilizam medicamentos, que se misturam com o sangue e são levados para o corpo todo, destruindo as células mutantes que estão compondo o tumor e impedindo que elas se espalhem e geralmente são aplicados por via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intratecal e tópica, entretanto, por se espalhar pelo corpo todo, são relatados na literatura uma série de efeitos adversos provenientes do tratamento quimioterápico, como por exemplo, diarreia, náuseas, vômitos, alopecia e maior susceptibilidade à infecções, sendo necessário a busca por medicamentos com efeitos antitumorais mais efetivos e mais seletivos (INCA, 2018; Brandão et. al., 2010).

O químico alemão Paul Ehrlich, em meados de 1900 foi o responsável por cunhar o termo quimioterapia, além disso foi um dos primeiros a começar a desenvolver drogas para o tratamento de doenças infecciosas, foi o primeiro a documentar sobre a efetividade de utilizar modelos animais para o teste de químicos como medicamentos e também estudou sobre agentes alquilantes para o tratamento de câncer, apesar de não obter sucesso. (Jahromi et. al., 2016; DeVita e Chu, 2008)

Atualmente, a quimioterapia é o tipo de tratamento que possui a maior taxa de cura e a que mais aumenta a sobrevida de pacientes portadores de câncer, utilizando agentes químicos que interferem no processo mitótico e eliminam células tumorais do organismo e apesar disso, é relatado o desenvolvimento de resistência à múltiplas drogas, em que células cancerígenas sofreram diversas alterações bioquímicas, como por exemplo, a superexpressão de enzimas relacionadas a glutathione, dificultando ainda mais o desenvolvimento de medicamentos antineoplásicos (Andrade et. al., 2007; Siddiqui et. al., 2019).

A quimioterapia pode ser dividida em neoadjuvante, que tem a finalidade de reduzir o tumor antes de um processo cirúrgico, e adjuvante, que tem a finalidade de impedir o processo de metástase após ser realizada uma intervenção cirúrgica. É possível combinar mais de um desses agentes citotóxicos para obter uma melhor resposta ao tratamento quimioterápico devido ao efeito aditivo que é obtido, a potencialização do efeito terapêutico de uma droga com o uso de outra, ao retardo de resistência tumoral, utilização de doses menores e consequentemente diminuição de efeitos tóxicos e colaterais (Andrade et.al., 2007).

Os quimioterápicos podem ser divididos em agentes antimetabólitos, agentes múltiplos e agentes alquilantes. Os agentes antimetabólitos atuam sobre as células em fase de síntese do DNA, pois se incorporam a célula e bloqueiam a produção de enzimas essenciais ou se interpõem entre as cadeias de DNA e RNA, impedindo a reprodução celular, como por exemplo, a vimblastina. Os agentes múltiplos possuem mecanismos de ação variados, como por exemplo a asparaginase. Os agentes alquilantes causam alterações nas cadeias de DNA, impedindo a replicação, como por exemplo, a cisplatina um fármaco que tem como centro metálico o íon platina e, hoje em dia, está entre os principais fármacos a base de platina administrados para tratamentos quimioterápicos de câncer (Andrade et.al., 2007).

1.2 Platina

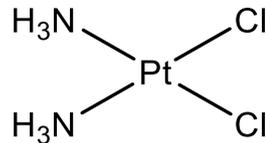
A platina é um metal cinza esbranquiçado do grupo 10 da tabela periódica, inerte quando em seu estado metálico e seus estados de oxidação mais comuns são +2 e +4, onde possui respectivamente as geometrias quadrada e octaédrica, ocorre em pequenas quantidades associado a cobre e níquel em minérios, geralmente é utilizado na indústria de joias, de catalisadores e na produção de fármacos, faz parte do grupo da platina junto com paládio, rutênio, ósmio, ródio e irídio e, junto com o cobalto, é o metal que possui o maior número de complexos formados já documentado (Lee, 1999).

Compostos a base de platina estão sendo amplamente utilizados para o desenvolvimento de quimioterápicos no tratamento de neoplasias, sendo seu precursor a cisplatina (Figura 4). A cisplatina foi sintetizada pela primeira vez em 1844 pelo químico italiano Michele Peyrone, sendo chamada de cloreto de Peyrone, entretanto só em 1965 o químico americano Barnett Rosenberg, por acidente, descobriu o potencial antiproliferativo da cisplatina (Czarnomysy et. al., 2021).

Rosenberg, realizando experimentos com eletrodos de platina, quando estudava os efeitos da corrente alternada de baixa voltagem no crescimento da bactéria *Escherichia coli*,

observou a inibição da proliferação celular próximo aos eletrodos de platina, que havia reagido com o cloreto de amônio presente no meio reacional gerando *in situ* a cisplatina (Czarnomysy et. al., 2021).

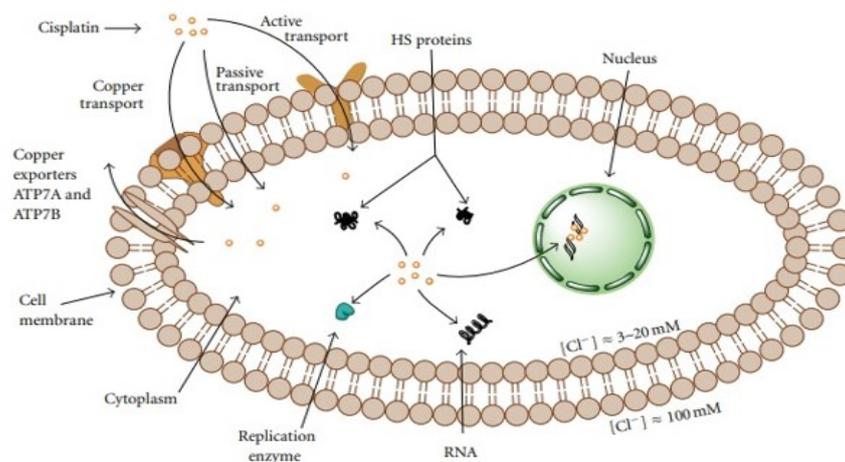
Figura 4. Estrutura da cisplatina.



Fonte: O autor.

Rosenberg e colaboradores, realizaram testes com a cisplatina em ratos com leucemia e sarcomas e observaram a inibição do crescimento das células tumorais. Como consequência, o composto foi submetido a testes clínicos em 1971 e utilizado oficialmente em 1978 para o tratamento de câncer de ovário e testículo (Czarnomysy et. al., 2021). A cisplatina é administrada de forma intravenosa ao organismo, onde percorre a extensão do corpo para atingir as células tumorais e ao entrar em contato com a célula é transportado para seu interior através de transporte passivo ou transporte ativo utilizando os transportadores de cobre presente na membrana celular (Figura 5) (Neves et. al., 2011).

Figura 5. Métodos de entrada da cisplatina na célula.

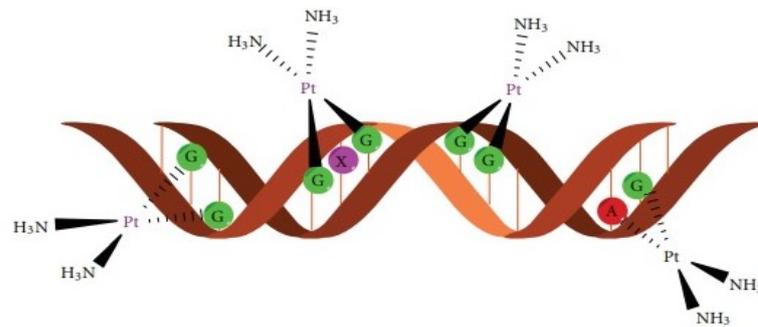


Fonte: Santiago et al. (2012).

Dentro da célula, devido à baixa concentração de íons cloreto, a cisplatina sofre o processo de hidrólise e, em sua forma hidrolisada, pode se ligar as bases nitrogenadas purina

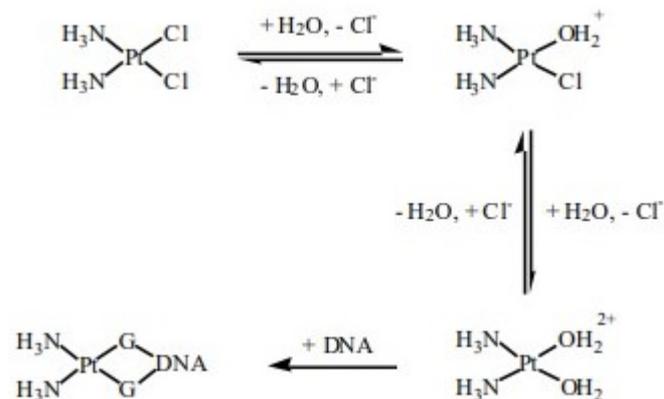
(guanina e adenina) localizadas no DNA (Figura 6-7), realizando uma ligação cruzada 1,2-intrafitá com duas bases adjacentes, provocando distorções na dupla hélice do DNA e consequentemente o desenovelamento e torção da sua estrutura, levando a célula ao processo de apoptose celular (Neves et. al., 2011).

Figura 6. Interação da cisplatina com o DNA.



Fonte: Santiago et al. (2012).

Figura 7. Mecanismo de ação da cisplatina.



Fonte: Santiago et al. (2012).

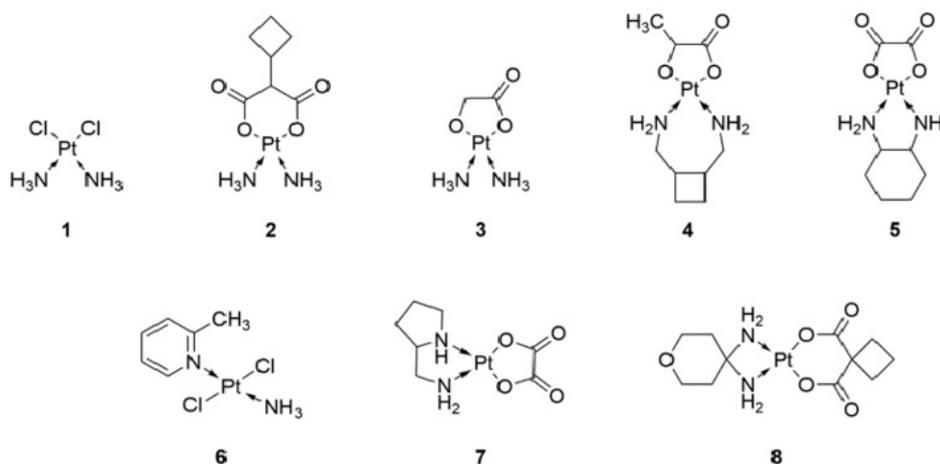
A cisplatina revolucionou as áreas da oncologia e da quimioterapia devido ao seu uso amplo e versátil e virou o principal medicamento para o tratamento quimioterápico de tumores, entretanto é um composto que apresenta alguns problemas, como por exemplo, a baixa solubilidade em água, efeitos adversos, como cardiotoxicidade, nefrotoxicidade, ototoxicidade, hepatotoxicidade, neurotoxicidade e toxicidade gastrointestinal. (Czarnomysy et. al., 2021; Madhulaxmi et. al., 2017; Cepeda et. al., 2007)

Apesar do DNA ser o maior alvo da cisplatina, apenas 10% da concentração da cisplatina é encontrada junto ao DNA, enquanto o restante encontra-se ligado a peptídeos

contendo grupos tiol, proteínas e enzimas, explicando assim a alta toxicidade e além disso também existem estudos documentados que mostram o desenvolvimento de resistência ao medicamento por parte de células tumorais, como por exemplo, alteração do alvo-molecular, produção de proteínas sequestradoras de cisplatina, indução de bombas de efluxo e regulação de caminhos para a reparação do DNA (Czarnomysy et. al., 2021; Gómez-Ruiz et. al., 2012; Kiss et. al., 2021).

Visando a melhora do medicamento, hoje em dia estudos mostram duas possibilidades para diminuir os efeitos adversos, aumentar a seletividade e alterar os mecanismos de ação para dificultar o desenvolvimento de resistência ao medicamento, sendo essas a substituição dos grupos ligantes, a substituição do metal, ou ambos possibilitando o design de um novo fármaco (Figura 8).

Figura 8. Estruturas de fármacos de platina (1- cisplatina, 2- carboplatina, 3- nedaplatina, 4- lobaplatina, 5- oxaliplatina, 6- picoplatina, 7- miboplatina, 8- enloplatina).



Fonte: Czarnomysy et al. (2021).

Em relação a alteração dos grupos substituintes, a ênfase está em substituir os ligantes *O*-doadores, como por exemplo, grupos carboxilatos, oxalatos e outros, dando origem a vários novos produtos como, por exemplo, a carboplatina e a oxaliplatina, que são compostos mais estáveis do que a cisplatina, resultando assim em uma menor toxicidade (Czarnomysy et. al., 2021). O mecanismo de ação da carboplatina é análogo ao da cisplatina, entretanto a oxaliplatina induz o estresse oxidativo em células tumorais, levando a célula à morte por bloquear a replicação do DNA, porém a oxaliplatina apresenta uma neurotoxicidade significativa (Czarnomysy et. al., 2021). Em relação a substituição do metal, estudos mostram

que complexos metálicos possuem propriedades biológicas e químicas quando ligadas a compostos orgânicos interessantes, sendo assim, uma nova estratégia para desenvolver novos fármacos antitumorais e antimicrobianos. (Siddiqui et. al., 2019)

1.3 Paládio

Entre os metais, o paládio tem se mostrado interessante, pois sua química de coordenação é muito parecida com a da platina, ambos possuem oito elétrons no orbital *d*, possuem relação carga-raio semelhante, apresentam geometria quadrada, são considerados metais moles, apesar de ambos não se limitarem a se ligar com bases moles como fósforo e enxofre, se ligando também a nitrogênio e oxigênio (Sousa, 2016; Ashiq et. al., 2013).

Devido a essas propriedades parecidas, os complexos de paládio também possuem propriedades semelhantes aos seus complexos análogos de platina. (Czarnomysy et. al., 2021). Os complexos de paládio têm sido investigados à décadas e já foram encontradas aplicações em diversas áreas, como por exemplo, catálise homogênea, química supramolecular, na área de química de materiais e na área medicinal como agente antitumoral (Almeida et. al., 2005).

Na área medicinal, o paládio apresenta uma rica variedade estrutural devido à grande reatividade com ligantes orgânicos e inorgânicos, possuindo citações de espécies organopaladadas mono, bi e polinucleares com atividade biológica (Almeida et. al., 2005). Testes toxicológicos com compostos paladados tem se mostrado eficientes, possuindo até 10 vezes menos toxicidade que compostos a base de platina (Czarnomysy et. al., 2021).

Apesar dessa similaridade inquestionável entre o paládio e a platina, os compostos a base de paládio tendem a reagir 10^5 vezes mais rápido do que seus análogos de platina, sendo assim compostos muito mais reativos, se tornando inábeis a alcançar o alvo farmacológico e, portanto, é necessário estabilizar os complexos de paládio através dos ligantes, que devem manter a integridade estrutural do composto tempo o bastante para alcançar o alvo farmacológico (Czarnomysy et. al., 2021; Abu-Surrah et. al., 2008).

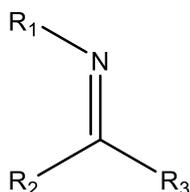
Como o paládio reage com diversas moléculas dentro de um sistema biológico e devido a sua labilidade, o paládio apresenta alta toxicidade ao corpo e devido a essa reatividade elevada, compostos ciclopaladados se tornam interessantes à medida que apresentam maior estabilidade, menor toxicidade e mostrando ser mais eficientes que compostos a base de platina (Serrano, 2009; Caires et. al., 1999; Nadeem et. al., 2010). Como

a atividade biológica de um complexo depende da natureza dos ligantes e do metal de coordenação, recentemente estudos têm como alvo a síntese de complexos com ligantes que possuam atividades biológicas (Nadeem et. al., 2010). Tendo isso em vista, ligantes *N,S*-doadores, como as tiossemicarbazonas, se tornam alvo de interesse no estudo de desenvolvimento de fármacos antitumorais por fornecer maior estabilidade ao paládio (Nadeem et. al., 2010).

1.4 Tiossemicarbazidas

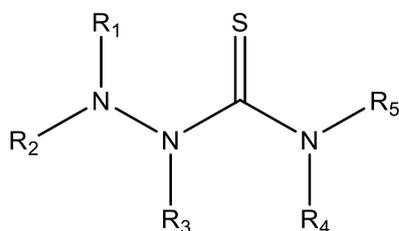
Tiossemicarbazidas (Figura 10) são uma classe de compostos que pertencem a um grupo conhecido como bases de Schiff (Figura 9), que são compostos que exibem várias atividades biológicas, como por exemplo, antifúngica, anticonvulsante, antitumoral e antimicrobiana. (Siddiqui et. al., 2019; Reis, 2012)

Figura 9. Estrutura geral de uma base de Schiff.



Fonte: O autor

Figura 10. Estrutura geral de tiossemicarbazidas.



Fonte: O autor

Em relação a sua atividade antitumoral, é possível perceber um aumento relativo da atividade antitumoral do complexo metálico quando ligado a tiossemicarbazidas por facilitar a entrada do composto dentro da célula, resultando no aumento da atividade antitumoral

(Siddiqui et. al., 2019; Matesanz et. al., 1999). Um dos mecanismos de ação conhecidos das tiossemicarbazidas é a inibição da enzima ribonucleotídeo redutase, que é responsável pela conversão de RNA em DNA gerando lesões de ruptura oxidativa nas cadeias de DNA, impedindo assim a proliferação das células neoplásicas (Siddiqui et. al., 2019; Yousef et. al., 2011).

Yousef e colaboradores realizaram testes com várias tiossemicarbazidas diferentes *in vitro* e *in vivo* em células com carcinoma de Erlich e constataram um aumento significativo na sobrevivência dos animais testados (Yousef et. al., 2011). Outro mecanismo de ação é através da inibição da enzima topoisomerase II, que é encontrada de forma abundante em células cancerígenas e também é uma enzima extremamente necessária para a replicação do DNA (Siddiqui et. al., 2019).

2. JUSTIFICATIVA

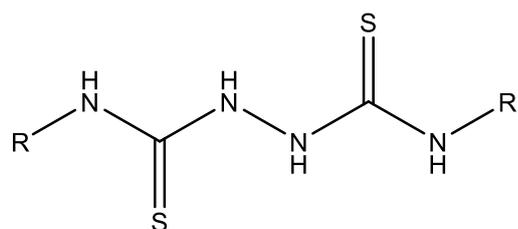
A cisplatina, apesar de ainda se apresentar como uma excelente opção para o tratamento de alguns tipos de tumores, apresenta alta toxicidade ao corpo humano, sendo assim interessante sintetizar novos complexos, sendo eles a base de platina com ligantes diferentes ou a base de outros metais para avaliar se existe um aumento da atividade biológica e uma menor toxicidade em sistemas biológicos.

Como citado anteriormente, o paládio é um metal promissor para substituir a platina por apresentar características parecidas e atividade biológica promissora *in vitro* como reportado anteriormente (Oliveira et. al., 2019), entretanto quando inserido em sistemas biológicos, apresenta uma elevada labilidade impossibilitando-o de atingir o alvo biológico, sendo necessário ligantes que consigam estabilizar o metal a ponto que ele consiga atingir as células tumorais.

Como ligante, as tiossemicarbazidas são interessantes por realizarem ligações estáveis, tanto com o paládio quanto com a platina, por serem ligantes com *N,S*-doadores e ainda foi identificado que essa classe de compostos possuem diversas atividades biológicas, entre elas atividade antitumoral, podendo ter um efeito sinérgico com o metal e aumentar a atividade antitumoral do composto, além de fornecer novos mecanismos de ação, dificultando ainda mais o desenvolvimento de resistência celular. Com base nisso, foram sintetizados dois tipos

de ligantes tiossemicarbazidas (Figura 11) e quatro complexos inéditos (Figura 12), sendo dois deles de paládio e outros dois de platina, com potencial atividade antineoplásica.

