



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



**MEIRY LEANDRA DE LACERDA**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS BIOLÓGICOS DE COMPLEXOS  
DE PALÁDIO(II) E PLATINA(II) CONTENDO TIÓIS.**

**Uberlândia**

**2023**

**MEIRY LEANDRA DE LACERDA**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS BIOLÓGICOS DE COMPLEXOS DE  
PALÁDIO(II) E PLATINA(II) CONTENDO TIÓIS.**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências do Curso de Mestrado em Química.

**Linha de pesquisa:** Química Medicinal e Síntese Inorgânica.

**Orientador:** Prof. Dr. Wendell Guerra

**Uberlândia**

**2023**

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

L131 Lacerda, Meiry Leandra de, 1993-  
2023 SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS BIOLÓGICOS DE  
COMPLEXOS DE PALÁDIO(II) E PLATINA(II) CONTENDO TIÓIS  
[recurso eletrônico] / Meiry Leandra de Lacerda. - 2023.

Orientador: Wendell Guerra.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de  
Uberlândia, Pós-graduação em Química.  
Modo de acesso: Internet.  
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2023.647>  
Inclui bibliografia.

1. Química. I. Guerra, Wendell, 1977-, (Orient.). II.  
Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em  
Química. III. Título.

CDU: 54

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091  
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



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



### ATA

Programa de Pós-Graduação em:	Química				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, 384, PPGQUI				
Data:	Vinte e sete de outubro de dois mil e vinte e três	Hora de início:	14h	Hora de encerramento:	
Matrícula do Discente:	12122QMI007				
Nome do Discente:	Meiry Leandra de Lacerda				
Título do Trabalho:	"Síntese, caracterização e estudos biológicos de complexos de paládio(II) e platina(II) contendo tióis"				
Área de concentração:	Química				
Linha de pesquisa:	Química Bioinorgânica, Fotoquímica e Fotobiologia				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	"Planejamento e síntese de candidatos a fármacos"				

Reuniu-se, por webconferência, [link](https://teams.microsoft.com/l/meetupjoin/19%3aeCgGJKshSvvKr0UPd8c6ot_89Nt9xn_16it8x9eLyGY1%40thead.tacv2/1695150035655?context=%7b%22Tid%22%3a%22cd5e6d23-cb99-4189-88ab1a9021a0c451%22%2c%22Oid%22%3a%221391dcb0-cddb-44a3-ae67-35db552961c2%22%7d) a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Química, assim composta: Professores Doutores: **Gustavo Von Poelhsitz**, da Universidade Federal de Uberlândia; **Priscila Pereira Silva Caldeira**, do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG) - 2006 - Universidade Federal de Minas Gerais, e **Wendell Guerra**, orientador da candidata.

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

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

Aprovado.

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

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.



Documento assinado eletronicamente por **Wendell Guerra, Professor(a) do Magistério Superior**, em 27/10/2023, às 17:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Von Poelhsitz, Professor(a) do Magistério Superior**, em 27/10/2023, às 17:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Priscila Pereira Silva Caldeira, Usuário Externo**, em 01/11/2023, às 08:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4836734** e o código CRC **964D0BA3**.

---

Aos meus pais, Airton e Sônia que são meus exemplos de caráter, humildade e honestidade.

Ao meu irmão Airton Jr que esteve comigo em todos os momentos e sempre estará.

Aos meus avós João e Onézia, Eurípedes e Sebastiana que são minha alegria.

Aos meus amigos(as) que me incentivaram e estiveram comigo ao longo desta caminhada.

Dedico.

## AGRADECIMENTOS

À Deus, que sempre me guiou e me proporcionou tantas conquistas.

Aos meus pais, Sônia e Airton, por ser minha inspiração de força, humildade e honestidade. Obrigada por terem me apoiado, me ajudado e estado ao meu lado em todos os momentos de minha vida.

Ao meu irmão, Airton Júnior, por estar sempre comigo, com você nunca estarei sozinha.

Aos meus avós: Onézia e João, Sebastiana e Eurípedes que são meus segundos pais. Exemplos estes de força, garra, e vontade de viver. Obrigada pelos ensinamentos e por estarem comigo nessa conquista.

Ao meu orientador, professor Wendell, por ter aceitado me orientar mesmo sabendo de minhas limitações, por ter me apoiado e me incentivado a continuar e por ter acreditado em mim até mesmo quando eu duvidava. Obrigado por me proporcionar momentos de grande crescimento, tanto pessoal quando acadêmico. Tenho muito orgulho de dizer que sou aluna do professor Wendell Guerra.

A minha prima Lith Fontoura que me conhece desde que nasci e que me acolheu em sua casa quando iniciei a parte experimental, assim como toda a família Fontoura, que estão sempre torcendo e orando por mim e por minha família.

Aos meus amigos do LaSFar, que estiveram ao meu lado nessa caminhada: Ananda Mori, Lara Hewilin, Flavia Clemente, Guilherme Hercos, Douglas Davison, Danilo Farago, Thibault Lapierre, Nicolas Pétersson. Um agradecimento especial ao Raphael Tristão, por todo o ensinamento, pela tutoria, ajuda, amizade e parceria no decorrer do meu mestrado, sem você tudo seria mais difícil.

Aos meus amigos(as) da vida que estiveram ao meu lado nessa caminhada: Ana Paula, Bárbara Dias, Josiele Conrado e Marina Melo, Isabel Gobbo, que estiveram ali sempre me ouvindo e me apoiando.

Aos amigos (as) da bicicleta que agora fazem parte de minha vida e que me proporcionaram momentos de alegria, relaxamento e saúde mental nesse tempo: Michele, Lívia, Eliziana, Júlio, Lucas, assim como tantos outros.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química e ao Instituto de Química da UFU.

À Rede de Laboratórios Multiusuários da UFU (RELAM).

Aos técnicos e as pessoas que me auxiliaram durante este período nas análises executadas.

Ao Laboratório de Epidemiologia Molecular da Universidade Federal de Uberlândia localizado no Campus Umuarama por realizar os testes biológicos.

Aos Laboratórios parceiros que realizaram os testes biológicos.

Ao professor Dr. Pedro Paulo Corbi e sua aluna Gabriela por realizarem as análises de massas dos complexos.

Aos membros da Banca de Qualificação de Mestrado.

Muito Obrigada!

“Quem nós somos não pode ser separado de onde viemos.”

Malcolm Gladwell

## ATIVIDADES ACADÊMICAS RELEVANTES

- ✓ Publicação do artigo: Antimicrobial Resistance Challenged with Platinum(II) and Palladium(II) Complexes Containing 1,10-Phenanthroline and 5-Amino-1,3,4-Thiadiazole-2(3H)-Thione in *Campylobacter jejuni*, **Antibiotics**, 2022.
- ✓ Participação no congresso: XX Encontro Brasileiro de Química Inorgânica (XX-BMIC-2022) e o IX Encontro Brasileiro de Terras Raras (TR-2022).
- ✓ Trabalho apresentado na forma de poster: Um novo complexo  $Pt^{2+}$  com 1,4-benzodioxano-6-amina: ligação ao DNA e efeito citotóxico contra células de câncer de mama humano. XX Encontro Brasileiro de Química Inorgânica (XX-BMIC-2022) e IX Encontro Brasileiro de Terras Raras (TR-2022).
- ✓ Participação como colaboradora da atividade de extensão 9º Workshop do PPGQUI, promovido(a) pelo(a) Instituto de Química (IQUFU) da Universidade Federal de Uberlândia, vinculado ao programa 'VisitaQUI', sob a coordenação do(a) João Flavio da Silveira Petrucci - carga horária 10h em 19/10/2022.
- ✓ Atuação como Membro da Comissão Organizadora da atividade de extensão 9º Workshop do PPGQUI, promovido(a) pelo(a) Instituto de Química (IQUFU) da Universidade Federal de Uberlândia, vinculado ao programa 'VisitaQUI', realizado(a) no período de 19/10/2022, sob a coordenação do(a) João Flavio da Silveira Petrucci, com carga horária de 10 horas.