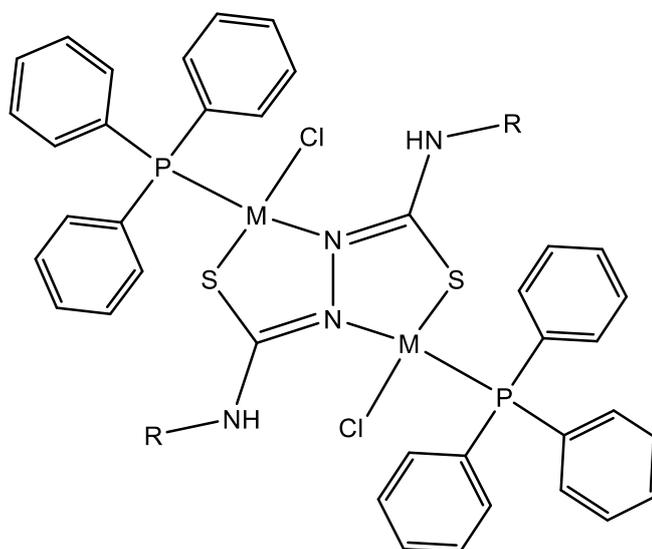
Figura 11. Estrutura geral dos ligantes sintetizados.



R = ciclohexil (Ch) ou fenil (Ph)

Fonte: O autor.

Figura 12. Estrutura geral dos complexos de platina(II) e paládio(II) sintetizados.



R = Ciclohexil (Ch) ou fenil (Ph)

M = Pd^{II} ou Pt^{II}

Fonte: O autor.

3. OBJETIVOS

Sintetizar dois ligantes tiossemicarbazidas e seus respectivos complexos de platina(II) e paládio(II), caracterizar todos os compostos sintetizados e avaliar a atividade antitumoral.

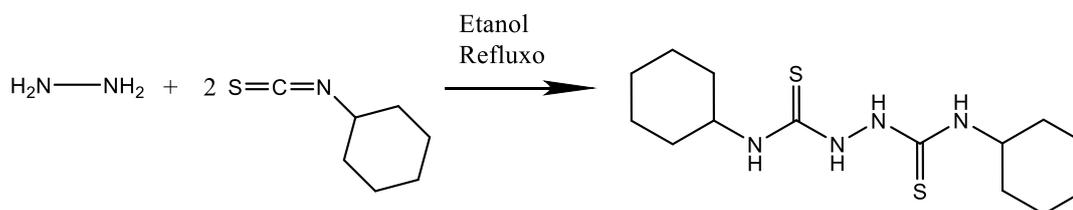
3.1 Objetivos específicos

- Sintetizar dois ligantes tiossemicarbazidas nomeados bisChTSC (H_2L^{Ch}) e bisPhTSC (H_2L^{Ph}) e quatro complexos, sendo dois de platina(II) nomeados $[\{PtCl(PPh_3)(bisChTSC)\}_2]$ (PtL^{Ch}) e $[\{PtCl(PPh_3)(bisPhTSC)\}_2]$ (PtL^{Ph}) e dois de paládio(II) nomeados $[\{PdCl(PPh_3)(bisChTSC)\}_2]$ (PdL^{Ch}) e $[\{PdCl(PPh_3)(bisPhTSC)\}_2]$ (PdL^{Ph}) com os ligantes sintetizados anteriormente;
- Realizar a caracterização dos ligantes e dos complexos através de análise elementar, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e UV-vis, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de 1H e de ^{31}P e difração de raios-X em monocristal;
- Avaliar a estabilidade dos complexos em solução;
- Realizar um estudo preliminar da atividade antitumoral dos complexos sintetizados.

4. METODOLOGIA

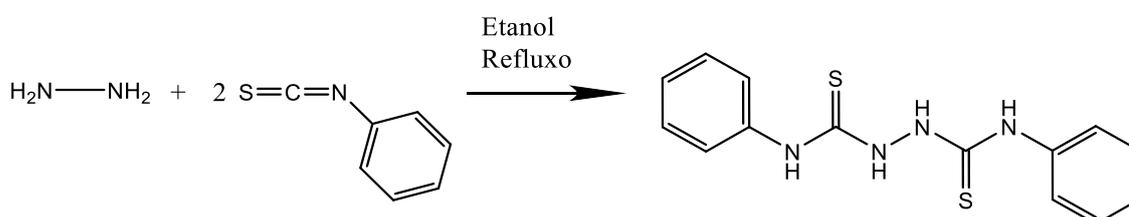
4.1 Síntese dos ligantes H_2L^{Ch} e H_2L^{Ph}

Os ligantes tiossemicarbazidas foram sintetizados partindo-se de 0,5 mmol de hidrazina adicionada à 1 mmol de seus respectivos precursores de isotocinato em meio etanólico, sob refluxo por um período de 24 horas. A Figura 13 representa o esquema da reação para a obtenção do ligante H_2L^{Ch} e a Figura 14 representa o esquema da reação para a obtenção do ligante H_2L^{Ph} .

Figura 13. Síntese do ligante H₂L^{Ch}.

Fonte: O autor.

[H₂L^{Ch}]: Cor: Branco. Rendimento: 55%. Análise elementar calculada para C₁₄H₂₆N₄S₂ (314,51 g/mol): C, 53,47; H, 8,33; N, 17,81. Encontrado: C, 52,98; H, 8,92; N, 17,56%. IV($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3241 ν (N-H), 3000 ν (C-H), 1280 ν (N-C), 787 ν (C=S). Dados de UV-Vis: solução de diclorometano. Concentração: $1,59 \times 10^{-4} \text{M}$ [λ_{\max} (ϵ , Lmol⁻¹cm⁻¹): 257 (5811,1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm) 1,06-1,34 (m, 5H, Ch), 1,65 (d, $J=9,2$ Hz, 2H, Ch), 1,78 (d, $J=8,9$ Hz, 2H, Ch), 4,08 (s, 1H, Ch), 7,34 (s, 1H, NH) 9,16 (s, 1H, NH).

Figura 14. Síntese do ligante H₂L^{Ph}.

Fonte: O autor.

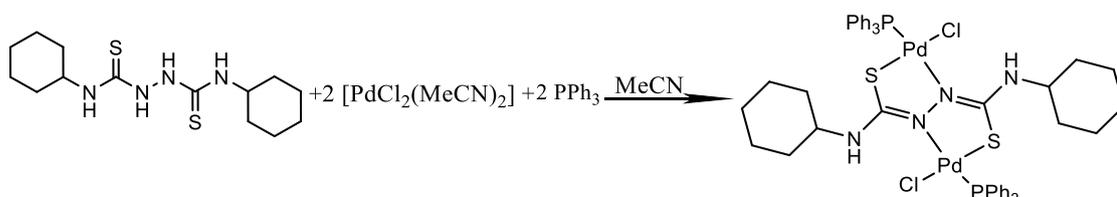
[H₂L^{Ph}]: Cor: Branco. Rendimento: 56%. Análise elementar calculada para C₁₄H₁₄N₄S₂ (302,41 g/mol): C, 55,60; H, 4,67; N, 18,53%. Encontrado: C, 55,44; H, 4,77; N, 18,43%. IV($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3205 ν (N-H), 1580 ν (C=C aromático), 1282 ν (N-C), 747 ν (C=S). Dados de UV-Vis: solução de diclorometano. Concentração: $1,59 \times 10^{-4} \text{M}$ [λ_{\max} (ϵ , Lmol⁻¹cm⁻¹): 270 (4506,2). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm) 7,15 (*t*, 2H, $J=8$ Hz, Ph), 7,33 (*t*, 2H, $J=8$ Hz Ph), 7,54 (*d*, 2H, $J=8$ Hz, Ph), 9,65 (s, 1H, NH), 9,87 (s, 1H, NH).

4.2 Síntese dos complexos PdL^{Ch}, PdL^{Ph}, PtL^{Ch} e PtL^{Ph}

Para a síntese dos complexos PdL^{Ch} e PdL^{Ph} foram utilizados 0,2 mmol do precursor preparado previamente, 0,1 mmol de seus respectivos ligantes e 0,2 mmol de trifetilfosfina

em meio de acetonitrila, sob um sistema de refluxo e agitação por um período de 24 horas. A Figura 16 representa o esquema da reação de síntese do complexo PdL^{Ch} e a Figura 17 representa o esquema da reação de síntese do complexo PdL^{Ph}.

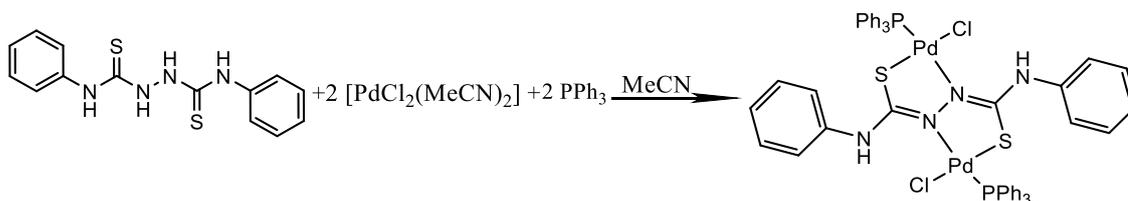
Figura 15. Síntese do complexo PdL^{Ch}.



Fonte: O autor.

[PdL^{Ch}]: Cor: Vermelho. Rendimento: 64%. Análise elementar calculada para C₅₀H₅₄Cl₂N₄P₂Pd₂S₂ (1120,82 g/mol): C, 53,58; H, 4,86; N, 5,00%. Encontrado: C, 50,94; H, 5,01; N, 5,14%. IV($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3237 $\nu(\text{N-H})$, 1574 $\nu(\text{N=C})$, 1094 $\nu(\text{P-C})$, 712 $\nu(\text{C-S})$, 260 $\nu(\text{Pd-Cl})$. Dados de UV-Vis: solução de diclorometano. Concentração: $1,11 \times 10^{-5} \text{M}$ [λ_{\max} (ϵ , Lmol⁻¹cm⁻¹): 328 (22273,8); 502 (697,1). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃, δ , ppm) 1,07 (d, 3H, $J=8,2\text{Hz}$, Ch), 1,16-1,31 (m, 2H, Ch), 1,47 (s, 1H, Ch), 1,65 (d, 2H, $J=6,9\text{Hz}$, Ch), 1,84 (d, 2H, $J=10,7\text{Hz}$, Ch), 2,99-3,14 (m, 1H, Ch), 7,37-7,53 (m, 9H, PPh₃), 7,73 (dd, 6H, $J=11,8\text{Hz}$, 8,4Hz, PPh₃), 8,16 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$, NH). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, δ , ppm) 29,11.

Figura 16. Síntese do complexo PdL^{Ph}.



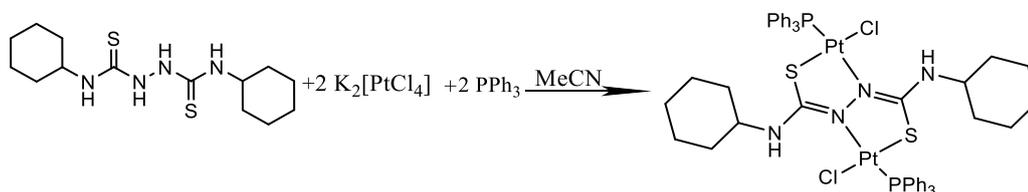
Fonte: O autor.

[PdL^{Ph}]: Cor: Laranja. Rendimento: 62%. Análise elementar calculada para C₅₀H₄₂Cl₂N₄P₂Pd₂S₂ (1108,72 g/mol): C, 54,17; H, 3,82; N, 5,05%. Encontrado: C, 52,81; H, 3,69; N, 5,14%. IV($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3120 $\nu(\text{N-H})$, 1590 $\nu(\text{N=C})$, 1093 $\nu(\text{P-C})$, 688 $\nu(\text{C-S})$, 264 $\nu(\text{Pd-Cl})$. Dados de UV-Vis: solução de diclorometano. Concentração: $1,13 \times 10^{-5} \text{M}$ [λ_{\max} (ϵ , Lmol⁻¹cm⁻¹): 269 (48660,9); 336 (27892,3); 498 (939,0). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃, δ , ppm) 7,00 (t, 1H, $J=7,3\text{Hz}$, Ph), 7,12 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$, Ph), 7,17 (d, 2H, $J=7,5\text{Hz}$, Ph), 7,34-7,43 (m,

6H, PPh₃), 7,43-7,50 (m, 3H, PPh₃), 7,65-7,75 (m, 6H, PPh₃), 10,49 (s, 1H, NH). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, δ, ppm) 29,57.

Para a síntese dos complexos PtL^{Ch} e PtL^{Ph} foram utilizados 0,1 mmol do sal tetracloroplatinato de potássio, 0,05 mmol de seus respectivos ligantes e 0,1 mmol de trifenilfosfina em meio de acetonitrila, sob refluxo por um período de 24 horas. A Figura 18 representa o esquema da reação de síntese do complexo PtL^{Ch} e a Figura 19 representa o esquema da reação de sínteses do complexo PtL^{Ph}.

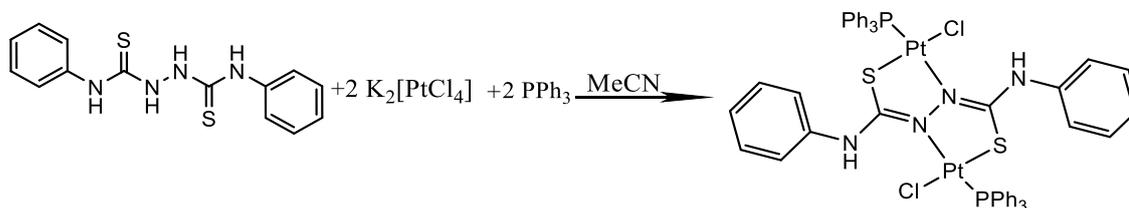
Figura 17. Síntese do complexo PtL^{Ch}.



Fonte: O autor.

[PtL^{Ch}]: Cor: Amarelo. Rendimento: 91,8%. Análise elementar calculada para C₅₀H₅₄Cl₂N₄P₂Pt₂S₂ (1298,15 g/mol): C, 46,26; H, 4,19; N, 4,32%. Encontrado: C, 47,70; H, 3,77; N, 3,80%. IV(v_{max}/cm⁻¹): 3233 ν(N-H), 1554 ν(N=C), 1094 ν(P-C), 690 ν(C-S), 290 ν(Pt-Cl). Dados de UV-Vis: solução de diclorometano. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ1,27 (s, 2H, Ch), 2,02 (s, 1H, Ch), 7,37-7,46 (m, 15H, Ch-PPh₃), 7,69-7,80 (m, 10H, PPh₃-NH). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, δ, ppm) 20,15 (*J*(¹⁹⁵Pt-³¹P) = 1301 Hz).

Figura 18. Síntese do complexo PtL^{Ph}.



Fonte: O autor.

[PtL^{Ph}]: Cor: Amarelo. Rendimento: 71%. Análise elementar calculada para C₅₀H₄₂Cl₂N₄P₂Pt₂S₂ (1286,05 g/mol): C, 46,70; H, 3,29; N, 4,36%. Encontrado: C, 33,15; H, 2,42; N, 4,18%. IV(v_{max}/cm⁻¹): 3233 ν(N-H), 1533 ν(N=C), 1094 ν(P-C), 692 ν(C-S), 294 ν(Pt-Cl). Dados de UV-Vis: solução de diclorometano. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)

δ 7,01-7,09 (m, 1H, Ph), 7,11-7,22 (m, 4H, Ph), 7,34-7,46 (m, 9H, PPh₃), 7,65-7,75 (m, 6H, PPh₃), 10,34 (s, 1H, NH). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, δ , ppm) 6,99 ($J(^{195}\text{Pt}-^{31}\text{P}) = 1792$ Hz).

4.3 Caracterização dos ligantes e dos complexos sintetizados

Os espectros vibracionais dos ligantes foram obtidos utilizando um espectrofotômetro FTIR da Perkin Elmer pertencente ao laboratório de pesquisa LAFOT-CM, onde a análise das amostras foi realizada a partir de ATR. Os espectros de RMN foram obtidos utilizando um espectrofotômetro Ascend 400 Avance III HD pertencente ao laboratório Multiusuário do IQ-UFU, operando à 400 MHz para ¹H e à 200 MHz para ³¹P. Os espectros de absorção na região de UV-Vis foram obtidos utilizando um espectrofotômetro UV-2501 PC-Shimadzu pertencente ao LAFOT-CM e os ligantes foram analisados em cubetas de quartzo de caminho óptico de 1 cm e dissolvidos em diclorometano. Os dados de análise elementar foram obtidos utilizando um analisador CHN Perkin Elmer Precisely – Series II CHNS/O Analyzer 2400 pertencente ao laboratório Multiusuário do IQ-UFU. Cristais adequados para medida de raios-X foram obtidos para os complexos PdL^{Ph} e PtL^{Ch}, que foram analisados em mistura de clorofórmio e metanol (1:1). A coleta de dados foi realizada a 296 K por aplicação de radiação Mo-K α ($\lambda = 71,073$ pm) utilizando um difractômetro Bruker Kappa APEX II. O método multi-scan foi aplicado para correção de absorção. As estruturas foram resolvidas com o software SHELXS97 usando métodos diretos, e todos os átomos que não fossem hidrogênio foram refinados com parâmetros de deslocamento anisotrópicos em SHELXL2014. Os átomos de hidrogênio foram refinados com fatores de deslocamento térmicos isotrópicos individuais fixos, utilizando o método “Riding model” do programa SHELXL2014 (Sheldrick, 2014). Os dados de refinamento estão dispostos na Tabela 2.

Tabela 2. Dados cristalográficos de difração de raios-X para PdL^{Ph} e PtL^{Ch}.

Parâmetros	PdL ^{Ph}	PtL ^{Ch}
Fórmula empírica	C ₅₀ H ₄₂ Cl ₂ N ₄ P ₂ Pd ₂ S ₂	C ₅₀ H ₅₄ Cl ₂ N ₄ P ₂ Pt ₂ S ₂
Massa molecular	1108,72	1296,137
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
a (Å)	12,5365(12)	12,4621(11)
b (Å)	10,9676(11)	11,0972(8)
c (Å)	17,9293(18)	17,7212(12)
α (°)	90	90
β (°)	96,945(3)	96,360(7)
γ (°)	90	90
Volume (Å³)	2447,1(4)	2435,6(3)
Z	4	2
Densidade (Mg/m³)	1,521	1,767
Coefficiente de absorção (mm⁻¹)	1,034	6,036
Alcance de θ para a coleta de dados (°)	1,880 à 26,408	2,64 à 26
Alcance dos índices	-10 ≤ h ≤ 15, -13 ≤ k ≤ 13, -22 ≤ l ≤ 22	-18 ≤ h ≤ 15, -13 ≤ k ≤ 16, -27 ≤ l ≤ 26
Reflexões coletadas	33293	15326
Reflexões independentes/R_{int}	5011/0,0313	4392/0,0864
Dados/restrições/parâmetros	5011/0/280	4392/36/305
Correção de absorção	<i>Multi-scan</i>	<i>Multi-scan</i>
Índices R finais [I > 2σ(I)]	R ₁ =0,0319 wR ₂ =0,0745	R ₁ =0,0475 wR ₂ =0,1144
Índices R (dados completos)	R ₁ =0,0446 wR ₂ =0,0862	R ₁ =0,0666 wR ₂ =0,1376
GOF em F²	1,114	1,022

Fonte: Dados de pesquisa.

4.4 Análise de atividade antiproliferativa

As análises da atividade antiproliferativa foram realizadas com o auxílio dos professores Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto do IQ/Unesp da Unesp de Araraquara e o Dr. Fillipe Vieira Rocha do DQ da UFscar. Os ensaios de citotoxicidade foram realizados utilizando as seguintes linhagens celulares humanas: A2780cis (tumoral de ovário com resistência a cisplatina), A549 (tumoral de pulmão), MRC5 (não tumoral de pulmão de origem fetal) e SK-BR-3 (tumoral de mama). As linhagens celulares A2780cis e SK-BR-3 foram cultivadas em meio RPMI-1640 e as demais linhagens em meio DMEM, ambos meios de cultura foram suplementados com 10% (v v⁻¹) de FBS (soro fetal bovino). O cultivo foi realizado dentro de garrafas de plástico armazenadas em estufa a 37 °C com atmosfera de 5% de CO₂.

A contagem das células foi realizada utilizando o contador automático TC20 (Bio Rad) com auxílio do corante Azul de Tripiano. Após a contagem da suspensão, foram adicionadas às placas de 96 poços alíquotas com 150 µL contendo 1,5x10⁴ células. As placas foram mantidas por 24 h em incubadora e em seguida foram adicionados a cada poço 0,75 µL de uma solução de DMSO contendo os compostos de interesse. As concentrações finais dos compostos nos poços foram de 0,78; 1,56; 3,13; 6,25; 12,50; 25,00; 50,00; 100,00 µmol L⁻¹. Em seguida, as placas foram incubadas novamente por mais 48 h com atmosfera de 5% de CO₂.

Após a incubação das microplacas foram adicionados a cada poço 50 µL de uma solução de MTT (3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)2,5-Difenil Brometo de Tetrazolio) (1 mg mL⁻¹) e incubada novamente na estufa por 4h. Por fim, retirou-se a solução de cada poço e adicionou-se 100 µL de Álcool Isopropílico com 10% de DMSO, em seguida foram realizadas as medidas de absorvância com o leitor de microplacas híbrido da BioTek modelo EPOCH. Os dados obtidos foram tratados utilizando Excel 360 e GraphPadPrism 8.0.2.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Análise elementar

Análise elementar é um procedimento experimental que tem por objetivo determinar qualitativamente e quantitativamente a fórmula molecular de uma substância e sua massa

molecular através de números relativos de cada elemento presente na amostra (Pavia et. al., 2010). Nesse trabalho, esse procedimento foi realizado com a finalidade de comparar o valor teórico de uma fórmula molecular previamente estabelecida com os valores experimentais obtidos para observar se a fórmula molecular pré-estabelecida é condizente com os valores encontrados na realização do experimento. Os valores obtidos para os experimentos de análise elementar dos ligantes H_2L^{Ch} , H_2L^{Ph} e dos complexos PdL^{Ch} , PdL^{Ph} estão demonstrados na Tabela 3 abaixo:

Tabela 3. Dados de análise elementar dos ligantes H_2L^{Ch} e H_2L^{Ph} e dos complexos PdL^{Ch} e PdL^{Ph} .

Composto	$C_{teo}(\%)$	$C_{exp}(\%)$	$H_{teo}(\%)$	$H_{exp}(\%)$	$N_{teo}(\%)$	$N_{exp}(\%)$
H_2L^{Ch}	53,46	52,98	8,33	8,92	17,81	17,56
H_2L^{Ph}	55,60	55,44	4,67	4,77	18,53	18,43
PdL^{Ch}	53,58	50,94	4,86	5,01	5,00	5,14
PdL^{Ph}	54,17	52,81	3,82	3,69	5,05	5,14

Fonte: Dados de pesquisa.

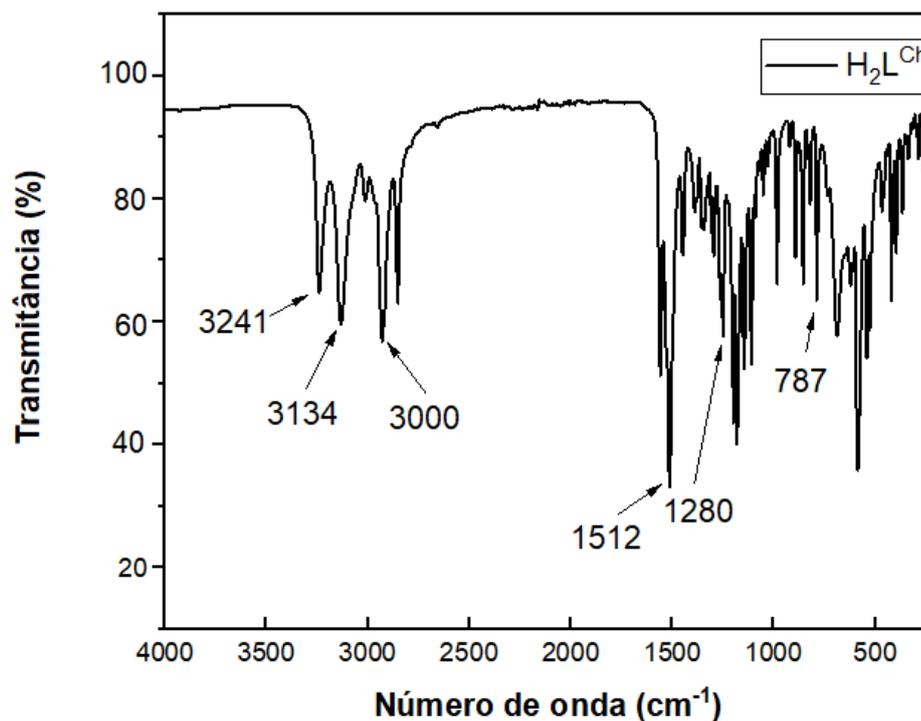
Verificando os valores experimentais obtidos e comparando-os com os valores teóricos esperados é possível observar que estão próximos dentro de uma margem de erro de até 5%, com exceção do resultado experimental de hidrogênio do ligante H_2L^{Ch} . Entretanto ainda é possível afirmar que as fórmulas empíricas propostas são condizentes com as obtidas.

5.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho por reflectância total atenuada (FTIR-ATR)

Praticamente todos os compostos absorvem frequências de radiação eletromagnética na região do infravermelho, que é responsável pelas transições de energia vibracionais dos átomos, e como cada tipo de ligação absorve um único tipo de frequência esse procedimento experimental tem como objetivo fornecer informações estruturais da molécula analisada (Pavia et. al., 2010; Silverstein et. al., 2006). Nesse trabalho, esse experimento teve a finalidade de verificar se as bandas vibracionais obtidas nos espectros são condizentes com as bandas esperadas das estruturas propostas dos compostos sintetizados.

Os espectros na região do infravermelho obtidos para os ligantes H_2L^{Ch} e H_2L^{Ph} e os complexos PdL^{Ch} , PdL^{Ph} , PtL^{Ch} e PtL^{Ph} estão mostrados nas Figuras 20-25, assim como as bandas vibracionais estão sinalizadas nas Tabelas 4-8.

Figura 19. Espectro de FTIR-ATR do ligante H_2L^{Ch} .



Fonte: Dados de pesquisa.

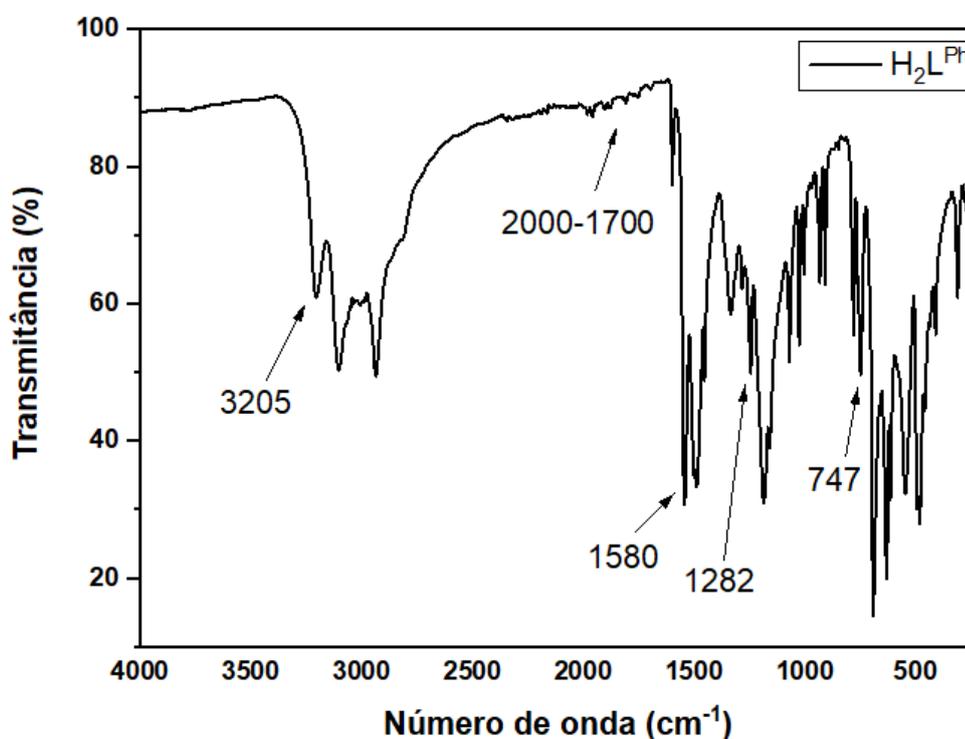
Tabela 4. Bandas vibracionais de identificação do ligante H_2L^{Ch} .

Ligante H_2L^{Ch}	
Banda vibracional	Número de Onda (cm^{-1})
$\nu(N-C)$	1280
$\nu(N-H)$	3134
$\nu(N-H)$	3241
$\nu(C-C)$	1512
$\nu(C=S)$	787
$\nu(C-H)$	3000

Fonte: Dados de pesquisa.

Analisando a Figura 20 observa-se bandas característica para identificar a formação do ligante H_2L^{Ch} , como por exemplo, em 3241 cm^{-1} e em 3134 cm^{-1} é possível observar estiramento de ligação $\nu(N-H)$. Na região de 3000 cm^{-1} é possível observar estiramento de ligação $\nu(C-H)$, em 1280 cm^{-1} é possível observar o estiramento de ligação $\nu(N-C)$, em 1512 cm^{-1} é possível observar o estiramento de ligação $\nu(C-C)$ e por fim em 787 cm^{-1} é possível observar o estiramento de ligação $\nu(C=S)$. Sendo ainda notório a presença de um grupo ciclohexil na estrutura do ligante confirmando o sucesso da síntese (Pavia et. al., 2010; Silverstein et. al., 2006).

Figura 20. Espectro de FTIR-ATR do ligante H_2L^{Ph} .



Fonte: Dados de pesquisa.

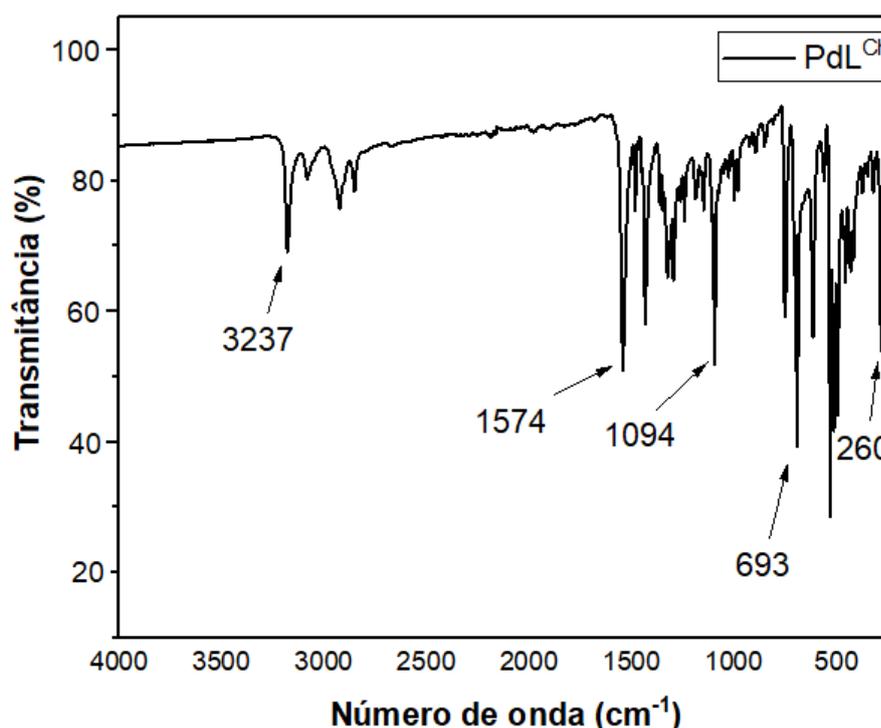
Tabela 5. Bandas vibracionais de identificação do ligante H_2L^{Ph} .

Ligante H_2L^{Ph}	
Banda vibracional	Número de onda (cm^{-1})
$\nu(N-H)$	3205
$\nu(C=S)$	747
$\nu(C-N)$	1282
$\nu(C=C\text{ aromático})$	1580
$\nu(\text{bandas harmônicas de aromático})$	2000-1700

Fonte: Dados de pesquisa.

Já para o ligante H_2L^{Ph} é possível observar na Figura 21 os mesmos estiramentos referentes as ligações $\nu(N-H)$, $\nu(C-N)$ e $\nu(C=S)$, entretanto por ser uma tiossemicarbazida derivada de um isotiocianato substituído com um anel aromático é possível observar novas bandas vibracionais que não apareciam na Figura 20, como por exemplo, bandas harmônicas características de anéis aromáticos na região de $2000-1700\text{ cm}^{-1}$, podendo assim afirmar que existem as mesmas ligações que o ligante H_2L^{Ch} , entretanto ao invés de apresentar um grupo ciclohexil, o ligante H_2L^{Ph} apresentará um grupo fenil (Pavia et. al., 2010; Silverstein et. al., 2006).

Figura 21. Espectro de FTIR-ATR do complexo PdL^{Ch} .



Fonte: Dados de pesquisa.

Tabela 6. Bandas vibracionais de identificação do complexo PdL^{Ch} .

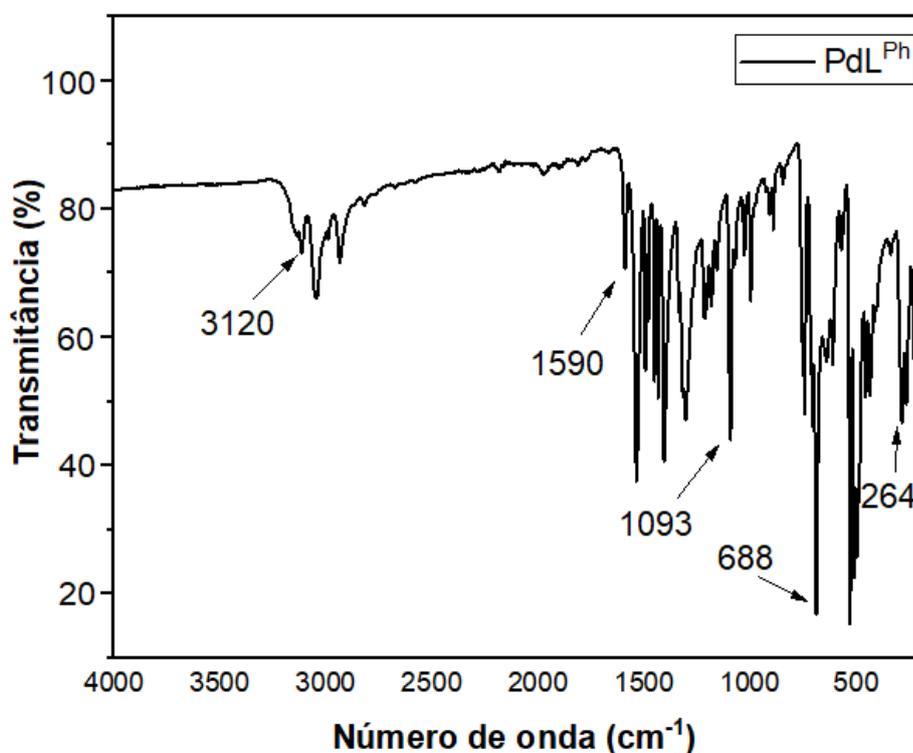
Complexo PdL^{Ch}	
Banda vibracional	Número de onda (cm^{-1})
$\nu(N-H)$	3237

$\nu(\text{C-S})$	693
$\nu(\text{C=N})$	1574
$\nu(\text{P-C})$	1094
$\nu(\text{Pd-Cl})$	260

Fonte: Dados de pesquisa.

Para o complexo PdL^{Ch} sintetizado é possível observar na Figura 22 a variação de algumas bandas e o surgimento de novas bandas devido a coordenação do ligante ao metal, como por exemplo, o deslocamento da banda vibracional de $\nu(\text{C-S})$ para 693 cm^{-1} , a presença da banda vibracional $\nu(\text{C=N})$ em 1574 , $\nu(\text{P-C})$ em 1094 cm^{-1} e da banda vibracional $\nu(\text{Pd-Cl})$ em 260 cm^{-1} , podendo assim afirmar que houve um deslocamento da dupla ligação presente em C=S no ligante livre para C=N no complexo, também é possível afirmar que no composto sintetizado há presença do grupo trifenilfosfina e do metal paládio pelas bandas vibracionais $\nu(\text{P-C})$ e $\nu(\text{Pd-Cl})$ que estão presente no espectro e que podem indicar coordenação do ligante e da trifenilfosfina ao metal (Pavia et. al., 2010; Silverstein et. al., 2006; Nakamoto, 1997).

Figura 22. Espectro de FTIR-ATR do complexo PdL^{Ph} .



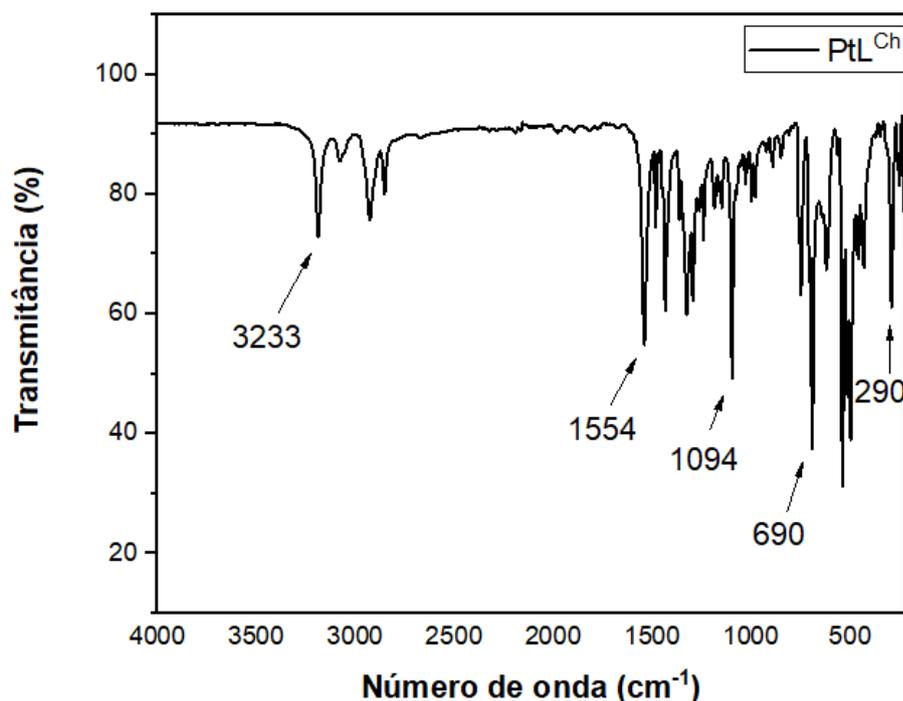
Fonte: Dados de pesquisa.

Tabela 7. Bandas vibracionais de identificação do complexo PdL^{Ph}.

Complexo PdL^{Ph}	
Banda vibracional	Número de onda (cm⁻¹)
v(N-H)	3120
v(C-S)	688
v(C=N)	1590
v(P-C)	1093
v(Pd-Cl)	264

Fonte: Dados de pesquisa.

Para o complexo PdL^{Ph} sintetizado é possível observar na Figura 23 as mesmas bandas encontradas no complexo PdL^{Ch}, indicando assim também que houve o deslocamento da dupla ligação C=S presente no ligante livre para C=N no complexo e também a presença do metal paládio e do grupo trifenilfosfina presentes nas bandas vibracionais v(Pd-Cl) e v(P-C) respectivamente (Pavia et. al., 2010; Silverstein et. al., 2006; Nakamoto, 1997).

Figura 23. Espectro de FTIR-ATR do complexo PtL^{Ch} .

Fonte: Dados de pesquisa.

Tabela 8. Bandas vibracionais de identificação do complexo PtL^{Ch} .