## RESUMO

A síntese racional de medicamentos à base de metal tem sido uma área de pesquisa vigorosa desde a introdução da cisplatina como primeiro fármaco de platina empregado no tratamento do câncer. Atualmente há uma série de complexos metálicos disponíveis como fármacos, mas a busca por novos medicamentos mais seguros e eficientes em relação aos já introduzidos nas práticas clínicas, bem como no uso destes no tratamento de doenças que há pouca ou nenhuma opção de tratamento disponível é crescente. Na presente dissertação de mestrado foi realizada a síntese e caracterização de oito novos complexos de paládio ou platina do tipo  $[\text{Pd}(\text{L}_1\text{-L}_4)_2(\text{en})]$  **1-4**,  $[\text{Pd}(\text{L}_5)(\text{en})]$  **5**,  $[\text{Pt}(\text{L}_1 \text{ e } \text{L}_4)_2(\text{en})]$  **6-7** e  $[\text{Pd}(\text{L}_3)_2(\text{fen})]$  **8**, sendo L os ligantes 2-tioxotiazolidina-4-ona (L1), 2-Tiouracil (L2), 5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (L3), 4-amino-6-hidroxi-2-mercaptopirimidina (L4) e 2-mercaptopiridina-3-ácido carboxílico (L5). Todos os complexos foram caracterizados pelas técnicas de análise elementar (CHNS e/ou CHN), condutividade molar, espectroscopia na região do infravermelho (IV), bem como por ressonância magnética nuclear RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Adicionalmente, os complexos **1**, **2**, **3** e **5** também foram caracterizados por espectroscopia de massas com ionização por eletrospray (HRESIMS). Os complexos obtidos são neutros (não eletrólitos) com o respectivo ligante coordenado ao íon metálico de forma monodentada através do átomo de enxofre após desprotonação, exceto no caso envolvendo o complexo **5**, cujo ligante coordenou-se ao íon metálico de maneira bidentada via átomos de oxigênio e enxofre, após ambos sofrerem desprotonação. Adicionalmente, os dados de análise elementar e IV permitiram inferir que os complexos **1**, **2**, **4**, **5** e **7** são monoidratados. Posteriormente, os compostos foram investigados em linhagens de células tumorais e normais e não apresentaram atividade. Contudo, quando foram analisados frente a cepas resistentes de *Campylobacter jejuni*, observou-se alguns bons resultados, principalmente para o complexo **1** e seu respectivo ligante (L1). Assim, os estudos biológicos revelaram que estes compostos não possuem uma toxicidade genérica e podem ser úteis no desenvolvimento de fármacos antibacterianos.

**Palavras-chave:** Síntese. Complexos de platina(II). Complexos de paládio(II). Tiolatos. *Campylobacter jejuni*.

## ABSTRACT

The rational synthesis of metal-based drugs has been an area of vigorous research since the introduction of cisplatin as the first platinum drug employed in the treatment of cancer. Currently there are several metal complexes available as drugs, but the search for new drugs that are safer and more efficient than those already introduced in clinical practices, as well as in the use of these in the treatment of diseases that there is little or no treatment option available is growing. In the master's thesis, the synthesis and characterization of eight new palladium or platinum complexes of the type  $[\text{Pd}(\text{L}_1\text{-L}_4)_2(\text{en})]$  **1-4**,  $[\text{Pd}(\text{L}_5)(\text{en})]$  **5**,  $[\text{Pt}(\text{L}_1 \text{ and } \text{L}_4)_2(\text{en})]$  **6-7** e  $[\text{Pd}(\text{L}_3)_2(\text{fen})]$  **8** were carried out, being L the ligands 2-thioxotiazolidine-4-one (L1), 2-thioracil (L2), 5-Amino-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (L3), 4-amino-6-hydroxy-2-mercaptopyrimidine (L4) and 2-mercaptopyridine-3-carboxylic acid (L5). All complexes were characterized by elemental analysis techniques (CHNS and/or CHN), molar conductivity, infrared spectroscopy (IR, as well as  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR nuclear magnetic resonance. Additionally, complexes **1**, **2**, **3** and **5** were also characterized by electrospray ionization mass spectroscopy (HRESIMS). The complexes obtained are neutral (non-electrolytes) with the respective ligand coordinated to the metal ion in a monodentate way through the sulfur atom after deprotonation, except in the case involving complex **5**, whose ligand coordinated with the metal ion in a bidentate manner via oxygen and sulfur atoms, after both undergo deprotonation. Additionally, the elemental and IV analysis data allowed us to infer those complexes **1**, **2**, **4**, **5** and **7** are monohydrated. Subsequently, the compounds were investigated in tumor and normal cell lines and showed no activity. However, when they were analyzed against resistant strains of *Campylobacter jejuni*, some good results were observed, especially for complex **1** and its respective ligand (L1). Thus, biological studies have revealed that these compounds do not have a generic toxicity and may be useful in the development of antibacterial drugs.

**Keywords:** Synthesis. Platinum(II) complexes, Palladium(II) complexes, Thiolates, *Campylobacter jejuni*.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estrutura da <i>cis</i> -diaminodichloroplatina(II), ou <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ], ou cisplatina...	21
<b>Figura 2</b> – Metalofármacos de platina(II) utilizados como quimioterápicos no tratamento de câncer.	22
<b>Figura 3</b> – Reações de substituição (I e II) e sucessivas reações de hidrólise (III–VI) da cisplatina em solução aquosa.	25
<b>Figura 4</b> – Estrutura das bases nitrogenadas: Adenina (I), Guanina (II) Citosina (III) e Timina (IV)	26
<b>Figura 5</b> – Adutos do tipo 1,2-Intrafitas e 1,3-Interfitas formados por meio da interação entre o DNA e a cisplatina.	27
<b>Figura 6</b> – Estrutura da <i>trans</i> -diaminodichloroplatina(II), ou <i>trans</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ], ou transplatina.	28
<b>Figura 7</b> – Ligações cruzadas interfilamentares (I) <i>trans</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]-DNA e ligações 1,2-intracadeia (II) <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]-DNA.	29
<b>Figura 8</b> – Estrutura da proteína glutationa	29
<b>Figura 9</b> – Complexos de rutênio com atividade antitumoral	31
<b>Figura 10</b> – Estrutura dos compostos de rutênio (III) NAMI-A e KP-1019	31
<b>Figura 11</b> – Fórmula estrutural I (Tookad) e II (Padeliporfina)	34
<b>Figura 12</b> – complexo de paládio com atividade antimicrobiana	35
<b>Figura 13</b> – Aplicações de heterocíclicos azólicos	36
<b>Figura 14</b> – Estruturas isoméricas	36
<b>Figura 15</b> – Equilíbrio tiona-tiol referente ao ligante (I) (L1) 2-tioxotiazolidina-4-ona e (II) (L2) 2-Tiouracil	37
<b>Figura 16</b> – Estruturas dos ligantes tiol-tiona utilizados nas sínteses dos complexos de paládio(II) e platina(II)	37
<b>Figura 17</b> – Espectro de massa do complexo <b>1</b> com os principais sinais identificados (A). Espectro de massa ESI (+) QTOF de <i>m/z</i> 100 a 1500;	55
<b>Figura 18</b> – Comparação de padrão isotópico experimental para o íon [C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> PdS <sub>4</sub> Na] <sup>+</sup> , em <i>m/z</i> 452,8772 (erro +0,4416 ppm). (B) experimental e (C) calculado.	55
<b>Figura 19</b> – Espectro de massa do complexo <b>2</b> com sinais identificados (D). Espectro de massa ESI (+) QTOF de <i>m/z</i> 100 a 1500;	56