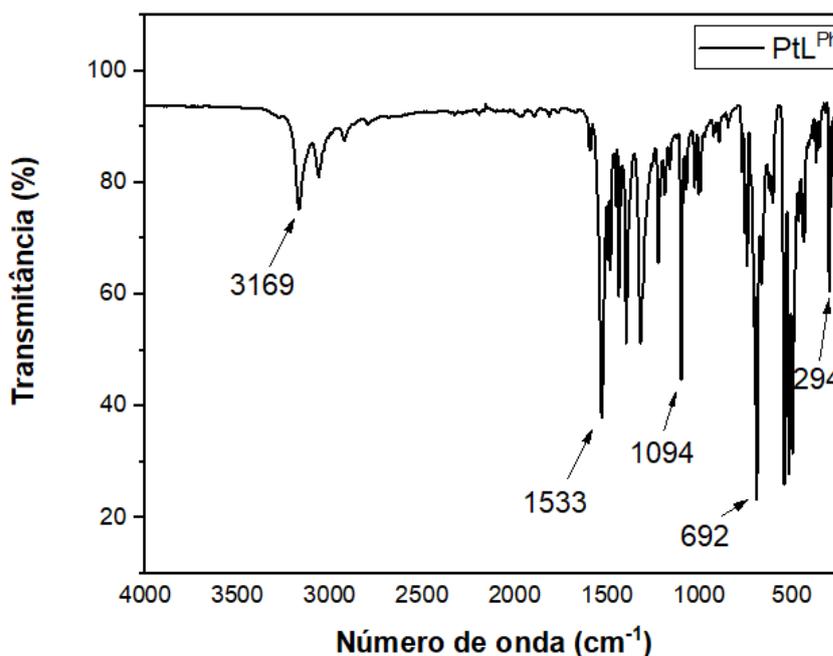
Complexo PtL^{Ch}	
Banda vibracional	Número de onda (cm^{-1})
$\nu(\text{N-H})$	3233
$\nu(\text{C-S})$	690
$\nu(\text{C=N})$	1554
$\nu(\text{P-C})$	1094
$\nu(\text{Pt-Cl})$	290

Fonte: Dados de pesquisa.

Para o complexo PtL^{Ch} sintetizado é possível observar na Figura 24 que houve o deslocamento da dupla ligação C=S presente no ligante livre para C=N no complexo, devido ao surgimento de uma banda vibracional em 690 cm^{-1} referente a uma ligação $\nu(\text{C-S})$ e ao surgimento de uma banda vibracional em 1554 cm^{-1} referente a ligação $\nu(\text{C=N})$ e que há presença de grupos trifenilfosfina devido a presença da banda vibracional $\nu(\text{P-C})$ em 1094 cm^{-1} , porém devido a banda de complexação do metal sofreu deslocamento devido a alteração do metal de paládio(II) para platina(II), sendo assim a banda vibracional $\nu(\text{Pd-Cl})$ que estava

presente nos complexos anteriores foi substituída por uma nova banda vibracional em 290 cm^{-1} , referente a ligação $\nu(\text{Pt-Cl})$, indicando assim a substituição do metal no complexo sintetizado (Pavia et. al., 2010; Silverstein et. al., 2006; Nakamoto, 1997).

Figura 24. Espectro de FTIR-ATR do complexo PtL^{Ph} .



Fonte: Dados de pesquisa.

Tabela 9. Bandas vibracionais de identificação do complexo PtL^{Ph} .

Complexo PtL^{Ph}	
Banda vibracional	Número de onda (cm^{-1})
$\nu(\text{N-H})$	3169
$\nu(\text{C-S})$	692
$\nu(\text{C=N})$	1533
$\nu(\text{P-C})$	1094
$\nu(\text{Pt-Cl})$	294

Fonte: Dados de pesquisa.

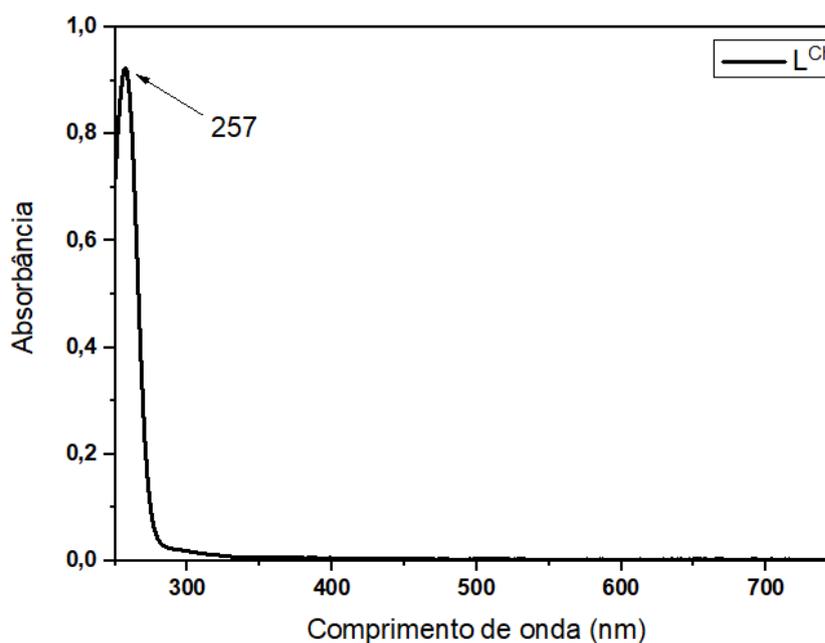
Para o complexo PtL^{Ph} sintetizado é possível observar na Figura 25 que as mesmas banda vibracionais presentes no complexo PtL^{Ch} foram identificadas, mostrando assim que houve o deslocamento da dupla ligação C=S presente no ligante livre para C=N no complexo

e que estão presentes no complexo grupos trifenilfosfina e o metal platina(II) pelas bandas vibracionais $\nu(\text{P-C})$ e $\nu(\text{Pt-Cl})$. Com isso é possível afirmar que tanto os ligantes quanto os complexos sintetizados apresentaram as bandas vibracionais esperadas, sendo assim, os compostos obtidos são condizentes com as estruturas propostas (Pavia et. al., 2010; Silverstein et. al., 2006; Nakamoto, 1997).

5.3 Espectroscopia de absorção na região do UV-visível (UV-vis)

A espectroscopia de absorção de UV-visível é uma técnica experimental que tem por objetivo observar a absorção da radiação UV-visível entre os níveis eletrônicos de energia, sendo assim, possível observar tipos de transição eletrônicas e calcular a absorvidade molar dos compostos, que é uma propriedade intrínseca de cada espécie química (Pavia et. al., 2010; Housecroft et. al., 2013). Nesse trabalho, esse procedimento experimental teve a finalidade de observar as transições eletrônicas dos ligantes e dos complexos de paládio, assim como calcular a absorvidade molar desses compostos. Os espectros de UV-vis obtidos para os ligantes $\text{H}_2\text{L}^{\text{Ch}}$ e $\text{H}_2\text{L}^{\text{Ph}}$ e para os complexos PdL^{Ch} PdL^{Ph} foram demonstrados nas Figuras 26-30.

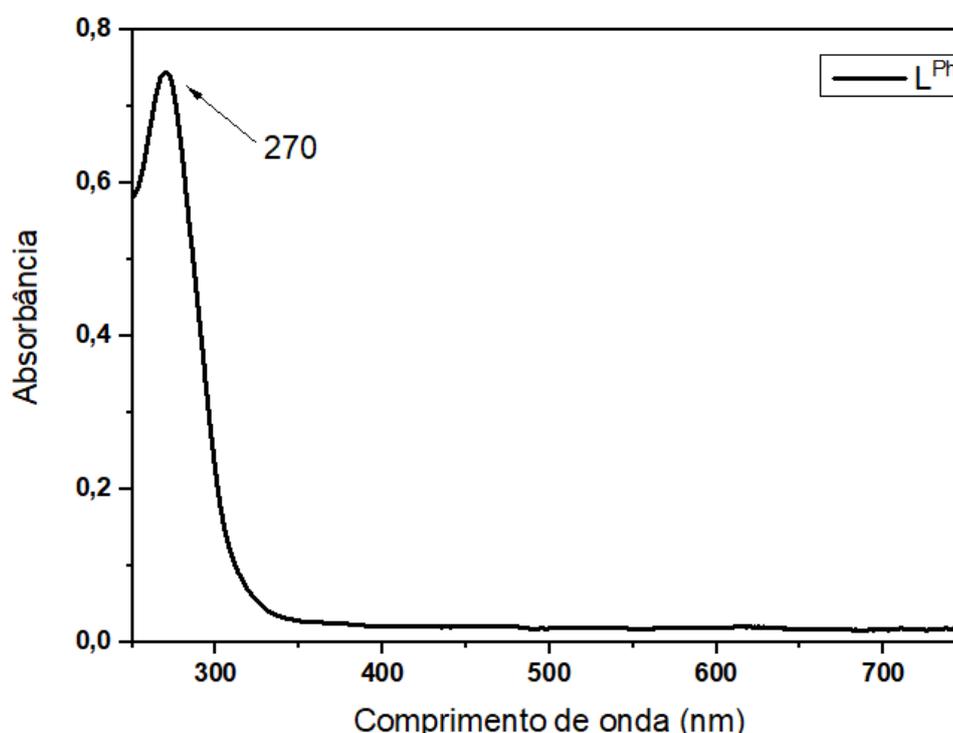
Figura 25. Espectro de absorção na região UV-vis do ligante $\text{H}_2\text{L}^{\text{Ch}}$ em diclorometano com concentração $1,59 \times 10^{-4}\text{M}$.



Fonte: Dados de pesquisa.

A Figura 26 mostra que a região de absorção de maior intensidade da radiação UV-visível do ligante H_2L^{Ch} está em 257 nm, região fora do espectro de cores visíveis, sendo assim o sólido obtido deverá ser branco, condizente com o observado. Além disso foi possível calcular a absorvidade molar do composto utilizando a lei de Lambert-Beer e obtendo um ϵ equivalente a $5811,1 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, característica de uma banda de absorção de média intensidade, provavelmente indicando transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$ proveniente da ligação C=S (Pavia et. al., 2010; Etcheverry, 2016).

Figura 26. Espectro de absorção na região UV-vis do ligante H_2L^{Ph} em diclorometano com concentração $1,59 \times 10^{-4} \text{ M}$.

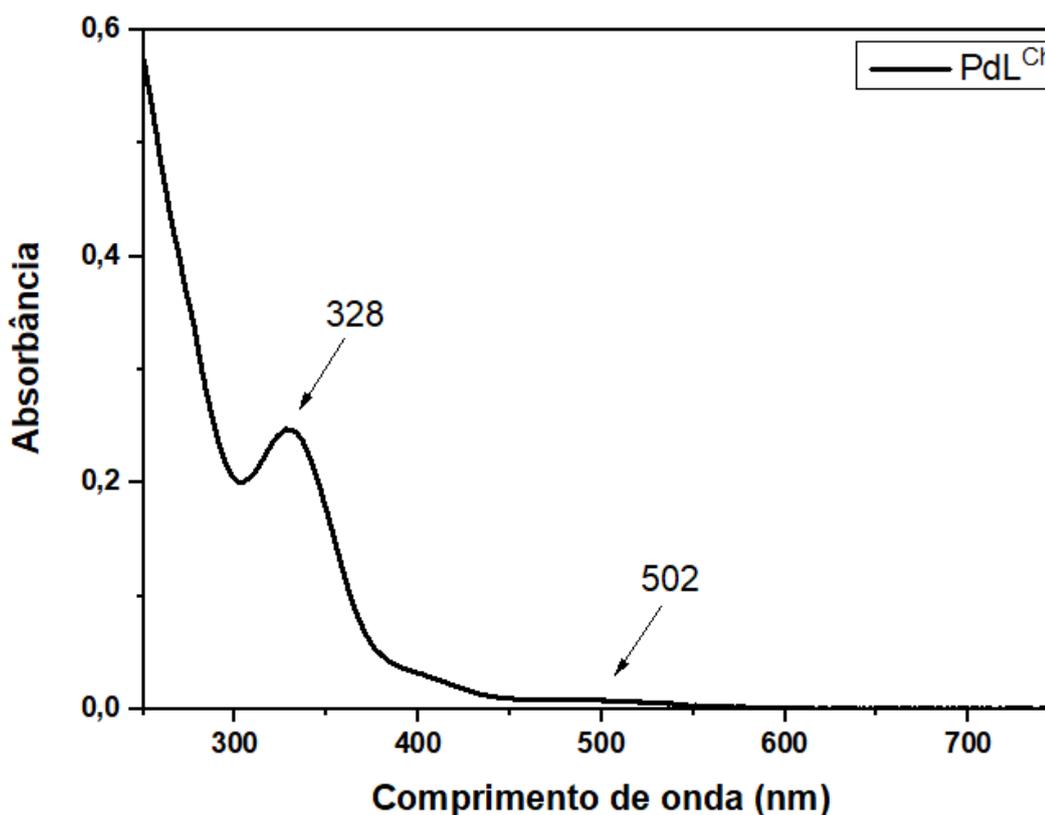


Fonte: Dados de pesquisa.

A Figura 27 mostra que a região de absorção de maior intensidade da radiação UV-visível está situada na região de 270 nm, região fora do espectro de cores visíveis, sendo assim o sólido obtido deverá ser branco, condizente com o observado, além disso, também foi calculado a absorvidade molar utilizando a lei de Lambert-Beer e obteve-se um ϵ equivalente a $4506,2 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, característica de uma banda de absorção de média intensidade, provavelmente indicando as mesmas transições $n \rightarrow \pi^*$ proveniente da ligação C=S do ligante H_2L^{Ch} , entretanto é possível observar que houve um deslocamento da banda de 257 nm para 270 nm, que se deve ao fato da adição de anéis aromáticos ao composto,

acrescentando ao composto sistemas conjugados gerando esse deslocamento batocrômico (Pavia et. al., 2010; Etcheverry, 2016).

Figura 27. Espectro de absorção na região UV-vis do complexo PdL^{Ch} em diclorometano com concentração $1,11 \times 10^{-5} \text{M}$.



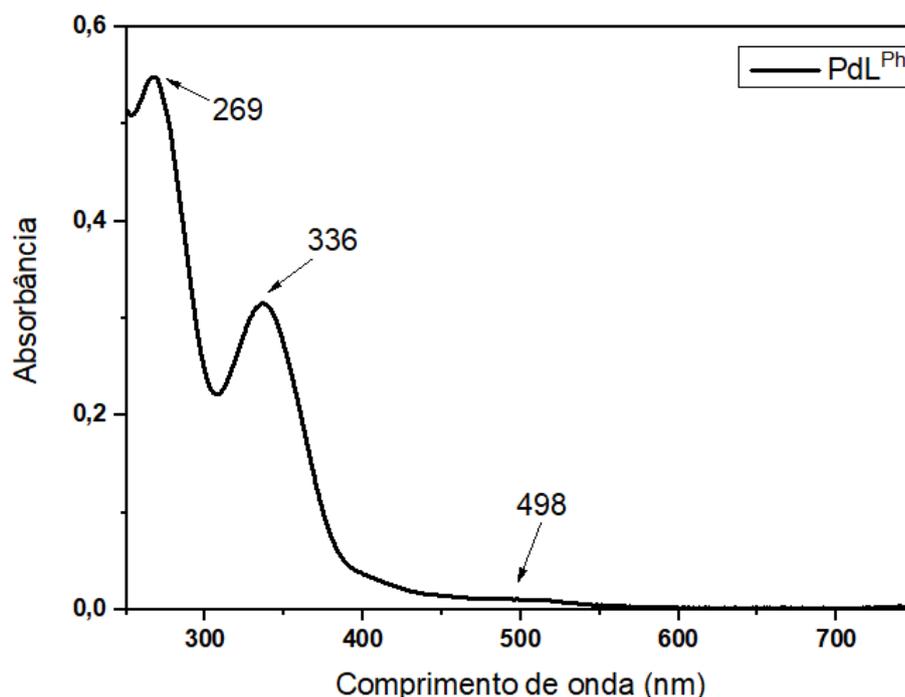
Fonte: Dados de pesquisa.

A Figura 28, referente ao complexo PdL^{Ch}, mostra duas regiões de absorção da radiação UV-visível em 328 nm e em 502 nm e ainda é possível especular sobre uma terceira região de absorção da radiação UV-visível que ocorre em valores fora do espectro obtido, devido ao comportamento observado no espectro, possuindo assim três bandas de absorção sendo assim um espectro característico de complexos de metálicos.

Em 502 nm é possível observar uma região de baixa intensidade de absorção de radiação UV-visível, região que fica dentro do espectro de cores visíveis característica pela emissão de cor avermelhada, o que é possível observar no complexo PdL^{Ch} sintetizado, além disso essa banda de absorção apresenta uma absorvidade molar ϵ equivalente a $697,1 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, indicando o tipo de transição $d \rightarrow d$ permitida por spin e proibida por Laporte (Huheey et. al., 1993; Housecroft et. al., 2013).

Em 328 nm é possível observar outra região de absorção de radiação UV-visível, porém dessa vez de alta intensidade, possuindo uma absorvidade molar ϵ de 22273,8 L mol⁻¹ cm⁻¹, sugerindo que essa banda seja de transferência de carga, provavelmente LMCT do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, pelo fato do paládio(II) possuir orbitais π vazios e os ligantes possuírem pares de elétrons livres para doar (Maia et. al., 2010; Housecroft et. al., 2013; Oliveira, 2017).

Figura 28. Espectro de absorção na região UV-vis do complexo PdL^{Ph} em diclorometano com concentração 1,13x10⁻⁵M.



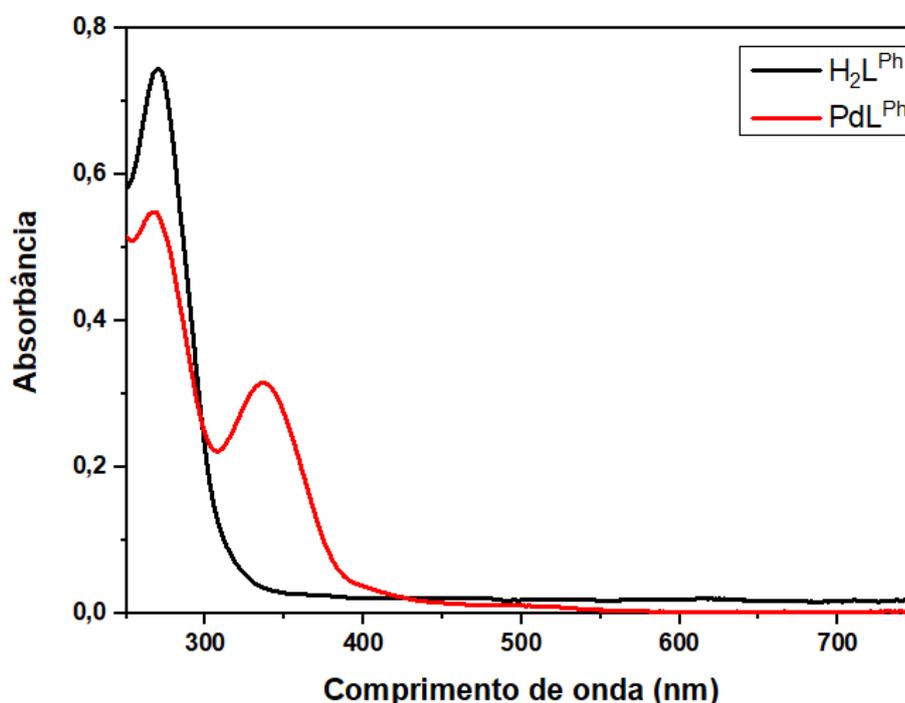
Fonte: Dados de pesquisa.

A Figura 29, mostra que o espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo PdL^{Ph} apresenta três bandas de absorção sendo estas em 269, 336 e em 498 nm, sendo assim um espectro característico de complexos metálicos. Em 498 nm é possível observar uma região de baixa absorção de radiação UV-visível, região que fica dentro do espectro de cores visíveis, característica pela emissão de cor alaranjada, o que é condizente com a cor do complexo PdL^{Ph} sintetizado, além disso essa banda de absorção apresenta uma absorvidade molar ϵ equivalente a 939,0 L mol⁻¹ cm⁻¹, indicando uma transição eletrônica do tipo $d \rightarrow d$ permitida por spin e proibida por Laporte (Huheey et. al., 1993; Housecroft et. al., 2013).