<b>Figura 20</b> – (E) Comparação de padrão isotópico experimental para o íon $[C_{12}H_{21}N_8O_2Pd_2S_2]^+$ , em $m/z$ 586,9307 (erro +1,7037 ppm) e (F) Calculado .....	57
<b>Figura 21</b> – Espectro de massa do complexo <b>3</b> com sinais identificados (G). Espectro de massa ESI (+) QTOF de $m/z$ 100 a 1500; .....	57
<b>Figura 22</b> – (H) Comparação de padrão isotópico experimental para o íon $[PdC_6H_{12}N_8S_4^+H]^+$ em $m/z$ 430,9173 (erro de -0,4641 ppm) e (I) Calculado .....	58
<b>Figura 23</b> – Espectro de massa do complexo <b>5</b> com sinais identificados (J). Espectro de massa ESI (+) QTOF de $m/z$ 100 a 1500; .....	58
<b>Figura 24</b> – (K) Comparação de padrão isotópico experimental para o íon $[Pd_2C_{16}H_{22}N_6O_4S^{2+}H]^+$ em $m/z$ 640,9292 (erro de +0,3120 ppm) e (L) Calculado .....	59
<b>Figura 25</b> – Espectros na região do infravermelho do ligante (L1) 2-Tioxotiazolidina-4-ona. ....	60
<b>Figura 26</b> – Espectros na região do infravermelho do ligante (L2) Tiouracil. ....	61
<b>Figura 27</b> – Estruturas tautoméricas para o ligante (L3) .....	62
<b>Figura 28</b> – Espectros na região do infravermelho do ligante (L3) 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol .....	62
<b>Figura 29</b> – Espectros na região do infravermelho do ligante (L4) 4-amino-6-hidroxi-2-mercaptopirimidina.....	63
<b>Figura 30</b> – Espectros na região do infravermelho do ligante (L5) 2-mercaptopiridina-3-ácido carboxílico. ....	64
<b>Figura 31</b> – Espectros na região do infravermelho do complexo <b>1</b> e <b>6</b> e ligante (L1)...	68
<b>Figura 32</b> – Espectros na região do infravermelho do complexo <b>2</b> e ligante (L2).....	69
<b>Figura 33</b> – RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO) para complexo <b>1</b> . RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO) para ligante (L1). RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO) para o precursor ( $[Pd(en)Cl_2]$ ).	71
<b>Figura 34</b> – RMN de $^{13}C$ (400 MHz, DMSO) para complexo <b>1</b> . RMN de $^{13}C$ (400 MHz, DMSO) para o ligante (L1). ....	72
<b>Figura 35</b> – RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO) complexo <b>3</b> , ligante (L3) e precursor $[Pd(en)Cl_2]$ sobrepostos .....	74
<b>Figura 36</b> – RMN de $^{13}C$ (400 MHz, DMSO) complexo <b>3</b> e ligante (L3) sobrepostos ...	75
<b>Figura 37</b> – RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO) complexo <b>5</b> , ligante (L5) e precursor $[Pd(en)Cl_2]$ sobrepostos .....	77
<b>Figura 38</b> – RMN de $^{13}C$ (400 MHz, DMSO) complexo <b>5</b> e ligante (L5) sobrepostos ....	79
<b>Figura 1A</b> – Espectro na região do infravermelho referente ao precursor de paládio $Pd(en)Cl_2$ .....	106

<b>Figura 2A</b> – Espectro na região do infravermelho referente ao precursor de platina Pt(en)I <sub>2</sub> .....	107
<b>Figura 3A</b> – Espectros na região do infravermelho do complexo <b>3</b> com do ligante (L3) sobrepostos. ....	107
<b>Figura 4A</b> – Espectros na região do infravermelho do complexo <b>4</b> com do ligante (L4) sobrepostos. ....	108
<b>Figura 5A</b> – Espectros na região do infravermelho do complexo <b>5</b> com do ligante (L5) sobrepostos. ....	108
<b>Figura 6A</b> – Espectros na região do infravermelho do complexo <b>7</b> com do ligante (L4) sobrepostos. ....	109
<b>Figura 7A</b> – Espectros na região do infravermelho do complexo <b>8</b> com do ligante (L3) sobrepostos. ....	109
<b>Figura 8A</b> – RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) para precursor [Pd(en)Cl <sub>2</sub> ] .....	110
<b>Figura 9A</b> – RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) para precursor de [Pt(en)I <sub>2</sub> ].....	110
<b>Figura 10A</b> – RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) para precursor de [Pd(fen)Cl <sub>2</sub> ].....	111
<b>Figura 11A</b> – RMN de <sup>13</sup> C (400 MHz, DMSO) para complexo <b>1</b> : .....	112
<b>Figura 12A</b> – RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) para complexo <b>1</b> :.....	112
<b>Figura 13A</b> – RMN de <sup>13</sup> C (400 MHz, DMSO) para complexo <b>2</b> . ....	113
<b>Figura 14A</b> – RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) para complexo <b>2</b> .....	113
<b>Figura 15A</b> – RMN de <sup>13</sup> C (400 MHz, DMSO) para complexo <b>3</b> . ....	114
<b>Figura 16A</b> – RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) para complexo <b>3</b> .....	114
<b>Figura 17A</b> – RMN de <sup>13</sup> C (400 MHz, DMSO) para complexo <b>4</b> . ....	115
<b>Figura 18A</b> – RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) para complexo <b>4</b> .....	115
<b>Figura 19A</b> – RMN de <sup>13</sup> C (400 MHz, DMSO) para complexo <b>5</b> . ....	116
<b>Figura 20A</b> – RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) para complexo <b>5</b> .....	116
<b>Figura 21A</b> – RMN de <sup>13</sup> C (400 MHz, DMSO) para complexo <b>6</b> . ....	117
<b>Figura 22A</b> – RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) para complexo <b>6</b> .....	117
<b>Figura 23A</b> – RMN de <sup>13</sup> C (400 MHz, DMSO) para complexo <b>7</b> . ....	118
<b>Figura 24A</b> – RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) para complexo <b>7</b> .....	118
<b>Figura 25A</b> – RMN de <sup>13</sup> C (400 MHz, DMSO) para complexo <b>8</b> . ....	119
<b>Figura 26A</b> – RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) para complexo <b>8</b> .....	119
<b>Figura 27A</b> – RMN de <sup>13</sup> C (400 MHz, DMSO) para o ligante (L1).....	120
<b>Figura 28A</b> – RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) para o ligante (L1).....	120
<b>Figura 29A</b> – RMN de <sup>13</sup> C (400 MHz, DMSO) para o ligante (L2).....	121

<b>Figura 30A</b> – RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) para o ligante (L2) .....	121
<b>Figura 31A</b> – RMN de $^{13}\text{C}$ (400 MHz, DMSO) para o ligante (L3).....	122
<b>Figura 32A</b> – RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) para o ligante (L3) .....	122
<b>Figura 33A</b> – RMN de $^{13}\text{C}$ (400 MHz, DMSO) para o ligante (L4).....	123
<b>Figura 34A</b> – RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) para o ligante (L4) .....	123
<b>Figura 35A</b> – RMN de $^{13}\text{C}$ (400 MHz, DMSO) para o ligante (L5).....	124
<b>Figura 36A</b> – RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) para o ligante (L5) .....	124

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> – Métodos de sínteses para os complexos <b>1, 2, 3 e 4</b> .....	46
<b>Esquema 2</b> – Método de síntese para o complexo <b>5</b> .....	48
<b>Esquema 3</b> – Métodos de sínteses para os complexos <b>6 e 7</b> respectivamente .....	49
<b>Esquema 4</b> – Método de síntese para o complexo <b>8</b> .....	50