Em 336 e em 269 nm é possível observar uma região de alta absorção de radiação UV-visível que possui uma absorvidade molar ϵ equivalente a 27892,3 L mol⁻¹ cm⁻¹ e a 48660,9

$3 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ respectivamente, sugerindo também que essa banda seja de transferência de carga LMCT do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. Ao comparar os espectros do ligante livre $\text{H}_2\text{L}^{\text{Ph}}$ e do complexo PdL^{Ph} sobrepostos (Figura 30) é possível afirmar que a houve o surgimento de uma nova banda de absorção após a reação de complexação, confirmando a obtenção dos complexos (Maia et. al., 2010; Housecroft et. al., 2013; Oliveira, 2017).

Figura 29. Espectros de absorção na região UV-Visível para o complexo PdL^{Ph} (---) e ligante livre $\text{H}_2\text{L}^{\text{Ph}}$ (---) em diclorometano. Concentração $10 \mu\text{M}$.



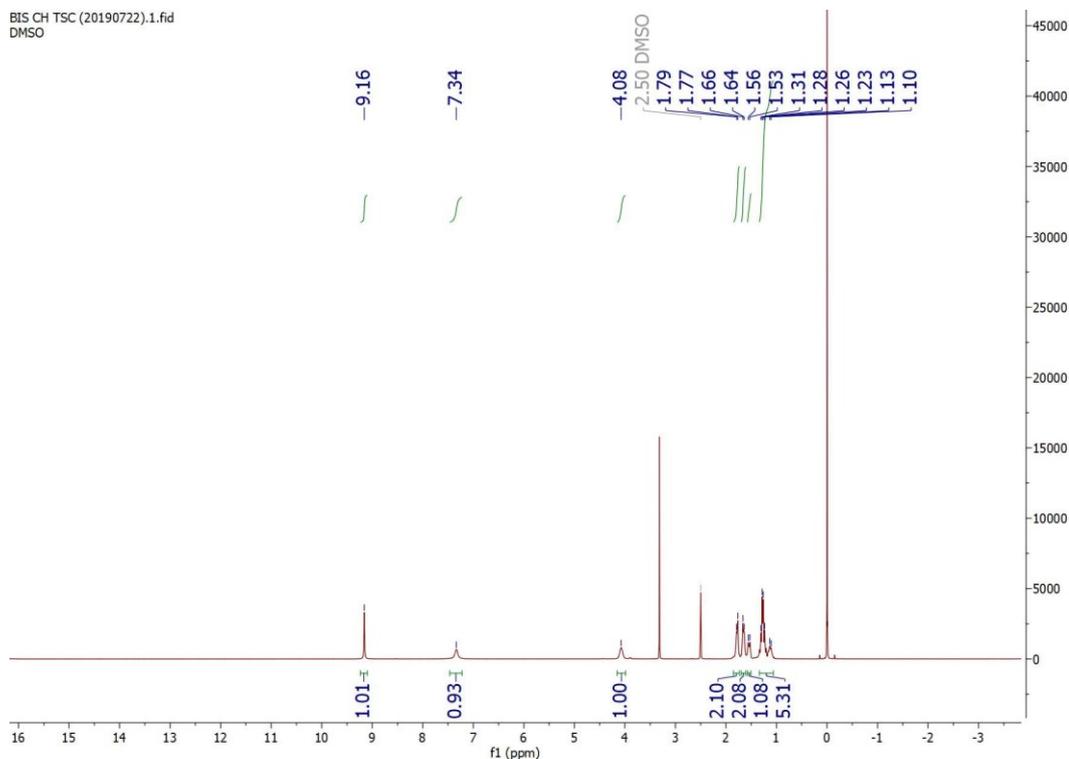
Fonte: Dados de pesquisa.

5.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{31}P

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear é uma técnica experimental que informa sobre o número de átomos magneticamente distintos do isótopo estudado através da absorção de energia de radiofrequência, que gera uma alteração na orientação do spin magnético em relação a um campo aplicado (Pavia et. al., 2010; Housecroft et. al., 2013). Nesse trabalho, esse experimento teve a finalidade de fornecer informações estruturais dos ligantes e complexos sintetizados para comparar com as estruturas propostas.

Os espectros de RMN- ^1H , ^{31}P obtidos para os ligantes $\text{H}_2\text{L}^{\text{Ch}}$ e $\text{H}_2\text{L}^{\text{Ph}}$ e para os complexos PdL^{Ch} , PdL^{Ph} , PtL^{Ch} e PtL^{Ph} foram demonstrados nas Figuras 31-40.

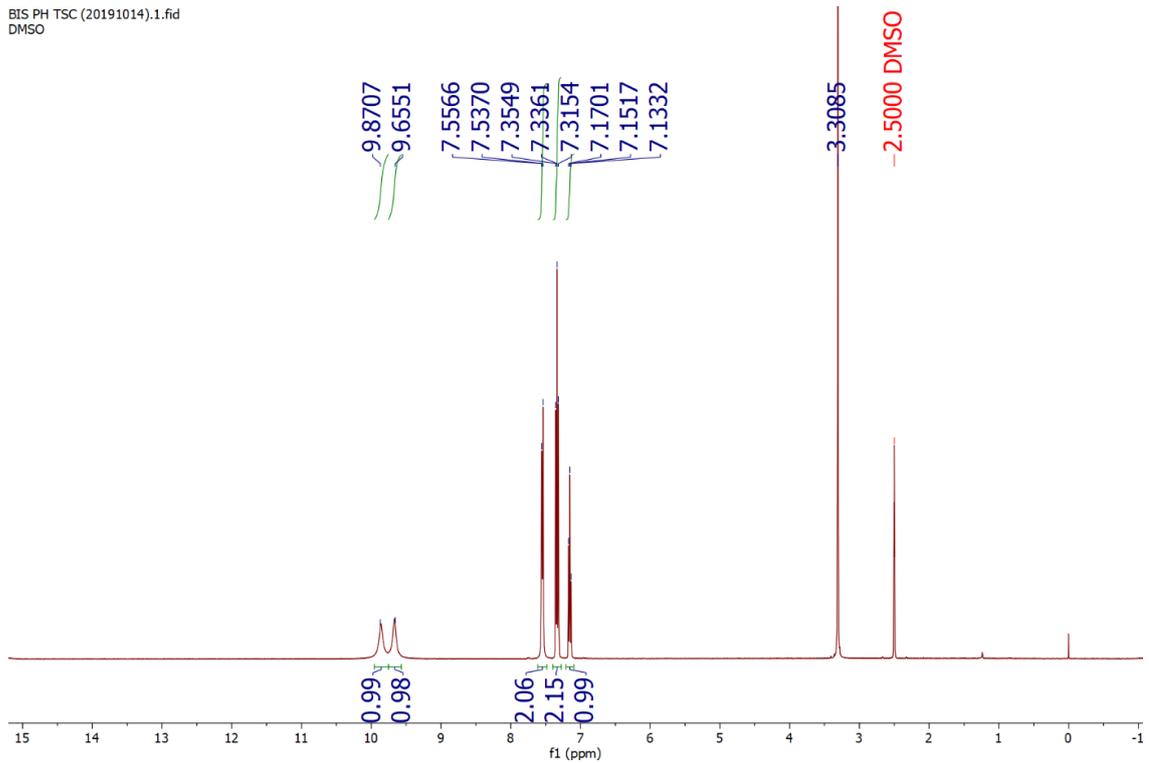
Figura 30. Espectro de RMN ^1H do ligante $\text{H}_2\text{L}^{\text{Ch}}$ em $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Dados de pesquisa.

Na Figura 31 é possível observar a presença de treze átomos de hidrogênio no ligante sintetizado, sendo que onze deles são referentes ao grupo ciclohexil presente na molécula demonstrados pelo deslocamento químico entre 1,06 e 1,78 ppm e o deslocamento 4,08 ppm referente ao CH do grupo ciclohexil. Os outros dois hidrogênios são referentes aos dois grupos NH presentes no ligante demonstrados pelos sinpletos em 7,34 e 9,16 ppm, sendo que o NH mais blindado é o que está situado mais próximo ao grupo ciclohexil, enquanto o mais desblindado é o que está ligado ao grupo $\text{C}=\text{S}$.

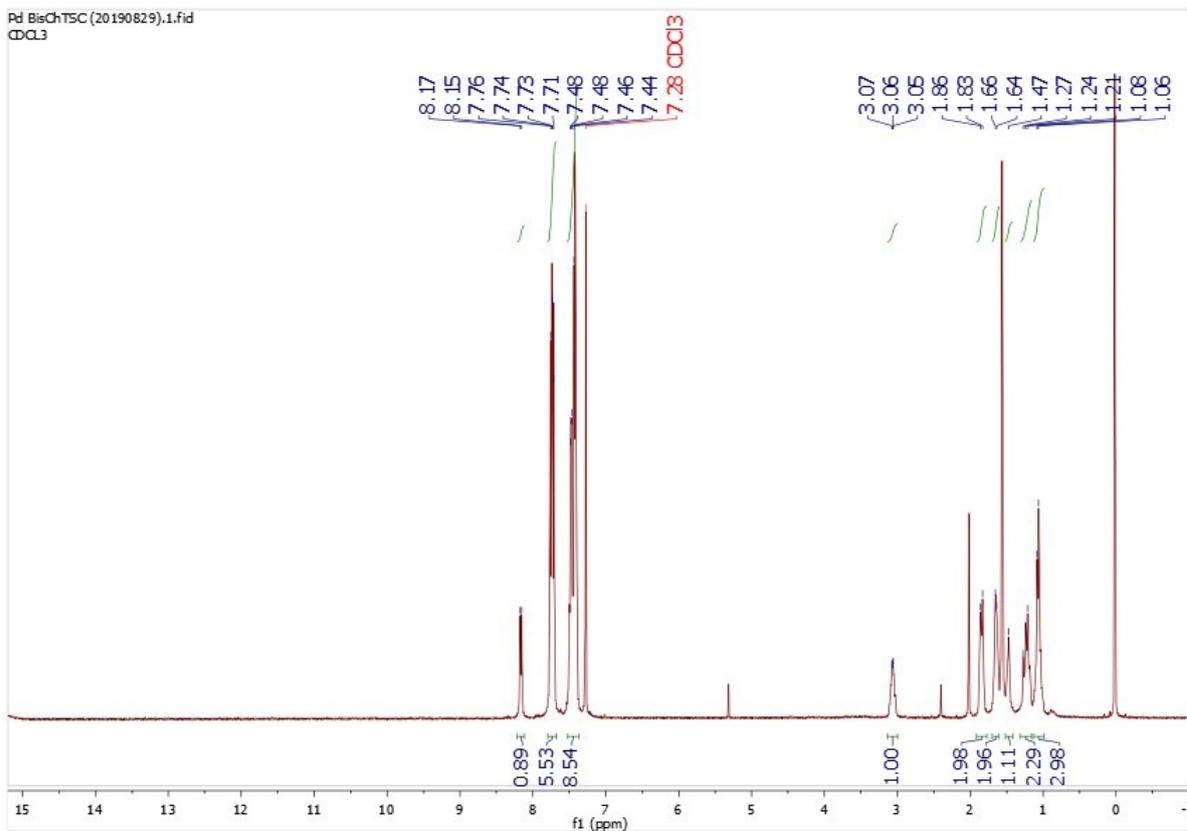
Figura 31. Espectro de RMN 1H do ligante H₂L^{Ph} em DMSO-*d*₆.



Fonte: Dados de pesquisa.

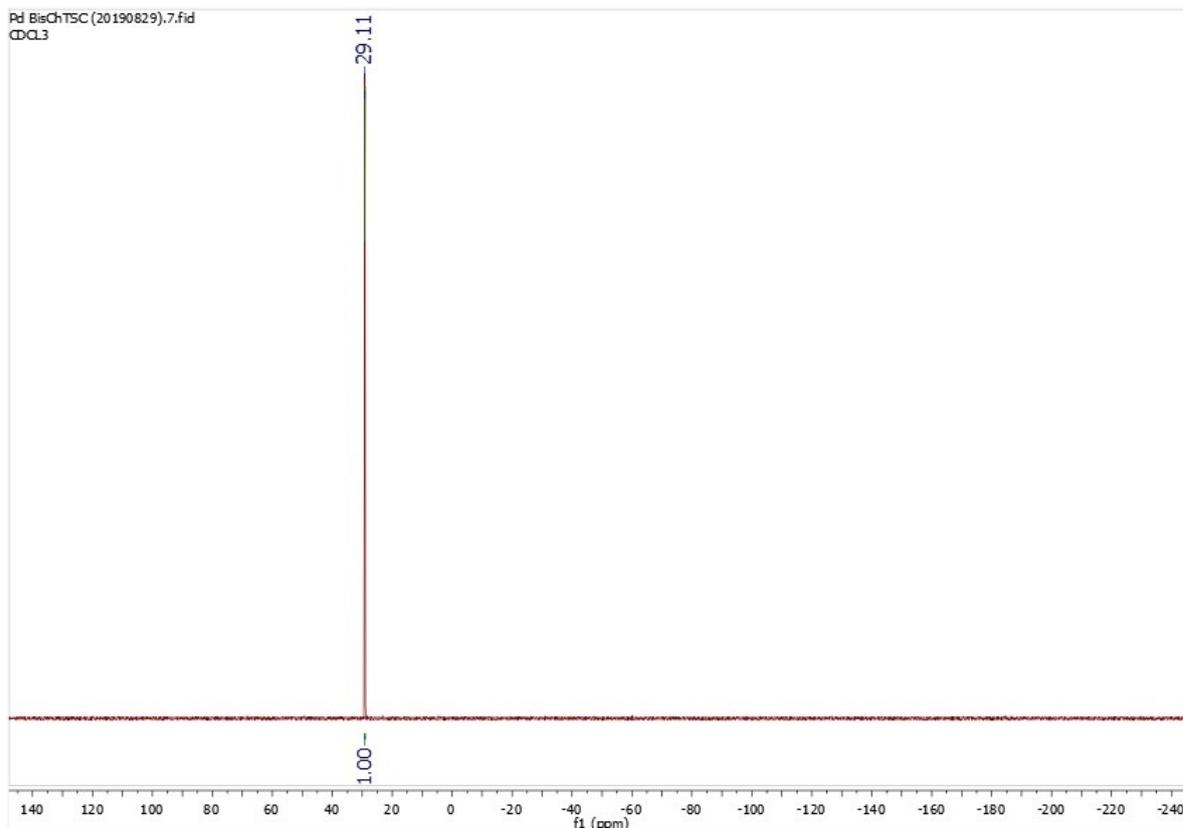
Na Figura 32 é possível observar a presença de sete átomos de hidrogênio no ligante sintetizado, sendo que cinco deles são referentes ao grupo fenil presente na molécula demonstrados pelo deslocamento químico entre 7,15 e 7,54 ppm. Os outros dois hidrogênios são referentes aos dois grupos NH presentes no ligante demonstrados pelos singletos em 9,65 e 9,87 ppm.

Figura 32. Espectro de RMN de ^1H do complexo PdL^{Ch} , em CDCl_3 .



Fonte: Dados de pesquisa.

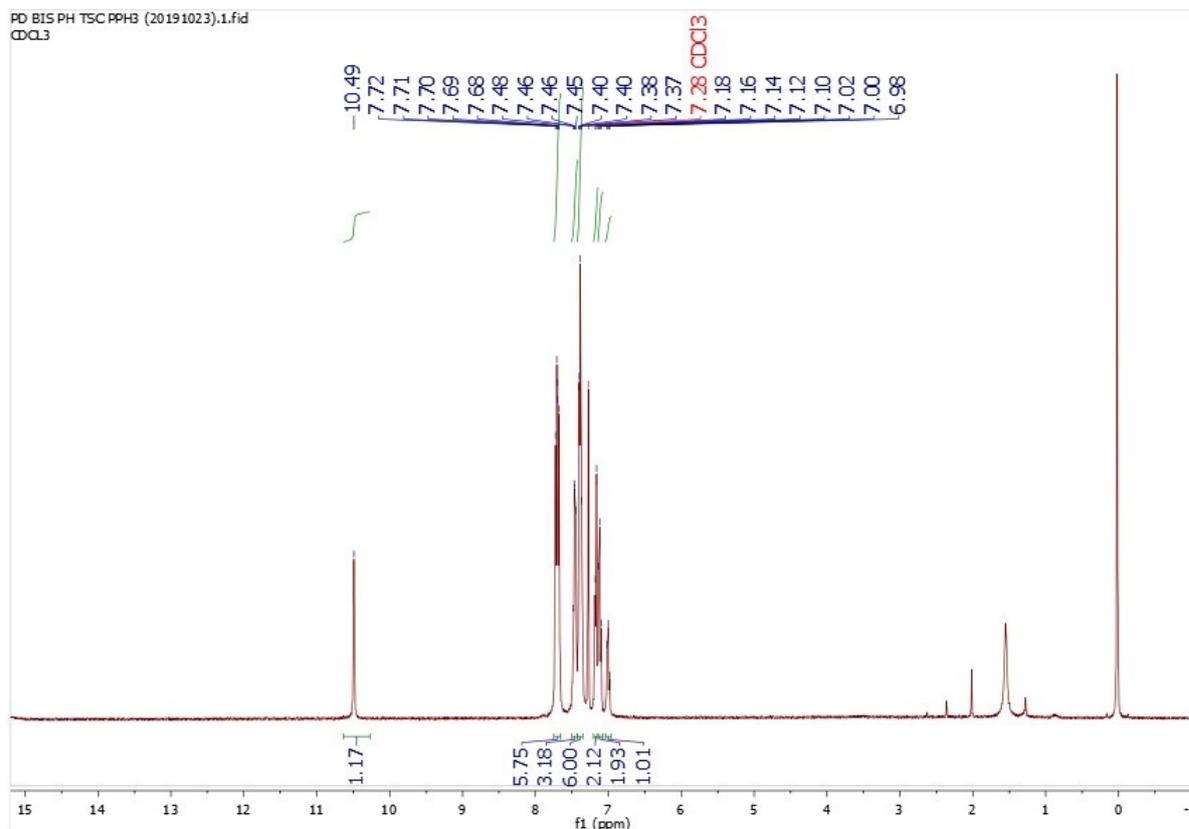
Na Figura 33 é possível observar a presença de vinte e sete átomos de hidrogênios, sendo que entre os deslocamentos 1,07 e 3,14 ppm observa-se a presença de dez átomos de hidrogênio referentes ao grupo ciclohexil, entre os deslocamentos 7,37 e 7,73 ppm observa-se a presença de quinze átomos de hidrogênio referente aos grupos fenil presentes na trifenilfosfina e no deslocamento 8,16 observa-se somente um único pico referente a um hidrogênio referente ao grupo NH, isso deve-se ao fato de que houve o deslocamento da dupla ligação C=S no ligante livre para C=N (Maia et. al., 2010; Oliveira, 2017).

Figura 33. Espectro de RMN ^{31}P do complexo PdL^{Ch} em CDCl_3 .

Fonte: Dados de pesquisa.

Já na Figura 34, é possível observar o espectro de ^{31}P RMN para o complexo PdL^{Ch} . Nota-se um único pico com deslocamento químico em 29,11 ppm, referente a um grupamento trifenilfosfina presente na molécula, um deslocamento próximo a outros compostos semelhantes presentes na literatura (Maia et. al., 2010; Oliveira, 2017). É importante salientar que é possível observar somente um grupo trifenilfosfina pelo fato de que os dois grupos trifenilfosfina presentes na molécula estão em um mesmo ambiente químico, fazendo com que o deslocamento de um desses grupos não seja observado na Figura 34, desta forma, os dois espectros obtidos para o complexo PdL^{Ch} demonstram que a estrutura do complexo sintetizado está condizente com as estruturas propostas.

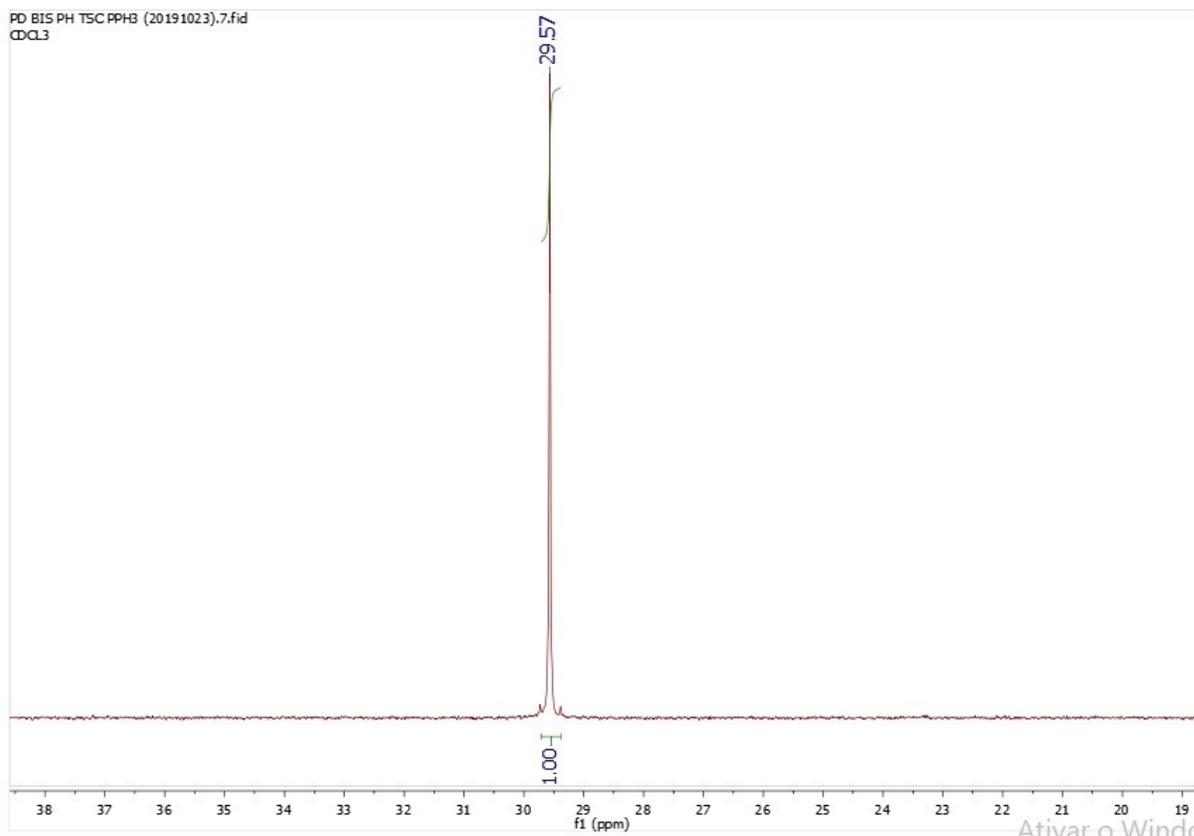
Figura 34. Espectro de RMN ^1H do complexo PdL^{Ph} em CDCl_3 .



Fonte: Dados de pesquisa.

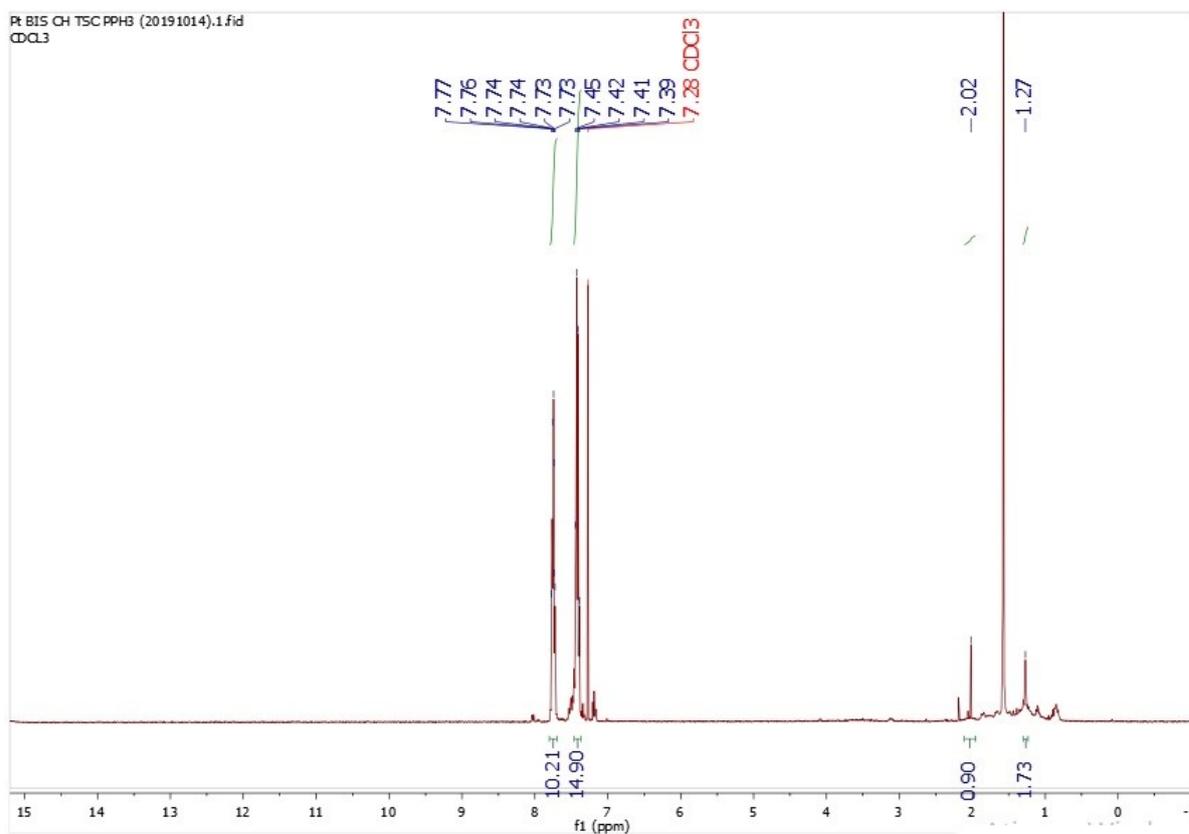
Na Figura 35, é possível observar a presença de vinte e um átomos de hidrogênios presentes na amostra, sendo que vinte deles estão sobrepostos em multipletos com deslocamento químico entre 7,00 e 7,75 ppm referentes aos grupamentos trifenilfosfina e fenil presente ligante sintetizado. Também é possível observar um único simpleto em campo baixo, representando outro átomo de hidrogênio no deslocamento 10,49 ppm e é referente ao grupo NH, tendo em vista que houve o deslocamento da dupla ligação $\text{C}=\text{S}$ no ligante livre para $\text{C}=\text{N}$ no complexo.

Figura 35. Espectro de RMN ^{31}P do complexo PdL^{Ph} em CDCl_3 .



Fonte: Dados de pesquisa.

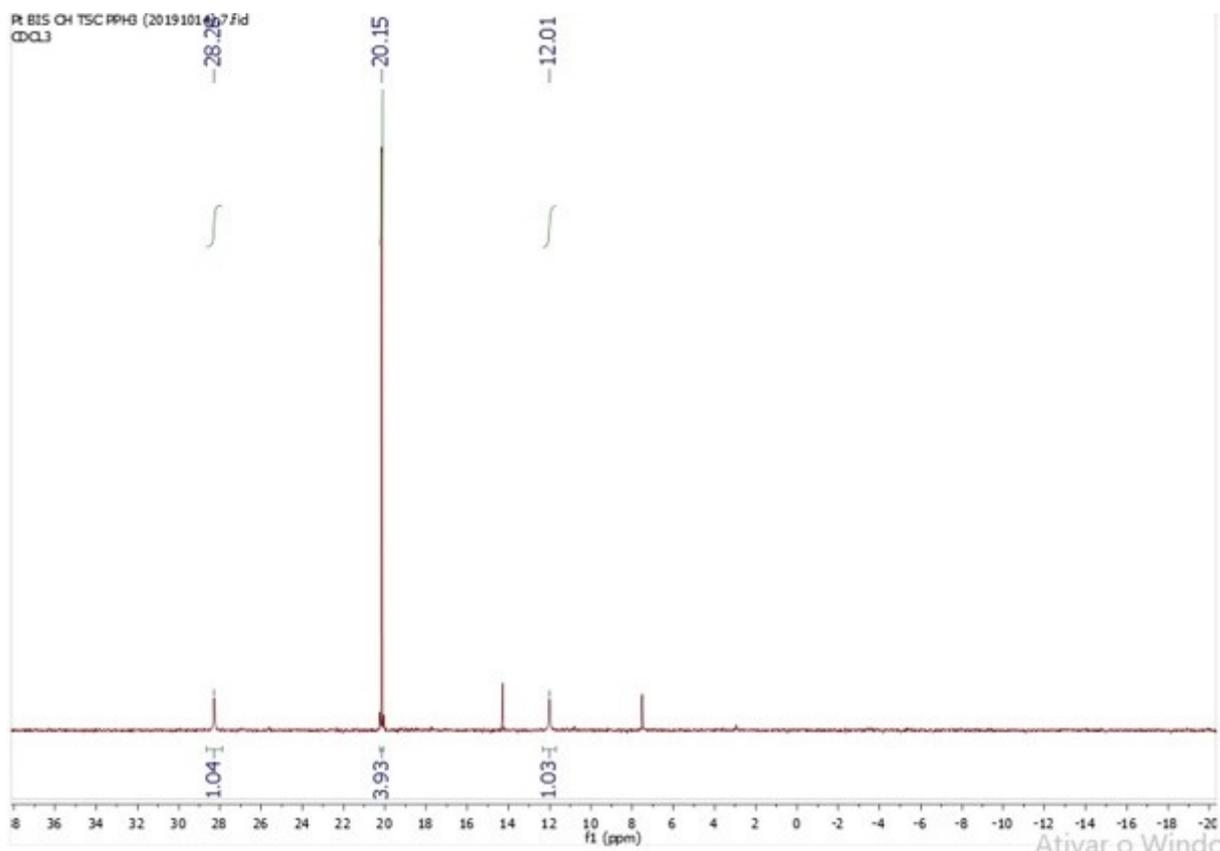
Na Figura 36, assim como no RMN ^{31}P do complexo PdL^{Ch} , apresenta também um único pico no deslocamento 29,57 ppm referente ao único átomo de fósforo presente na amostra no grupo trifenilfosfina, sendo assim, também é possível afirmar que o complexo PdL^{Ph} está condizente com a estrutura proposta anteriormente.

Figura 36. Espectro de RMN ^1H do complexo PtL^1 em CDCl_3 .

Fonte: Dados de pesquisa.

Na Figura 37, é possível observar a presença de vinte e sete átomos de hidrogênio, entretanto nessa imagem não fica tão claro em que parte da molécula esses hidrogênios estão localizados, pois esses átomos estão todos em deslocamentos de 7,37 a 7,80 ppm em forma de multipletos, dificultando assim sua atribuição, entretanto o número de átomos de hidrogênio é condizente com o da estrutura proposta previamente.

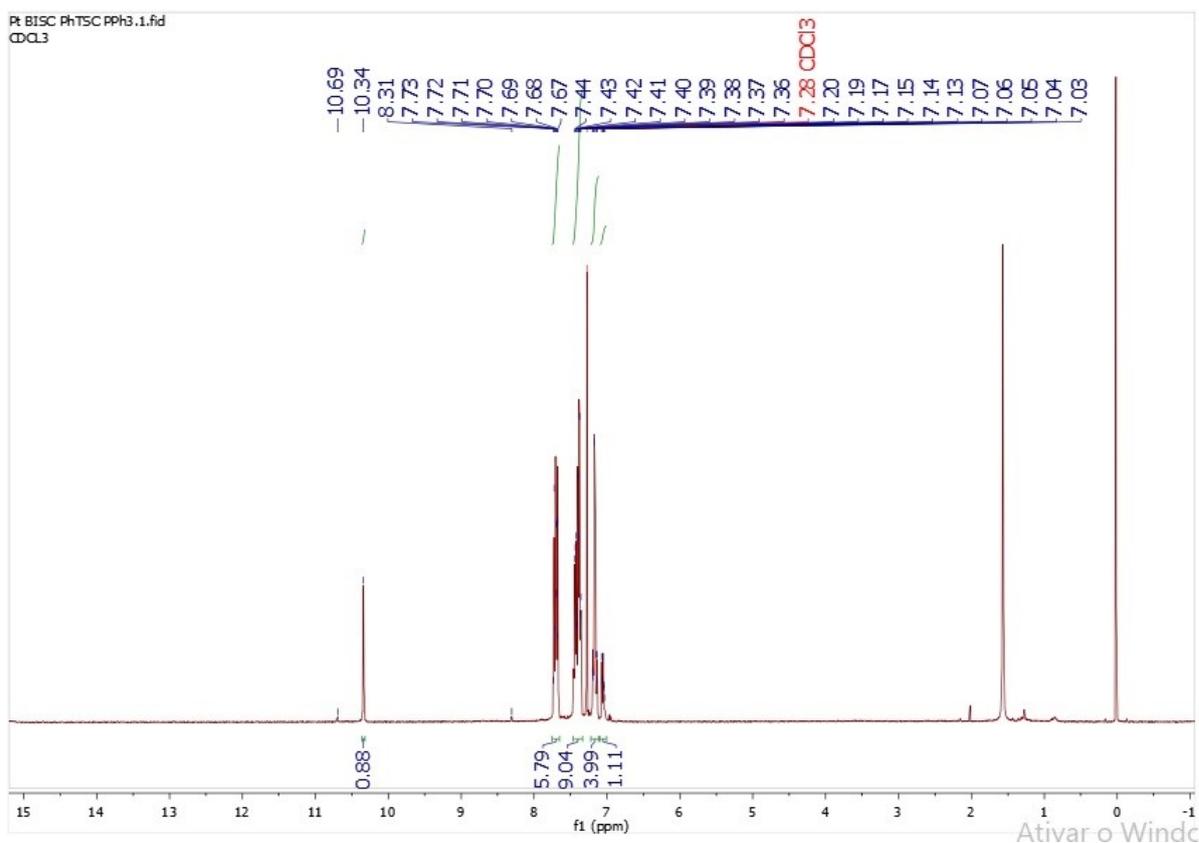
Figura 37. Espectro de RMN ^{31}P do complexo PtL^{Ch} em CDCl_3 .



Fonte: Dados de pesquisa.

Na Figura 38, é possível observar além da presença de um pico no deslocamento 20,15 ppm referente ao átomo de fósforo presente na trifenilfosfina, um pico mais deslocado para um campo mais blindado em relação aos complexos de paládio(II), isso deve-se ao fato de que a retro-doação existente do átomo de fósforo é mais forte em relação a platina(II) do que ao paládio(II), causando assim um maior efeito de blindagem (Kuhl, 2008). Também é possível observar a presença de dois sinais satélites presentes no espectro que são de mesma intensidade e estão deslocados a mesma distância do pico 20,15 ppm em direções opostas do espectro devido a um acoplamento heteronuclear entre ^{195}Pt - ^{31}P com uma constante de acoplamento $J = 1301$ Hz, indicando assim que houve a formação de uma ligação entre Pt-P, como indica a estrutura proposta.

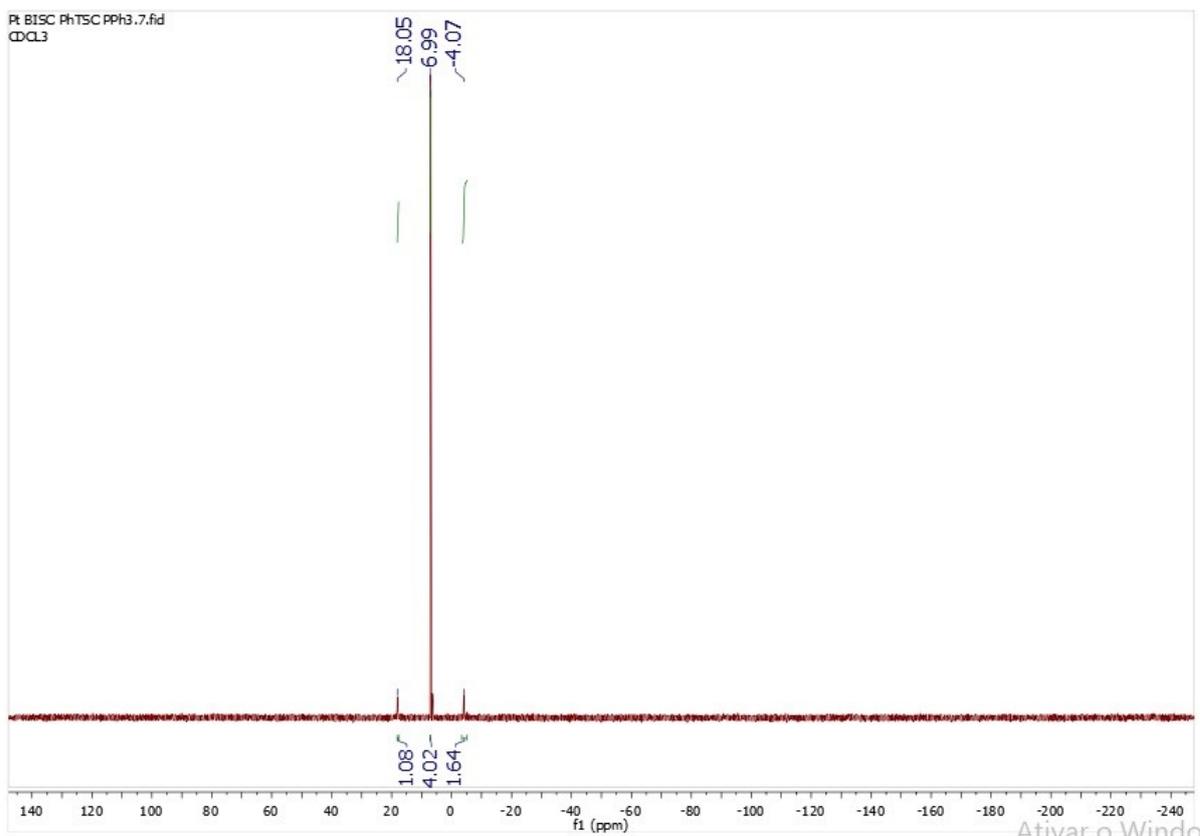
Figura 38. Espectro de RMN ^1H do complexo PtL^{Ph} em CDCl_3 .



Fonte: Dados de pesquisa.

Na Figura 39, é possível observar a presença de vinte e um átomos de hidrogênio, entretanto a atribuição desses átomos de hidrogênio também foi dificultada pelo fato de que eles se localizam entre os deslocamentos 7,01 e 7,75 ppm na forma de multipletos devido a uma sobreposição de sinais, porém o número de átomos de hidrogênio é condizente com o da estrutura proposta previamente e também houve o desaparecimento de um dos picos referente a NH devido ao deslocamento da dupla ligação já citado anteriormente.

Figura 39. Espectro de RMN ^{31}P do complexo PtL^{Ph} em CDCl_3 .



Fonte: Dados de pesquisa.