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Dados de análise elementar (CHN) para os complexos <b>1</b> e <b>8</b> e (CHNS) para os complexos <b>2-7</b> obtidos.....	52
<b>Tabela 2</b> – Faixas de condutividade molar ( $\Lambda_M$ ) para diferentes tipos de eletrólitos propostos por Geary e Velho. ....	53
<b>Tabela 3</b> – Valores de condutividade molar ( $\Lambda_M$ ) para os complexos <b>1-8</b> .....	53
<b>Tabela 4</b> – Valores de m/z experimental e calculado para os íons moleculares propostos para os complexos <b>1, 2, 3</b> e <b>5</b> analisados por espectrometria massas em alta resolução por <i>electrospray</i> . ....	59
<b>Tabela 5</b> – Atribuições dos modos vibracionais no infravermelho para os precursores Pd(en)Cl <sub>2</sub> e Pt(en)I <sub>2</sub> ; para os ligantes (L1)-(L5) e para os complexos <b>1-8</b> em cm <sup>-1</sup> .....	65
<b>Tabela 6</b> – Espectros de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> dos ligantes (L1)-(L5) e dos complexos <b>1-8</b> . Espectros de RMN de <sup>1</sup> H em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> dos precursores [Pd(en)Cl <sub>2</sub> ], [Pt(en)I <sub>2</sub> ] e [Pd(fen)Cl <sub>2</sub> ]......	80
<b>Tabela 7</b> – Concentração Inibitória Mínima em µg/mL dos compostos testados – resultado por bactéria	85
<b>Tabela 8</b> – Concentração Inibitória Mínima IC <sub>50</sub> dos compostos testados .....	87
<b>Tabela 1A</b> – Espectroscopia de massas eletrospray, diferentes espécies do padrão isotópico do complexo <b>1</b> .....	105
<b>Tabela 2A</b> – Espectroscopia de massas <i>eletrospray</i> , diferentes espécies do padrão isotópico do complexo <b>2</b> .....	105
<b>Tabela 3A</b> – Espectroscopia de massas <i>eletrospray</i> , diferentes espécies do padrão isotópico do complexo <b>3</b> .....	105
<b>Tabela 4A</b> – Espectroscopia de massas <i>eletrospray</i> , diferentes espécies do padrão isotópico do complexo <b>5</b> .....	106

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>CECCA</b>	Carcinoma escamocelular de canal anal
<b>d</b>	Dupleto
<b>DACH</b>	Diaminociclohexano
<b>dd</b>	Duplo-dupleto
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>HRESIMS</b>	Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por electrospray
<b>IV</b>	Espectroscopia na região do infravermelho
<b>J</b>	Constante de acoplamento
<b>m</b>	Multiplete
<b>m/z</b>	Razão massa carga
<b>MDR</b>	Bactérias multirresistentes
<b>MHz</b>	Mega Hertz
<b>NOX</b>	Número de oxidação
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PDR</b>	Pan-resistentes
<b>ppm</b>	Partes por milhão
<b>RMN</b>	Ressonância magnética nuclear
<b>s</b>	Simpleto
<b>t</b>	Triplete
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>UV-Vis</b>	Espectroscopia na região do ultravioleta-visível
<b>VTP</b>	Terapia fotodinâmica de alvo vascular
<b>δ</b>	Deslocamento químico
<b>ΛM</b>	Condutividade molar
<b>v</b>	Vibração de estiramento

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1. Infecções bacterianas, câncer e a química inorgânica medicinal. ....	19
1.2. Cisplatina e demais compostos de platina.....	21
1.3. Mecanismo de ação da cisplatina .....	24
1.4. Outros metais de transição como metalofármacos .....	29
1.5. Complexos de Paládio .....	32
1.6. Ligantes .....	35
2. OBJETIVOS.....	39
2.1. Objetivo Geral .....	39
2.2. Objetivos Específicos .....	39
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	40
3.1. Reagentes e solventes .....	40
3.2. Equipamentos .....	40
3.2.1. Análise elementar .....	40
3.2.2. Análise condutimétrica .....	40
3.2.3. Espectroscopia na região do infravermelho (IV).....	40
3.2.4. Espectroscopia de massas com ionização por eletrospray (HRESIMS) .....	41
3.2.5. Ressonância magnética nuclear (RMN) .....	41
3.3. Estudos biológicos .....	41
3.3.1. Determinação da citotoxicidade .....	41
3.3.2. Ensaio de redução de resazurina .....	42
3.3.3. Índice de seletividade (IS) .....	42
3.3.4. Tratamento de dados .....	43
3.3.5. Determinação da atividade antimicrobacteriana .....	43
3.3.6. Preparação das cepas .....	44
4. SÍNTESES DOS COMPLEXOS .....	45
4.1. Sínteses dos complexos de paládio(II) com etilenodiamina .....	45
4.1.1. Sínteses dos complexos <b>1-4</b> .....	45
4.1.2. Complexo <b>1</b> (coordenado ao ligante (L1)): [Pd(C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> NOS <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (en)].....	46
4.1.3. Complexo <b>2</b> (coordenado ao ligante (L2)): [Pd(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub> OS) <sub>2</sub> (en)].H <sub>2</sub> O .....	47
4.1.4. Complexo <b>3</b> (coordenado ao ligante (L3)): [Pd(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (en)]: .....	47
4.1.5. Complexo <b>4</b> (coordenado ao ligante (L4)): [Pd(C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S) <sub>2</sub> (en)].H <sub>2</sub> O.....	47

4.1.6. Síntese do complexo <b>5</b> (coordenado ao Ligante L5) .....	48
4.1.7. Complexo <b>5</b> (coordenado ao ligante (L5)): [Pd(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub> S)(en)].H <sub>2</sub> O .....	48
4.2. Sínteses dos complexos de platina(II) com etilenodiamina .....	48
4.2.1. Sínteses dos complexos <b>6-7</b> .....	48
4.2.2. Complexo <b>6</b> (coordenado ao ligante (L1)): [Pt(C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> NOS <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (en)].....	49
4.2.3. Complexo <b>7</b> (coordenado ao ligante (L4)): [Pt(C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S) <sub>2</sub> (en)].H <sub>2</sub> O.....	49
4.3. Síntese do complexo de paládio (II) com fenantrolina .....	50
4.3.1. Sínteses do complexo <b>8</b> (coordenado ao ligante (L3)) .....	50
4.3.2. Complexo <b>8</b> (coordenado ao ligante (L3)): [Pd(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (fen)] .....	50
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	51
5.1. Análise Elementar .....	51
5.2. Análise Condutimétrica .....	53
5.3. Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por <i>electrospray</i> (HRESIMS) .....	54
5.4. Espectroscopia na região do infravermelho (IV).....	60
5.5. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) .....	69
5.6. Teste biológico .....	83
5.6.1. Atividade antibacteriana .....	83
5.6.2. Atividade antitumoral.....	86
6. CONCLUSÕES .....	88
REFERÊNCIAS .....	89
ANEXOS .....	105
ANEXO A – TABELAS DOS DIFERENTES PADRÕES ISOTÓPICO .....	105
ANEXO B – ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO PRECURSORES: Pd(en)Cl <sub>2</sub> - Pt(en)I <sub>2</sub> .....	106
ANEXO C – ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO - COMPLEXOS <b>1-8</b> .....	107
ANEXO D – ESPECTROS DE RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C DOS PRECURSORES [Pd(en)Cl <sub>2</sub> ], [Pt(en)I <sub>2</sub> ] e [Pd(fen)Cl <sub>2</sub> ] .....	110
ANEXO E – ESPECTROS DE RMN <sup>13</sup> C, <sup>1</sup> H DOS COMPLEXOS <b>1-8</b> .....	112
ANEXO F – ESPECTROS DE RMN <sup>13</sup> C, <sup>1</sup> H DOS LIGANTES (L1)-(L5).....	120

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Infecções bacterianas, câncer e a química inorgânica medicinal.

A busca por novas terapias eficazes no combate a doenças infecciosas tem sido uma prioridade na área da saúde, uma vez que atualmente há uma disponibilidade relativamente baixa de fármacos eficazes para tratar patógenos resistentes ou negligenciados, o que constitui uma grande ameaça para toda a população (VILLALBA, 2015). A introdução dos antibióticos nas práticas clínicas foi de fato uma das descobertas mais relevantes do século XX (FRIEDMAN; TEMKIN; CARMELI, 2016). Com eles, a expectativa de vida aumentou significativamente, embora infecções causadas por bactérias multirresistentes (MDR) e até pan-resistentes (PDR) permaneçam entre as principais causas de morbidade e mortalidade de pacientes (MARTÍNEZ; BAQUERO, 2014), o que implica no contínuo desenvolvimento de novos antibióticos.