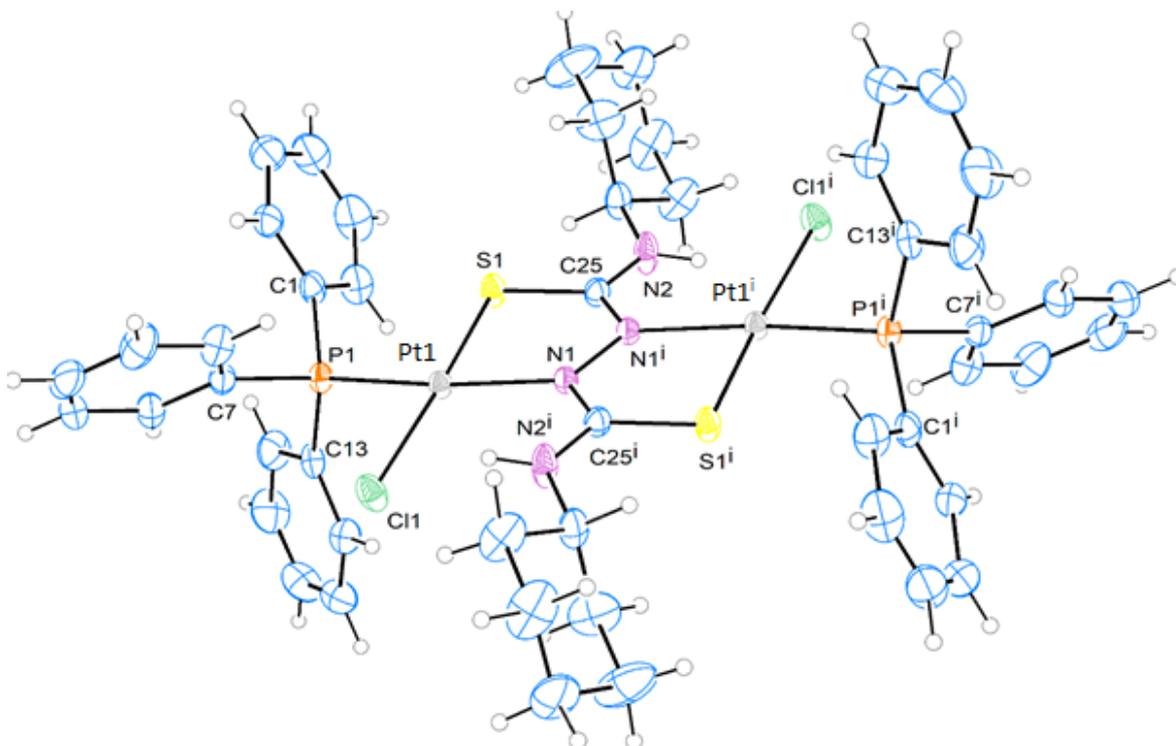
Na Figura 40 é possível observar novamente a presença dos sinais satélites indicando o acoplamento heteronuclear entre ^{195}Pt - ^{31}P , mostrando que houve a formação da ligação Pt-P com uma constante de acoplamento $J = 1792$ Hz, como sugere a estrutura proposta previamente.

5.5 Difração de raios-X por monocristal

A técnica de difração de raios-X em monocristal é amplamente utilizada para determinar estruturas químicas através da interação dos raios-X com os elétrons que circundam os átomos em um sólido cristalino devido aos seus comprimentos de onda serem de mesma ordem de grandeza das distâncias de ligações entre os átomos (Housecroft et. al., 2013; Cullity et. al., 2001). Nesse trabalho, a técnica teve como finalidade confirmar, através de estruturas cristalinas obtidas dos complexos PdL^{Ph} e PtL^{Ch} , as estruturas previstas

previamente. Os dados obtidos através do experimento de difração de raios-X para os cristais dos complexos PdL^{Ph} e PtL^{Ch} constam nas Figuras 41-43 e nas Tabelas 10-13 abaixo:

Figura 40. Representação ORTEP-3 do complexo PtL^{Ch}.



Fonte: Dados de pesquisa.

Tabela 10. Parâmetros encontrados de célula unitária do complexo PtL^{Ch}.

Parâmetros de célula unitária	
Sistema cristalino	Moniclinico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
a	12.4621 (11) Å
b	11.0972 (8) Å
c	17.7212 (12) Å
α	90°
β	96.360 (7) °
γ	90°

Fonte: Dados de pesquisa.

Tabela 11. Dados de comprimento e ângulos de ligação para o complexo PtL^{Ch}.

Comprimento de ligação (Å)		Ângulo de ligação (°)	
Ligação	Valor (Erro)	Ligação	Valor (Erro)
Pt(01)-P(1)	2.254(2)	S(1)-Pt(1)-P(1)	90.68 (9)
Pt(01)-S(1)	2.210(2)	Cl(1)-Pt(1)-P(1)	85.11 (9)
Pt(01)-Cl(1)	2.371 (2)	Cl(1)-Pt(1)-S(1)	175.62 (9)
Pt(01)-N(1)	2.139 (7)	N(1)-Pt(1)-P(1)	172.58 (17)
P(1)-C(13)	1.823 (10)	N(1)-Pt(1)-S(1)	82.06 (18)
P(1)-C(7)	1.827 (10)	N(1)-Pt(1)-Cl(1)	102.11 (18)
P(1)-C(1)	1.833 (10)	C(7)-P(1)-C9(13)	105.4(4)
S(1)-C(25)	1.732 (8)	N(1)-C(25)-(N2)	120.4(7)
N(1)-N(1 ⁱ)	1.433 (12)	N(1)-C(25)-S(1)	123.3(6)
N(1)-C(25)	1.329 (10)	N(1 ⁱ)-N(1)-Pt(1)	119.0(6)

Fonte: Dados de pesquisa.

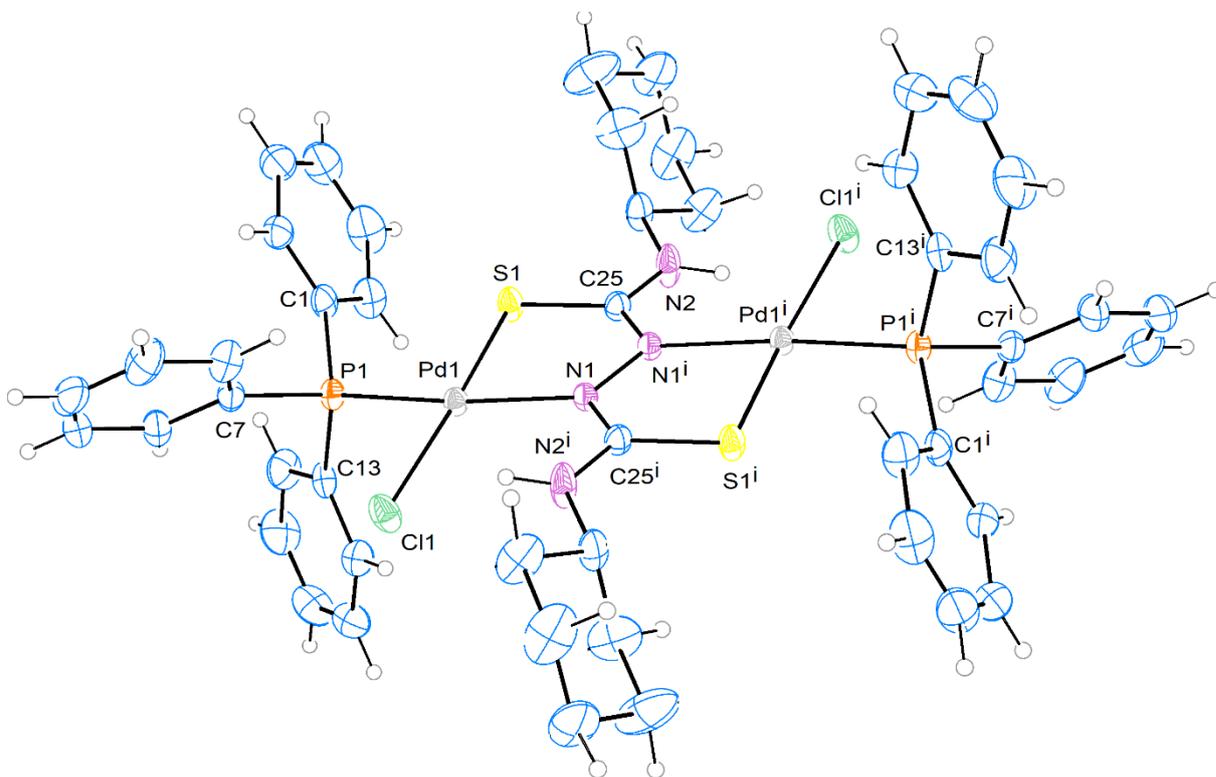
A Tabela 10, referente ao complexo PtL^{Ch} indica que a estrutura de rede cristalina do complexo formado é do tipo monoclinica por possuir o comprimento dos eixos $a \neq b \neq c$ e os ângulos entre os eixos $\alpha = \gamma = 90^\circ$ e $\beta \neq 90^\circ$. Ao observar a Tabela 11 e a Figura 41, verifica-se que devido aos ângulos de ligações serem diferentes de 90° e 180° a geometria do complexo é mais bem descrita como um quadrado distorcido, assim como outros complexos na literatura (40, 51).

É possível observar que os átomos S e P estão alocados em forma *cis*, devido ao ângulo de ligação entre S-Pt-P estar próximo de 90° . Os átomos Cl e P também estão alocados em forma *cis* pelo ângulo de ligação entre Cl-Pt-P estar próximo de 90° , enquanto podemos afirmar que Cl e S e N e P estarem alocados de forma *trans* entre si, pelo fato de os ângulos de ligação entre Cl-Pt-S e N-Pt-P estarem próximos a 180° .

Na mesma tabela é possível observar que a ligação C-S possui um comprimento maior que a ligação C-N, indicando assim que a dupla ligação do ligante livre foi deslocada para a formação da ligação dupla C=N, em decorrência da desprotonação do ligante. Observa-

se ainda que as distâncias de ligação Pt-S e Pt-N são menores do que as ligações Pt-P e Pt-Cl, isso deve-se ao efeito quelato exercido pelo ligante H_2L^{Ch} , tornando essas ligações mais estáveis do que as ligações com o Cl e com a trifenilfosfina.

Figura 41. Representação ORTEP-3 do complexo PdL^{Ph} .



Fonte: Dados de pesquisa.

Tabela 12. Parâmetros encontrados de células unitária do complexo PdL^{Ph} .

Parâmetros de célula unitária	
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/n$
a	12.5365(12) Å
b	10.9676(11) Å
c	17.9293(18) Å
α	90°
β	96.945(3)°
γ	90°

Fonte: Dados de pesquisa.

Tabela 13. Dados de comprimento e ângulo de ligação do complexo PdL^{Ph}.

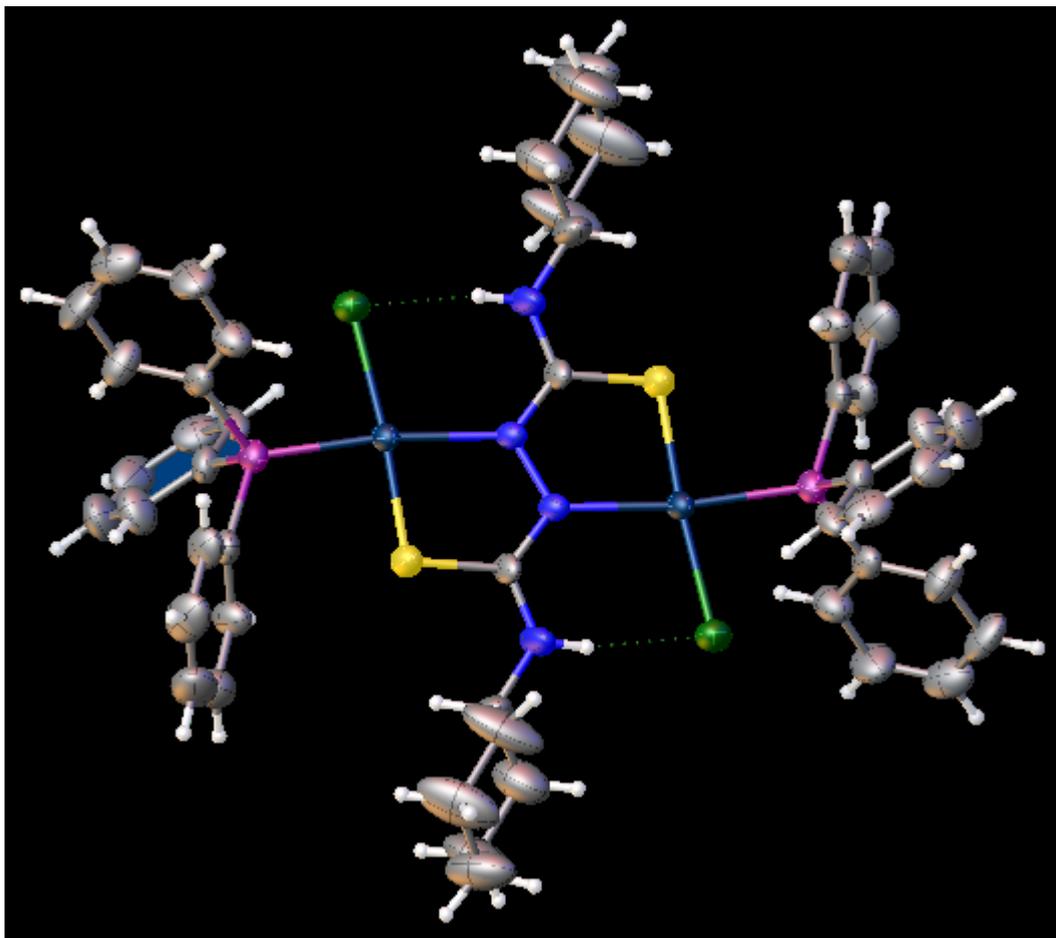
Comprimento de ligação (Å)		Ângulo de ligação (°)	
Ligação	Valor (Erro)	Ligação	Valor (Erro)
Pd(01)-N(1)	2.150(2)	N(1)-Pd(1)-S(1)	81.95(7)
Pd(01)-S(1)	2.2169(8)	N(1)-Pd(1)-P(1)	170.59(7)
Pd(01)-P(1)	2.2792(8)	S(1)-Pd(1)-P(1)	88.89(3)
Pd(01)-Cl(1)	2.3721(9)	N(1)-Pd(1)-Cl(1)	102.84(7)
P(1)-C(13)	1.823(4)	S(1)-Pd(1)-Cl(1)	174.81(3)
P(1)-C(7)	1.831(3)	P(1)-Pd(1)-Cl(1)	86.24(3)
P(1)-C(1)	1.834(3)	C(7)-P(1)-C(13)	104.20(16)
S(1)-C(25)	1.737(3)	C(25)-N(1)-N(1 ⁱ)	113.3(3)
N(1)-C(25)	1.315(4)	N(1 ⁱ)-N(1)-Pd(1)	118.5(2)
N(1)-N(1 ⁱ)	1.446(5)	N(1 ⁱ)-C(25)-S(1)	124.0(2)

Fonte: Dados de pesquisa.

A Tabela 12, referente ao complexo PdL^{Ph} indica que a estrutura de rede cristalina do complexo formado também é do tipo monoclinica por possuir o comprimento dos eixos $a \neq b \neq c$ e os ângulos entre os eixos $\alpha = \gamma = 90^\circ$ e $\beta \neq 90^\circ$, além disso também é possível observar na Tabela 12 e na Figura 42, que devido aos ângulos de ligações serem diferentes de 90° e 180° a geometria de complexo é de um quadrado distorcido. É possível observar que apesar da troca do centro metálico, o arranjo espacial continua igual ao do complexo PtL^{Ch}, sendo que Cl e o grupo trifenilfosfina estão alocados em posições *cis*, N e P estão alocados em posições *trans* e S e Cl estão alocados também em posições *trans*, como observado em compostos similares na literatura (Maia et. al., 2010; Oliveira, 2017)

Na tabela também é possível observar que houve o mesmo deslocamento da dupla ligação do ligante livre para o complexo e que a ligação entre o metal e o ligante H₂L^{Ph}, nesse caso, é mais forte do que a ligação do metal com Cl ou com a trifenilfosfina devido ao efeito quelato.

Figura 42. Interação intramolecular no complexo PtL^{Ch} .



Fonte: Dados de pesquisa.

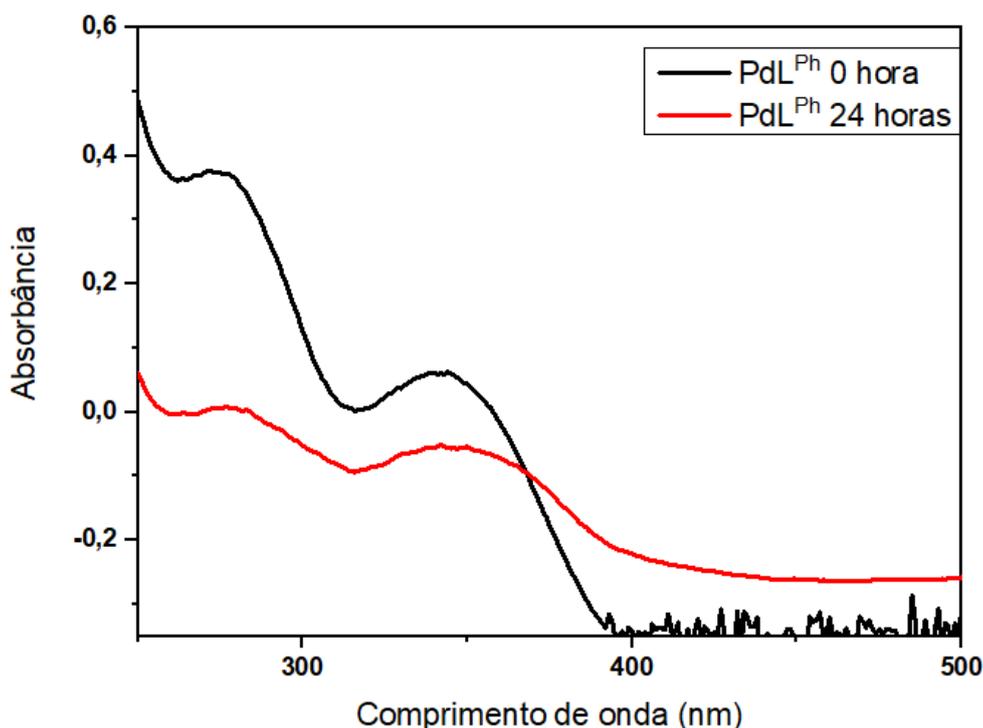
Durante a análise dos dados gerados no experimento, observou-se também que o Cl realiza uma interação intramolecular com o hidrogênio ligado ao nitrogênio N2, com uma distância de aproximadamente 2,5 Å, o que sugere uma alta estabilização da estrutura, dificultando a quebra da ligação M-Cl e explicando assim a baixa solubilidade dos compostos sintetizados. A partir da análise de raios-X em monocristal é possível concluir que as estruturas dos complexos sintetizados são idênticas as estruturas propostas anteriormente.

5.6 Análise de atividade antiproliferativa

Geralmente complexos metálicos são instáveis em solução. Por esta razão um teste de estabilidade foi realizado para o complexo PdL^{Ph} (Figura 44) como modelo para os demais. Para tanto, a espectroscopia de absorção na região do UV-Visível foi realizada. Para o teste

dois espectros de UV-Vis do complexo PdL^{Ph} foram coletados em PBS com 5% de DMSO, logo após o preparo da solução e 24 horas depois. Observou-se, durante o tempo de experimento, que não houve a formação de um complexo diferente, já que as bandas de absorção não sofreram deslocamento e nenhuma nova banda surgiu. No entanto, após o tempo de 24h observou-se a precipitação do complexo no meio, como observado no espectro.

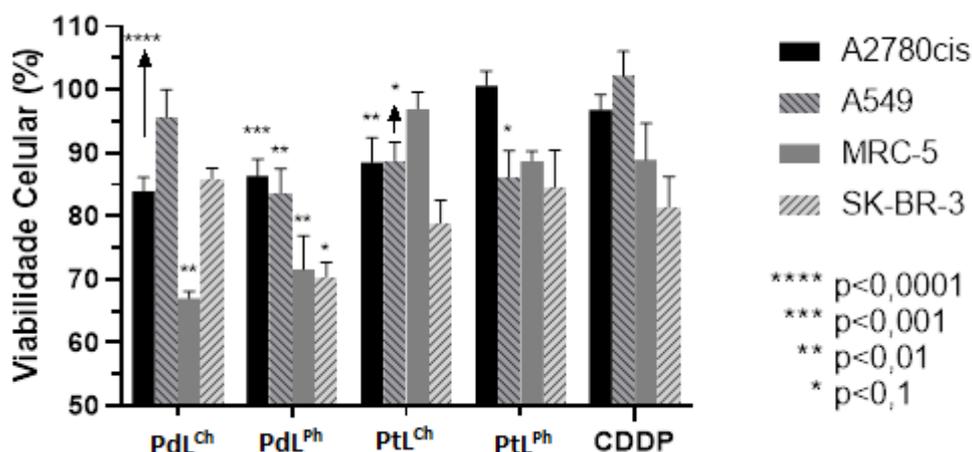
Figura 43. Teste de estabilidade do complexo PdL^{Ph} em PBS contendo 5% de DMSO.