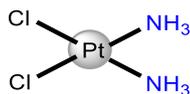
No que se refere à resistência, o uso excessivo, inadequado e indiscriminado de antibióticos tem contribuído para o surgimento de microrganismos resistentes, colocando em risco a eficácia dos tratamentos, o que se torna um grande problema mundial, uma vez que limita as opções de fármacos disponíveis no mercado, como mencionado acima (ROCHA *et al.*, 2011). Sendo assim, se faz importante a busca por novos agentes antimicrobianos de preferência com novos mecanismos de ação, que não sejam reconhecidos pelas bactérias resistentes, bem como novas alternativas terapêuticas aos antibióticos (BURNSIDE *et al.*, 2012; SILVA; LINCOPAN, 2012). De fato, a resistência antimicrobiana é um dos desafios atuais mais urgentes enfrentados pela comunidade médica e científica devido englobar um grande número de infecções (RIMA *et al.*, 2021).

Os agentes antimicrobianos ou antibióticos podem ser sintéticos ou naturais e seus efeitos vão desde a inibição do crescimento até a morte dos microrganismos. Deste modo, os que promovem a morte do microrganismo são classificados como bactericidas, mas se ocasionam apenas a inibição do crescimento microbiano são denominados bacteriostáticos (GUIMARÃES *et al.*, 2010). As bactérias são organismos procariontes unicelulares formados por uma membrana citoplasmática composta por uma bicamada fosfolipídica que separa o citoplasma do meio extracelular. Elas podem viver isoladas ou em colônias, com a ausência ou presença

de ar e são divididas em Gram positivas e Gram negativas (NOGUEIRA; MIGUEL, [s. d.]). As diferenças entre elas estão relacionadas a parede celular, na qual as Gram positivas possuem a parede celular composta predominantemente por peptidoglicano e as Gram negativas apresentam uma membrana externa a mais, constituída de lipopolissacarídeos (CASTRO, 2014; MIETZNER *et al.*, 2014; ROCHA *et al.*, 2011).

Além das infecções bacterianas, o câncer também é motivo de grande preocupação. Neste sentido, a Organização Mundial de Saúde (OMS) o coloca como a segunda causa de morte em todo o mundo com seis em cada dez óbitos em 2018 (OPAS, 2020). O câncer representa um conjunto de mais de 100 doenças, cujo crescimento desordenado de células (malignas) pode causar danos irreversíveis a tecidos e órgãos (INCA, 2022). Os tratamentos mais empregados para a cura ou remissão do câncer são a remoção cirúrgica do tumor, a radioterapia, a imunoterapia ou a quimioterapia que pode empregar tanto fármacos orgânicos quanto inorgânicos (SUDHAKAR, 2009). Geralmente mais de uma forma de tratamento é empregada e dentre as intervenções supracitadas, sem dúvidas, a quimioterapia é a mais amplamente utilizada, pois visa a inibição, controle e/ou a destruição das células tumorais (SUDHAKAR, 2009). Devido aos números crescentes de mortes e a necessidade de tratamentos mais efetivos, a busca por fármacos anticâncer tem-se alavancado nos últimos anos. Como nas infecções bacterianas, a resistência intrínseca ou adquirida é um problema grave enfrentado por pacientes submetidos à quimioterapia, o que diminui sua eficácia. Neste cenário, o desenvolvimento de fármacos eficazes e seguros que não sejam reconhecidos pelos mecanismos de resistência é um desafio bastante atual. Neste aspecto, uma abordagem amplamente empregada dentro do contexto da Química Inorgânica Medicinal envolve síntese de metalofármacos, principalmente baseados em platina ou algum outro metal do grupo, considerando que quimioterápicos de platina são um classe de sucesso dentro da oncologia e que os metais do grupo compartilham algumas similaridades (KALAIARASI *et al.*, 2022; NEVES; VARGAS, 2011; RODRIGUES, 2015; SILVA; SILVA; BELIAN, 2018; YILMAZ *et al.*, 2018).

**Figura 1** – Estrutura da *cis*-diaminodicloroplatina(II), ou *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], ou cisplatina.



Fonte: a autora.

Considerando as similaridades entre células humanas e bacterianas, posteriormente, a cisplatina foi avaliada frente a linhas de células tumorais obtendo resultados promissores que culminaram em testes mais avançados que permitiram sua introdução nas práticas clínicas a partir de 1978. Dessa forma, atualmente, a cisplatina é utilizada como quimioterápico para o tratamento de diversos tipos de câncer, como por exemplo, o de pulmão, de cabeça, de estômago, ovário, e principalmente o de testículo. Além disso, a cisplatina é utilizada em combinação com outros agentes antitumorais em cerca de 50 a 80% dos regimes quimioterápicos, o que a torna um dos fármacos mais empregados no tratamento do câncer (KISHIMOTO *et al.*, 2020; MOLINA, 2017; ROMANI, 2022). Neste ponto é interessante observar que a descoberta da cisplatina também indicou que metalofármacos poderiam também ser úteis no tratamento de infecções bacterianas, como descrito acima.

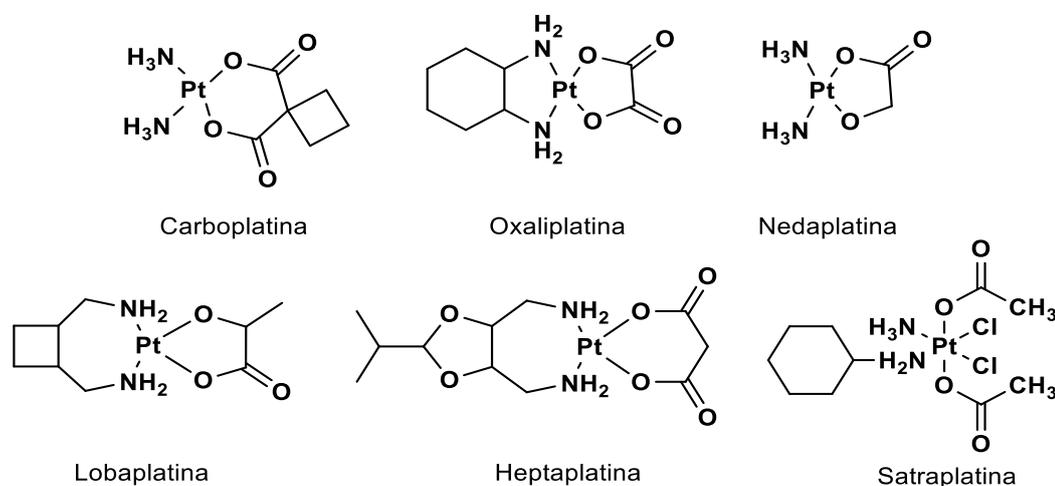
## 1.2. Cisplatina e demais compostos de platina

Apesar do tremendo sucesso na clínica oncológica, a cisplatina apresenta graves efeitos colaterais, bem como resistência que diminuem sua eficácia clínica. Neste sentido, as pesquisas continuam não apenas com o intuito de obter compostos mais seguros, mas também mais efetivos e se possível com mecanismos de ação diferentes do da cisplatina de modo a superar o fenômeno resistência, que pode ser intrínseca/natural (faz parte da herança genética devido às mutações genéticas) ou adquirida após o tratamento (MOLINA, 2017). A resistência adquirida pelo tempo de utilização da cisplatina representa uma dificuldade em seu uso e alguns fatores são atribuídos, como a seleção de células naturalmente resistentes e/ou o resultado da indução de um novo mecanismo de resistência. Por outro lado, na resistência natural, o fármaco não desempenha sua capacidade de atuação dentro da célula no seu alvo e uma causa disto pode ser o fato de as células-alvo se tornarem imunes aos ingredientes da droga, com isso, diferentes moléculas dentro da célula rejeitam a cisplatina antes que ela atue. Sendo assim a cisplatina tenta modificar/danificar o DNA dentro das células cancerosas enquanto o corpo naturalmente tenta reparar o DNA

danificado com proteínas. Sendo assim, algumas células reparam os danos causados pela cisplatina, reduzindo a eficácia da droga (FANELLI *et al.*, 2016; GUERRA *et al.*, 2006; NEVES; VARGAS, 2011; RODRIGUES, 2015; WILSON; LIPPARD, 2014).