Fonte: Dados de pesquisa.

Para os testes biológicos foram realizados os experimentos de viabilidade celular na concentração de $3,13 \mu\text{mol L}^{-1}$ dos complexos. Nesse trabalho, esse experimento teve como finalidade analisar a atividade dos complexos sintetizados e compará-los com a atividade da cisplatina em células humanas com diferentes linhagens tumoral de ovário resistente a cisplatina (A2780), tumoral de pulmão (A549), não tumoral de pulmão de origem fetal (MRC-5) e tumoral de mama (SK-BR-3). Os dados desse experimento estão demonstrados na Figura 45 e na Tabela 14.

Figura 44. Análise estatística Two-Way ANOVA para a comparação dos valores de viabilidade obtidos para os compostos em relação aos valores da cisplatina.



Fonte: Dados de pesquisa.

Tabela 14. Valores de viabilidade celular (%) com desvio padrão observados para os compostos na concentração de 3,13 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

Compostos 3,13 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Viabilidade Celular (%)			
	A2780cis	A549	MRC-5	SK-BR-3
PdL ^{Ch}	83,943 ± 2,179	95,648 ± 4,360	67,004 ± 1,133	85,942 ± 1,677
PdL ^{Ph}	86,337 ± 2,631	83,613 ± 3,898	71,643 ± 5,291	70,434 ± 2,237
PtL ^{Ch}	88,531 ± 3,890	88,172 ± 2,946	97,023 ± 2,607	78,933 ± 3,580
PtL ^{Ph}	100,700 ± 2,297	86,176 ± 4,159	88,798 ± 1,482	84,591 ± 5,889
CDDP	96,86 ± 2,366	102,212 ± 3,861	88,942 ± 5,740	81,488 ± 4,767

Fonte: Dados de pesquisa.

Para células tumorais de ovários resistentes a cisplatina (A2780cis), os complexos PdL^{Ch}, PdL^{Ph}, PtL^{Ch} apresentaram uma atividade ligeiramente melhor que a cisplatina. Para a linhagem tumoral de pulmão (A549) todos os complexos sintetizados apresentaram maior atividade que a cisplatina. Por outro lado, para linhagem não-tumoral de pulmão de origem fetal (MRC-5) os complexos PdL^{Ch} e PdL^{Ph} apresentaram toxicidade, uma vez que, menos células encontram-se viáveis para esta linhagem. Por fim, para a linhagem tumoral de mama (SK-BR-3) todos os complexos apresentaram atividade anticâncer de efeito similar a cisplatina. Acredita-se que a baixa atividade citotóxica é em decorrência da não labilização do ligante clorido em decorrência da forte interação intramolecular, observado na Figura 43,

visto que a quebra da ligação M-Cl pode fornecer um meio de interação do metal com as biomoléculas.

6. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos nos testes de caracterização foi possível afirmar que os ligantes H_2L^{Ch} e H_2L^{Ph} e que os complexos PdL^{Ch} , PdL^{Ph} , PtL^{Ch} e PtL^{Ph} foram sintetizados com rendimentos aceitáveis. O experimento de análise elementar verificou que as fórmulas empíricas propostas são condizentes com os resultados obtidos. Os espectros de absorção a região do infravermelho mostraram bandas vibracionais essenciais para evidenciar a presença de ligações como M-Cl ou o deslocamento da dupla ligação C=S no ligante livre para C=N no complexo. Os espectros de absorção na região do UV-visível confirmou que houve complexação através das características dos espectros obtidos, que indicavam bandas de transferência de carga entre metal e ligante. Nos espectros de ressonância magnética nuclear 1H e ^{31}P foi possível observar que a quantidade de átomos presentes nos espectros obtidos é compatível com o das estruturas propostas, além de conseguir atribuir algumas ligações como por exemplo M-P. Por fim o experimento de difração de raios-X em monocristal confirmou que os compostos sintetizados e as estruturas propostas são iguais, além de explicar o porquê da baixa solubilidade dos complexos. Apesar dos complexos apresentarem potencial para atividade antitumoral os testes de viabilidade celular não demonstraram resultados promissores em decorrência da baixa solubilidade dos complexos no meio celular. Desta forma, sendo então possível realizar mudanças na estrutura para a descoberta de novos complexos que possuam melhor atividade antineoplásica.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

Devido a síntese dos ligantes tiossemicarbazidas descritos neste trabalho nunca terem sido documentadas anteriormente, é possível sintetizar novos compostos a partir desses ligantes trocando os centros metálicos, trocando o grupo cloro coordenado ou até mesmo trocando o grupo trifenilfosfina coordenado, aumentando significativamente assim a possibilidade de criação de novos compostos com possível atividade biológica. Outra possibilidade é a síntese de novos ligantes, partindo de outros derivados de isotiocianatos, aumentando também significativamente o número de ligantes que podem ser sintetizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abu-Surrah, Adnan Salim, Haitham H Al-Sa'doni, e Maher Y Abdalla. "Palladium-Based Chemotherapeutic Agents: Routes toward Complexes with Good Antitumor Activity", [s.d.], 10.

Acharya, Prachi T., Zeel A. Bhavsar, Divya J. Jethava, Dhaval B. Patel, e Hitesh D. Patel. "A Review on Development of Bio-Active Thiosemicarbazide Derivatives: Recent Advances". *Journal of Molecular Structure* 1226 (15 de fevereiro de 2021): 129268. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129268>.

Ackermann, Susanne, e Ralf Mrowka. "Cancer – An Ongoing Fight Searching for Reasons and Therapies". *Acta Physiologica* 226, nº 1 (2019): e13275. <https://doi.org/10.1111/apha.13275>.

Almeida, Eduardo Tonon de, Antonio Eduardo Mauro, Anderson Martinez Santana, Adelino Vieira de Godoy Netto, e Iracilda Zeppone Carlos. "Emprego de compostos organometálicos mononucleares de paládio(II) na ativação de macrófagos peritoneais de camundongos". *Química Nova* 28 (junho de 2005): 405–8. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000300008>.

Andrade, Marceila de, e Sueli Ruil da Silva. "Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem". *Revista Brasileira de Enfermagem* 60 (junho de 2007): 331–35. <https://doi.org/10.1590/S0034-71672007000300016>.

Ashiq, Mehrban, Muhammad Danish, Muhammad Ali Mohsin, Sineen Bari, e Fareeha Mukhtar. "Chemistry of Platinum and Palladium Metal Complexes in Homogeneous and Heterogeneous Catalysis: A Mini Review", [s.d.].

B. D. Cullity, S. R. Stock – Elements of X-Ray Diffraction – Prentice Hall, 3rd edition, 2001

Bednarski, Patrick J., Fiona S. Mackay, e Peter J. Sadler. "Photoactivatable Platinum Complexes". *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry- Anti-Cancer Agents* 7, nº 1 (1º de janeiro de 2007): 75–93. <https://doi.org/10.2174/187152007779314053>.

Brandão, Hugo N., Juceni P. David, Ricardo D. Couto, Jorge A. P. Nascimento, e Jorge M. David. "Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos

derivados de plantas”. *Química Nova* 33 (2010): 1359–69. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000600026>.

Caires, Antonio Carlos Fávero, Eduardo T. Almeida, Antonio E. Mauro, Jefferson P. Hemerly, e Sandro R. Valentini. “Síntese e atividade citotóxica de alguns azido-ciclopaladados estabilizados com ligantes bifosfínicos”. *Química Nova* 22, nº 3 (junho de 1999): 329–34. <https://doi.org/10.1590/S0100-40421999000300008>.

Cepeda, Victoria, Miguel A. Fuertes, Josefina Castilla, Carlos Alonso, Celia Quevedo, e Jose M. Perez. “Biochemical Mechanisms of Cisplatin Cytotoxicity”. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry- Anti-Cancer Agents* 7, nº 1 (1º de janeiro de 2007): 3–18. <https://doi.org/10.2174/187152007779314044>.

Clavadetscher, Jessica, Eugenio Indrigo, Sunay V. Chankeshwara, Annamaria Lilienkampf, e Mark Bradley. “In-Cell Dual Drug Synthesis by Cancer-Targeting Palladium Catalysts”. *Angewandte Chemie* 129, nº 24 (2017): 6968–72. <https://doi.org/10.1002/ange.201702404>.

Czarnomysy, Robert, Dominika Radomska, Olga Klaudia Szewczyk, Piotr Roszczenko, e Krzysztof Bielawski. “Platinum and Palladium Complexes as Promising Sources for Antitumor Treatments”. *International Journal of Molecular Sciences* 22, nº 15 (janeiro de 2021): 8271. <https://doi.org/10.3390/ijms22158271>.

DeVita, Vincent T., e Edward Chu. “A History of Cancer Chemotherapy”. *Cancer Research* 68, nº 21 (1º de novembro de 2008): 8643–53. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6611>.

Divsalar, Adeleh, Ali Akbar Saboury, Hassan Mansoori-Torshizi, Mahboube Islami Moghaddam, Faizan Ahmad, e Golam Hossein Hakimelahi. “Comparative Studies on the Interaction Between Bovine β -lacto-globulin Type A and B and a New Designed Pd(II) Complex with Anti-tumor Activity at Different Temperatures”. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 26, nº 5 (1º de abril de 2009): 587–97. <https://doi.org/10.1080/07391102.2009.10507274>.

Etcheverry, Louise Patron. “Caracterização e aplicação de derivados de benzazolas em dispositivos orgânicos e emissores de luz”, 2016. <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/156412>.

Gómez-Ruiz, Santiago, Danijela Maksimović-Ivanić, Sanja Mijatović, e Goran N. Kaluđerović. “On the Discovery, Biological Effects, and Use of Cisplatin and Metallocenes in Anticancer Chemotherapy”. *Bioinorganic Chemistry and Applications* 2012 (12 de julho de 2012): e140284. <https://doi.org/10.1155/2012/140284>.

HOUSECROFT, Catherine E.; SHARPE, Alan G. **Química Inorgânica** 4o edição. Vol. 1; Rio de Janeiro: Editora LTC, 2013.

HOUSECROFT, Catherine E.; SHARPE, Alan G. **Química Inorgânica** 4o edição. Vol. 2; Rio de Janeiro: Editora LTC, 2013.

Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L.; *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*, 4th ed., Pearson: New York, 1993. Química inorgânica, shriver e atkins , 4 edição

Iakovidou, Z., A. Papageorgiou, M. A. Demertzis, E. Mioglou, D. Mourelatos, A. Kotsis, P. Nath Yadav, e D. Kovala-Demertzi. “Platinum(II) and Palladium(II) Complexes with 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazone: Cytogenetic and Antineoplastic Effects”. *Anti-Cancer Drugs* 12, nº 1 (janeiro de 2001): 65–70.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. “Como se comportam as células cancerosas?”, 26 de junho de 2018. <https://www.inca.gov.br/como-se-comportam-celulas-cancerosas>.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. “Como surge o câncer?”, 20 de fevereiro de 2018. <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. “Estatísticas de câncer”, 22 de agosto de 2018. <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. “O que causa o câncer?”, 12 de março de 2018. <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-cao-cancer>.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. “O que é câncer?”, 6 de fevereiro de 2018. <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. “Quimioterapia”, 24 de novembro de 2018. <https://www.inca.gov.br/tratamento/quimioterapia>.

Jahromi, Ehsan Zareian, Adeleh Divsalar, Ali Akbar Saboury, Sara Khaleghizadeh,

Hassan Mansouri-Torshizi, e Irena Kostova. “Palladium Complexes: New Candidates for Anti-Cancer Drugs”. *Journal of the Iranian Chemical Society* 13, nº 5 (1º de maio de 2016): 967–89. <https://doi.org/10.1007/s13738-015-0804-8>.

Kiss, Robert Csaba, Fen Xia, e Scarlett Acklin. “Targeting DNA Damage Response and Repair to Enhance Therapeutic Index in Cisplatin-Based Cancer Treatment”. *International Journal of Molecular Sciences* 22, nº 15 (janeiro de 2021): 8199. <https://doi.org/10.3390/ijms22158199>.

KÜHL, O. **Phosphorus-31 NMR spectroscopy: a concise introduction for the synthetic organic and organometallic chemist**. Berlin: Springer-Verlag, 2008. v. 1. p. 45.

Lee, J. D. **Química inorgânica não tão concisa**. Tradução da 5ª ed. inglesa. Editora Edgard Blücher Ltda.

Madhulaxmi, M, Krubha Iyer, Ruckmani Periasamy, Priyalochana Gajendran, e T Lakshmi. “Role of Cisplatin in Oral Squamous Cell Carcinoma – A Review” 7, nº 2 (2017): 4.

Maia, Pedro I. da S., Angélica Graminha, Fernando R. Pavan, Clarice Q. F. Leite, Alzir A. Batista, Davi F. Back, Ernesto S. Lang, et al. “Palladium(II) Complexes with Thiosemicarbazones: Syntheses, Characterization and Cytotoxicity against Breast Cancer Cells and Anti-Myco bacterium Tuberculosis Activity”. *Journal of the Brazilian Chemical Society* 21 (2010): 1177–86. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532010000700004>.

Mansouri-Torshizi, Hassan, Maryam Saeidifar, Fatemeh Khosravi, Adeleh Divsalar, Ali Akbar Saboury, e Zahra Yekke Ghasemi. “DNA-Binding and Thermodynamic Parameters, Structure and Cytotoxicity of Newly Designed Platinum(II) and Palladium(II) Anti-Tumor Complexes”. *Bulletin of the Korean Chemical Society* 32, nº 3 (2011): 947–55. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2011.32.3.947>.

Matesanz, Ana I., José M. Pérez, Paloma Navarro, José M. Moreno, Enrique Colacio, e Pilar Souza. “Synthesis and Characterization of Novel Palladium(II) Complexes of Bis(Thiosemicarbazone). Structure, Cytotoxic Activity and DNA Binding of Pd(II)-Benzyl Bis(Thiosemicarbazone)”. *Journal of Inorganic Biochemistry* 76, nº 1 (30 de julho de 1999): 29–37. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(99\)00105-1](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(99)00105-1).

Nadeem, Shafqat, Michael Bolte, Saeed Ahmad, Tahira Fazeelat, Syed Ahmed Tirmizi, Muhammad Khawar Rauf, Samina A. Sattar, Sadia Siddiq, Abdul Hameed, e Syed Zeeshan Haider. “Synthesis, Crystal Structures and, Antibacterial and Antiproliferative Activities in Vitro of Palladium(II) Complexes of Triphenylphosphine and Thioamides”. *Inorganica Chimica Acta* 363, nº 13 (25 de outubro de 2010): 3261–69. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2010.06.015>.

NAKAMOTO, K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds Part B: Applications in Coordination. Organometallic and Bioinorganic Chemistry, Wiley, New York.1997

Neves, Amanda P., e Maria D. Vargas. “Complexos de Platina(II) na Terapia do Câncer”. *Revista Virtual de Química* 3, nº 3 (5 de setembro de 2011): 196–209.

Oliveira, Carolina G., Isolda Romero-Canelón, Monize M. Silva, James P. C. Coverdale, Pedro Ivo S. Maia, Alzir A. Batista, Silvia Castelli, Alessandro Desideri, Peter J. Sadler, e Victor M. DeFlon. “Palladium(II) Complexes with Thiosemicarbazones Derived from Pyrene as Topoisomerase IB Inhibitors”. *Dalton Transactions* 48, nº 44 (2019): 16509–17. <https://doi.org/10.1039/C9DT02570G>.

Oliveira, Carolina Gonçalves. “Síntese, caracterização e estudo de mecanismo de ação de complexos de paládio e platina com ligantes tiossemicarbazonas derivados do pireno visando a obtenção de novos quimioterápicos anticâncer”. Text, Universidade de São Paulo, 2017. <https://doi.org/10.11606/T.75.2017.tde-19102017-093837>.

PAVIA, DONALD L., GARY M. LAMPMAN, GEARGE S. KRIZ, JAMES R. VYVYAN, “Introdução a Espectroscopia”, Tradução da 4ª ed. Americana, Editora Cengage Learning, 2010.

Quiroga, Adoración G., José M. Pérez, Isabel López-Solera, José R. Masaguer, Antonio Luque, Pascual Román, Andy Edwards, Carlos Alonso, e Carmen Navarro-Ranninger. “Novel Tetranuclear Orthometalated Complexes of Pd(II) and Pt(II) Derived from p-Isopropylbenzaldehyde Thiosemicarbazone with Cytotoxic Activity in cis-DDP Resistant Tumor Cell Lines. Interaction of These Complexes with DNA”. *Journal of Medicinal Chemistry* 41, nº 9 (1º de abril de 1998): 1399–1408. <https://doi.org/10.1021/jm970520d>.

Reis, Camilla Moretto dos. “Síntese e avaliação da atividade biológica de

tiossemicarbazidas, tiossemicarbazonas e cloridratos mesoiônicos da classe 1,3,4-tiadiazólio-2-aminida”, 3 de agosto de 2012. <https://tede.ufrj.br/handle/jspui/1584>.

Richardson, D. R. “Iron Chelators as Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer”. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 42, nº 3 (1º de junho de 2002): 267–81. [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(01\)00218-9](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00218-9).

Rogolino, Dominga, Alessia Bacchi, Laura De Luca, Gabriele Rispoli, Mario Sechi, Annelies Stevaert, Lieve Naesens, e Mauro Carcelli. “Investigation of the Salicylaldehyde Thiosemicarbazone Scaffold for Inhibition of Influenza Virus PA Endonuclease”. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* 20, nº 7 (1º de outubro de 2015): 1109–21. <https://doi.org/10.1007/s00775-015-1292-0>.

Serrano, Fabiana do Amaral [UNIFESP. “Novos compostos de paládio e rutênio com atividade antitumoral”, 25 de novembro de 2009. <https://repositorio.unifesp.br/xmlui/handle/11600/9844>.

SHELDRICK, G. M. SHELXS-97 and SHELXL2014, programs for the solution and refinement of crystal structures. Goettingen, 1997 e 2014. Programa de computador

Siddiqui, Eram Jamal, Iqbal Azad, Dr Abdul Rahman Khan, e Dr Tahmeena Khan. “THIOSEMICARBAZONE COMPLEXES AS VERSATILE MEDICINAL CHEMISTRY AGENTS: A REVIEW”. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 9, nº 3 (15 de maio de 2019): 689–703. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i3.2888>.

Silva, Priscila Pereira. “21ª Conferência Internacional em Educação Química”, [s.d.], 2.

SILVERSTEIN, R. M., F. X. WEBSTER E D. J. KIEMLE “Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos”, 7ª Edição, Editora LTC, Rio de Janeiro (2006)

Sousa, Luana Munique. “Síntese, caracterização e estudos biológicos envolvendo complexos de paládio(II) e rutênio(II) com hidrazidas e carbazatos”, 23 de fevereiro de 2016. <https://doi.org/10.14393/ufu.di.2016.108>.

Yan, Liangliang, Xiaoyong Wang, Yanqing Wang, Yangmiao Zhang, Yizhi Li, e Zijian Guo. “Cytotoxic Palladium(II) Complexes of 8-Aminoquinoline Derivatives and the Interaction with Human Serum Albumin”. *Journal of Inorganic Biochemistry*

106, n° 1 (1° de janeiro de 2012): 46–51.
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.09.032>.

Yousef, Tarek A, Farid A Badria, Shabane E Ghazy, Ola A El-Gammal, e Gaber M Abu El-Reash. “In Vitro and in Vivo Antitumor Activity of Some Synthesized 4-(2-Pyridyl)-3-Thiosemicarbazides Derivatives”, [s.d.], 10.