Considerando as discussões acima, estudos posteriores com foco na obtenção de compostos mais seguros e eficazes foram realizados e um progresso considerável foi alcançado com o surgimento da carboplatina e oxaliplatina (**Figura 2**), que embora também apresentem efeitos colaterais graves e resistência, demonstram algumas vantagens, como por exemplo, a diminuição da nefrotoxicidade permitindo assim a administração de doses mais elevadas (FANELLI *et al.*, 2016). Contudo, ambos os compostos possuem menor espectro de ação em relação à cisplatina, podendo ser devido à estrutura molecular diferente, bem como a afinidade pelo ácido desoxirribonucleico (DNA) (MELLISH; KELLAND; HARRAP, 1993).

**Figura 2** – Metalofármacos de platina(II) utilizados como quimioterápicos no tratamento de câncer.



Fonte: a autora

A carboplatina é utilizada frequentemente para tratar câncer de ovário, pulmão, cabeça, pescoço, cérebro e neuroblastoma (ELLIS; HICKLIN, 2009; SOUZA, 2021). Sua combinação com outros fármacos possibilita um sinergismo e desta forma, tem sido utilizada também para o tratamento dos cânceres de colo uterino (GARCES *et al.*, 2013) e carcinoma escamocelular de canal anal (CECCA) metastático (carboplatina associada ao paclitaxel) (MDHEALTH, 2018) enquanto que a combinação envolvendo ifosfamida, carboplatina e etoposídeo é utilizada para neuroblastoma (KUSHNER *et al.*, 2013).

Como pode ser visto na Figura 2, a estrutura molecular da carboplatina contém o fragmento Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> presente na cisplatina. Por outro lado, contém também um grupo

dicarboxilato que proporciona a carboplatina uma menor toxicidade em comparação à cisplatina(SOUZA, 2021). A presença do dicarboxilato, menos lábil que os ligantes cloridos, torna a carboplatina menos tóxica, pois reações indesejáveis que ocorrem fora da célula ocorrem em menor grau (ALMEIDA *et al.*, 2005). Contudo, em termos de eficiência, a cisplatina apresentou um resultado melhor no tratamento para o câncer de testículo, dentre outros, enquanto que a carboplatina apresentou melhor resultado para o câncer de ovário, embora o uso destes metalofármacos dependa do estágio de desenvolvimento do câncer, assim como o grau de saúde do paciente (MOLINA, 2017; WHEATE *et al.*, 2010; WILSON; LIPPARD, 2014).

O oxaliplatina, por sua vez, possui o ligante carreador diaminociclohexano (DACH) ao invés de duas aminas, o que possibilita sua utilização em pacientes que apresentem resistência à cisplatina, uma vez que os adutos provenientes da interação complexo/DNA são diferentes daqueles envolvendo cisplatina. Como consequência, tem-se que os adutos provenientes da administração da oxaliplatina não são reconhecidos pelo sistema de reparo do DNA. Contudo, este fármaco também é menos eficaz em alguns casos de câncer quando comparado a cisplatina, embora a associação com outros medicamentos aumentem sua eficácia. Atualmente, a oxaliplatina é principalmente empregada em pacientes com câncer de cólon e reto (ELLIS; HICKLIN, 2009; RODRIGUES; RUGGIERO; GUERRA, 2009; WHEATE *et al.*, 2010).

Além dos complexos supracitados, que são de uso mundial, há também os complexos que possuem autorização apenas em países individuais; como é caso da nedaplatina, lobaplatina e heptaplatina (**Figura 2**) que estão disponíveis para uso apenas no Japão, China e Coreia do Sul, respectivamente (DILRUBA; KALAYDA, 2016).

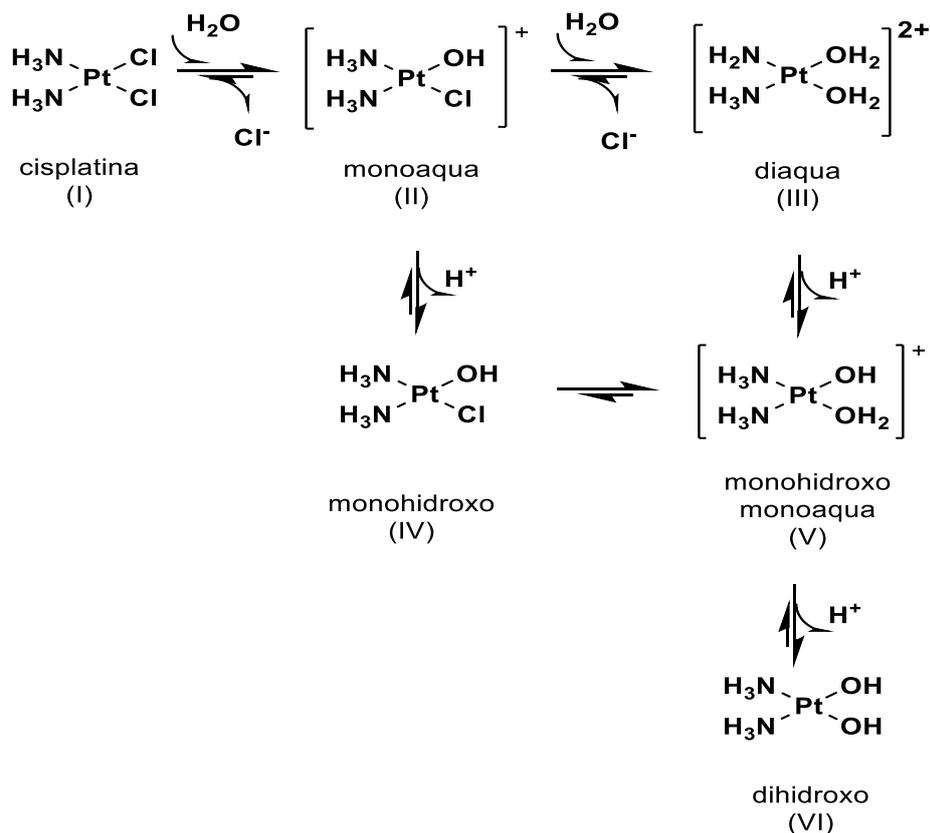
No que diz respeito ao desenvolvimento de novos complexos de platina, a satraplatina encontra-se em fase de testes clínicos. Ela possui uma geometria octaédrica, pois se trata de um centro metálico de Pt(IV), diferente da cisplatina que é Pt(II), geometria quadrado planar. Ademais possui dois grupos axiais de acetato que a tornam relativamente lipofílica, o que dá origem a uma permeabilidade melhorada através das membranas citoplasmáticas, demonstrando atividade antitumoral apreciável contra diversos tumores, incluindo câncer de ovário, cervical, de pulmão e em seus testes contra o câncer de próstata metastático mostrou um perfil farmacológico melhor que a cisplatina, pois não apresentou efeitos colaterais graves

como nefrotoxicidade, neurotoxicidade ou ototoxicidade. Os complexos de platina(IV) possuem algumas vantagens em relação aos compostos análogos de platina(II), sendo a principal delas o fato do alto estado de oxidação do átomo de platina conferir maior inércia química, tornando estes complexos menos sujeitos a sofrerem reações secundárias com biomoléculas, lembrando que tais reações são a principal causa dos efeitos colaterais da terapia com fármacos à base de platina (HAMBLEY *et al.*, 1999; PAULA *et al.*, 2010). Assim, em geral, a inércia química dos complexos de platina(IV) aumenta a probabilidade de que a droga chegue intacta ao interior das células. Por fim, a estabilidade de tais complexos em meio ácido faz com que sejam capazes de resistir às condições do trato gastrointestinal, viabilizando sua administração oral, o que não ocorre com os complexos de platina(II) supracitados (CHOY; PARK; YAO, 2008; FANELLI *et al.*, 2016; MAROTTA *et al.*, 2023; PERES; CUNHA, 2013; SILVAINO, 2018; SOUSA, 2016; YUN *et al.*, 2021; ZMEJKOVSKI; PANTELIC; KALUĐEROVIĆ, 2022).

### 1.3. Mecanismo de ação da cisplatina

O mecanismo de ação da cisplatina envolve sua hidrólise no organismo humano. Devido à corrente sanguínea apresentar uma elevada concentração de íons cloretos, as reações de substituição dos ligantes cloridos da cisplatina por moléculas de água não ocorrem em proporção elevada, mantendo assim parte considerável da cisplatina administrada em sua forma neutra. Após o fármaco entrar na célula, por transporte ativo ou passivo (PERES; CUNHA, 2013), a concentração de íons cloretos cai drasticamente e a cisplatina passa por sucessivas reações de hidrólise, o que permite a formação de espécies mais reativas, como exemplos, os complexos *cis*-diaminoaquacloroplatina(II) e diaminodiaaquacloroplatina(II) (**Figura 3**), que são as espécies monoaquo e diaquo, respectivamente. Este mecanismo de hidrólise é fundamental para a atuação farmacológica da cisplatina devido às espécies mono e diaquo interagirem eficientemente com a molécula de DNA (DESOIZE; MADOULET, 2002; FONTES; CÉSAR; BERALDO, 2005).

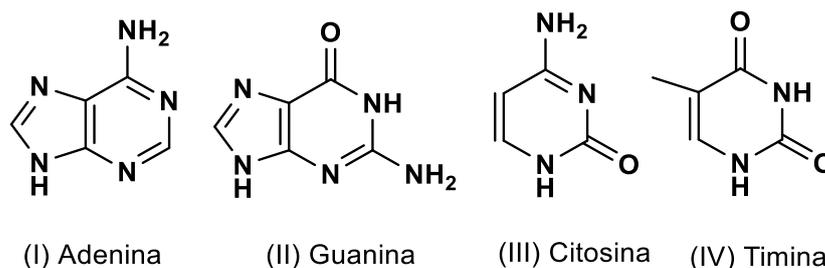
**Figura 3** – Reações de substituição (I e II) e sucessivas reações de hidrólise (III–VI) da cisplatina em solução aquosa.



Fonte: a autora

As espécies hidrolisadas têm o ácido desoxirribonucleico como o principal alvo biológico onde interagem gerando adutos que são fundamentais na ação antitumoral do fármaco. O DNA é uma estrutura formada por duas fitas contendo uma sequência de nucleotídeos compostos por três tipos de moléculas, a saber, a 2-desoxi-R-ribose, um grupo fosfatado e uma base nitrogenada, que pode ser a adenina (A), a guanina (G), a citosina (C) e a timina (T), representadas nas estruturas I, II, III e IV, respectivamente (**Figura 4**) (KISHIMOTO *et al.*, 2020). Tais nucleotídeos são unidos por ligações glicosídicas, enquanto as bases nitrogenadas são unidas por ligações de hidrogênio. Devido aos ângulos destas ligações, as fitas do DNA apresentam o formato de dupla hélice (AURAS *et al.*, 2018; JAMIESON; LIPPARD, 1999; PRATES; BLOCH, 2001; SILVESTRI; BRODBELT, 2013; VIEIRA, 2007).

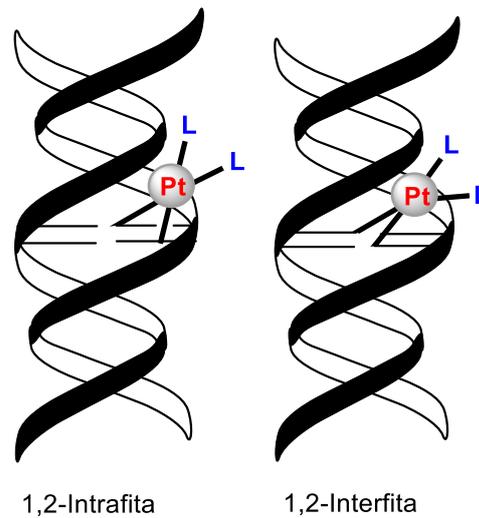
**Figura 4** – Estrutura das bases nitrogenadas: Adenina (I), Guanina (II) Citosina (III) e Timina (IV)



Fonte: a autora

O fragmento "Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>" pode se ligar ao DNA de diversas formas, porém estudos apontaram que os átomos preferenciais para a coordenação são os nitrogênios N7 das bases guanina e adenina, por serem mais acessíveis e mais nucleofílicos que os demais átomos de nitrogênio, sendo que a estabilidade destes adutos relaciona-se com a possibilidade de formação de ligações de hidrogênios do grupo NH<sub>3</sub> da cisplatina com o oxigênio da guanina. Assim, tem-se que o principal aduto cisplatina-DNA é resultado da ligação cruzada 1,2-intrafita no qual a platina(II) encontra-se ligada a duas bases adjacentes (G-G, 60% ou A-G 20%), sendo este o principal aduto responsável pela indução da apoptose (morte celular programada) e necrose da célula, além de ser o principal responsável pelos efeitos anticancerígenos da cisplatina (NEVES; VARGAS, 2011; PERES; CUNHA, 2013). Outros adutos, porém não tão comuns podem também ser gerados através de duas bases em diferentes fitas (interação interfitas (**Figura 5**)), por meio da ligação da platina a uma fita do DNA e uma proteína ou por ligação da platina a duas bases não-adjacentes resultando em ligação cruzada 1,3-intrafita (**Figura 5**). As interações supracitadas provocam distorções significativas na dupla hélice do DNA causando desenovelamento e torção na estrutura do DNA Assim, as distorções resultantes destes adutos também são responsáveis pela atividade anticancerígena da cisplatina, induzindo a apoptose e impedindo a replicação e a transcrição do DNA (ALBERTO; BUTERA; RUSSO, 2011; EASTMAN, 1983; GÓMEZ-RUIZ *et al.*, 2012; HANNON, 2007; JAMIESON; LIPPARD, 1999; MELLO; LIPPARD; ESSIGMANN, 1995; MOLINA, 2017; NEVES; VARGAS, 2011; SOUSA, 2016; YADHUKRISHNAN *et al.*, 2020).

**Figura 5** – Adutos do tipo 1,2-Intrafita e 1,3-Interfitas formados por meio da interação entre o DNA e a cisplatina.

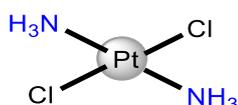


Fonte: a autora.

Diferentemente da cisplatina, o composto transplatina - *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] ou *trans*-diaminodichloroplatina(II) (**Figura 6**), também produzido durante a inibição da bactéria *Escherichia coli*, apresentou-se inerte na inibição do crescimento das células. (FONTES; CÉSAR; BERALDO, 2005). A ineficácia da transplatina pode ser devida a alguns fatores: (i) os ligantes cloridos estão na posição *trans*, logo, eles são mais reativos que os ligantes cloridos na posição *cis*. Portanto, podem realizar reações indesejáveis com biomoléculas do plasma e de outros tecidos, o que contribui para a sua toxicidade (COLUCCIA; NATILE, 2007); (ii) os adutos do tipo 1,2-intracadeia, que é a principal lesão citotóxica ao DNA gerada pela cisplatina, é estereoquimicamente inacessível a transplatina (NEVES; VARGAS, 2011). No caso, o complexo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] forma ligações cruzadas interfilamentares formadas pelos filamentos de nucleotídeos que se enrolam em torno de um eixo central (**Figura 7**). Esses filamentos se mantêm unidos por ligações de hidrogênio que ocorrem entre as bases nitrogenadas complementares, como adenina-timina e citosina-guanina. (FONTES; CÉSAR; BERALDO, 2005; KISHIMOTO *et al.*, 2020; PELEG-SHULMAN; NAJAJREH; GIBSON, 2002; YILMAZ *et al.*, 2018)(iii) devido a ação de proteínas catadoras desintoxicantes como o caso da glutatona (**Figura 8**), que é o principal tiol não proteico envolvido na defesa celular antioxidante. Trata-se de um tripeptídeo composto por cisteína, ácido glutâmico e glicina cujo grupo ativo é representado pelo tiol (-SH) do resíduo de cisteína. O átomo de enxofre presente na estrutura do

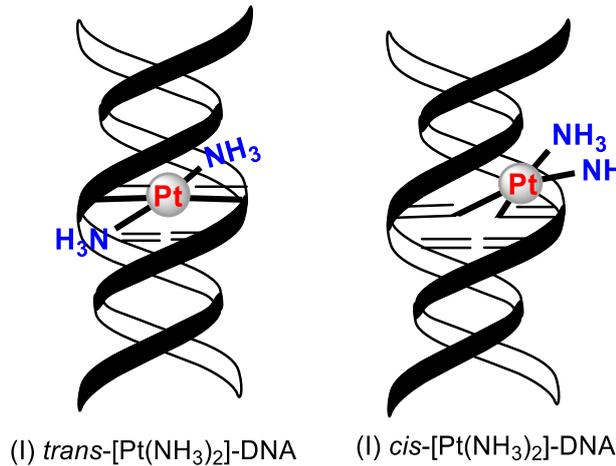
tripeptídeo possibilita a formação de fortes ligações covalentes com metais macios, o que ajuda a torná-la uma biomolécula importante no transporte de metais macios dentre outras espécies tóxicas para fora da célula (LOCIGNO; CASTRONOVO, 2001; PASTORE *et al.*, 2003). Alterações nas concentrações fisiológicas desta molécula estão correlacionadas com diversos distúrbios como o Alzheimer (LIU *et al.*, 2004; PINNEN *et al.*, 2011), Parkinson (RODRIGUES, 2020; RODRIGUES; SILVA; GUERRA, 2012), bem como o câncer de mama (YEH *et al.*, 2006). Tanto a cisplatina quanto a transplatina são conhecidas por se ligarem à glutathiona, mas a transplatina tem uma maior afinidade por ela. Isso significa que a transplatina pode formar complexos mais estáveis com a glutathiona, o que pode afetar a sua capacidade de se ligar ao DNA das células cancerosas (BIANCO *et al.*, 2005; FONTES; CÉSAR; BERALDO, 2005). Além disso, a transplatina também pode ser mais facilmente metabolizada em seus metabólitos tóxicos em comparação com a cisplatina, o que pode levar a uma maior toxicidade sistêmica e a uma diminuição da sua eficácia. Devido a essa afinidade transplatina glutathiona, necessita-se de uma dosagem maior de transplatina quando comparada com a cisplatina, para que a mesma se ligue na mesma quantidade de átomos de platina por nucleotídeo de DNA nas células vivas (MELLISH; KELLAND; HARRAP, 1993; NEVES; VARGAS, 2011; VIEIRA, 2007).

**Figura 6** – Estrutura da *trans*-diaminodichloroplatina(II), ou *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], ou transplatina.



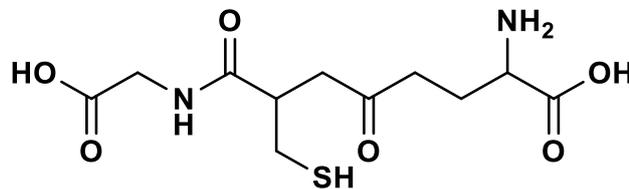
Fonte: a autora.

**Figura 7** – Ligações cruzadas interfilamentares (I) *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-DNA e ligações 1,2-intracadeia (II) *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-DNA



Fonte: a autora

**Figura 8** – Estrutura da proteína glutatona



Fonte: a autora.

#### 1.4. Outros metais de transição como metalofármacos

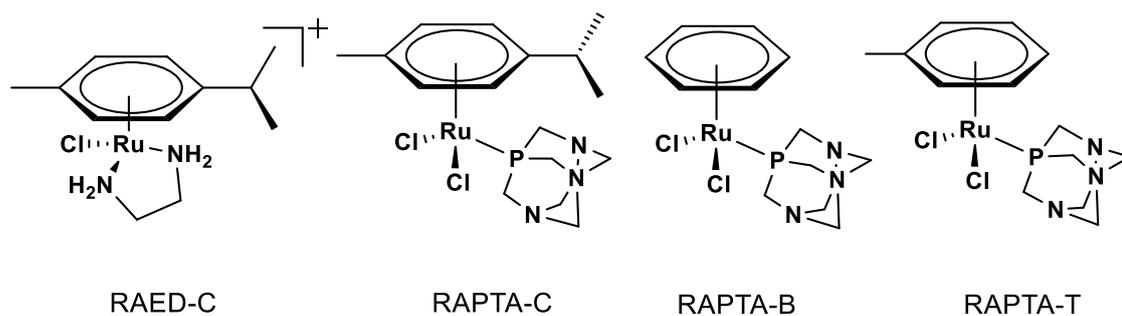
A troca do elemento central possibilita a modificação das propriedades químicas e físicas dos complexos, assim como altera o alvo biológico ou a afinidade pelo mesmo. De fato, a troca de um íon metálico por outro ou uma simples modificação no número de oxidação (nox) afeta a estrutura do complexo e conseqüentemente sua capacidade de interagir com proteínas e outras moléculas biológicas, o que pode levar a efeitos terapêuticos específicos (AUGUSTO, 2022; CARDOSO, 2010; NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017). Muitos medicamentos funcionam inibindo a atividade de proteínas distintas através da ligação a regiões específicas dessas proteínas, o que impede que elas executem suas funções normais. Se a estrutura de uma proteína alvo muda, por exemplo, por conta de uma mutação genética, isso pode afetar a capacidade de um determinado medicamento interagir com ela e inibir sua atividade (ANDRADE; DARINI, ). Da mesma forma, se a estrutura de um complexo proteico envolvido em uma determinada via bioquímica mudar, isso pode afetar sua interação com outras proteínas e moléculas nessa via, o que pode ter implicações terapêuticas

importantes (ANDRADE; DARINI, ; AUGUSTO, 2022; CARDOSO, 2010; NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017; RODRIGUES, 2020).

Considerando as propriedades biológicas devidas a um centro metálico específico e no embalo do sucesso da cisplatina, muitos grupos de pesquisa começaram a preparar complexos metálicos de maneira racional com o intuito de avaliar suas propriedades farmacológicas. Por conta disso, vários complexos metálicos foram desenvolvidos ou melhorados/racionalizados a partir de fármacos antigos. Assim, complexos de prata como a sulfadiazina de prata são importantes para tratar infecções de feridas em pacientes com queimaduras de segundo e terceiro grau, a auranofina, um fármaco baseado em ouro(I), tem sido usado no tratamento de artrite reumatoide desde 1985, enquanto complexos de bismuto(III) têm sido extensivamente explorados como agentes anti-úlceras. Além destes exemplos, vários complexos têm sido testados como fármacos, principalmente aqueles contendo os metais cobre, rutênio, paládio dentre outros (AZEVEDO *et al.*, 2016; MEDICI *et al.*, 2015; SODHI, 2019). Com isso, a modificação do centro metálico em complexos pode melhorar sua absorção e distribuição no organismo, o que pode aumentar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais (ANDRADE; DARINI, ; NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017; RODRIGUES, 2020).

Complexos de rutênio têm o perfil cinético de substituição de ligante semelhante aos dos complexos  $Pt^{+2}$  em meio aquoso, portanto, são alternativas promissoras aos complexos de platina para moléculas bioativas (CAO; ZHENG; CHEN, 2015; CARDOSO, 2010; YADAV *et al.*, 2013). Recentemente, pesquisas têm investigado a aplicação de complexos do tipo rutênio-arenos no tratamento de doenças, principalmente como agentes antitumorais, como os complexos RAED-C, RAPTA-C, RAPTA-B e RAPTA-T (**Figura 9**) que apresentaram resultados promissores para efeitos anti-metastáticos e anti-angiogênicos (CAO; ZHENG; CHEN, 2015; DIAS *et al.*, 2007; ĐUKIĆ *et al.*, 2020; LOPES, 2021; MEDICI *et al.*, 2015; VEGAS, 2013). Além disso, estudos têm mostrado que complexos Ru(II)-arenos podem ser utilizados em combinação com outros agentes quimioterápicos, potencializando a sua atividade antitumoral (DIAS *et al.*, 2007; VEGAS, 2013).

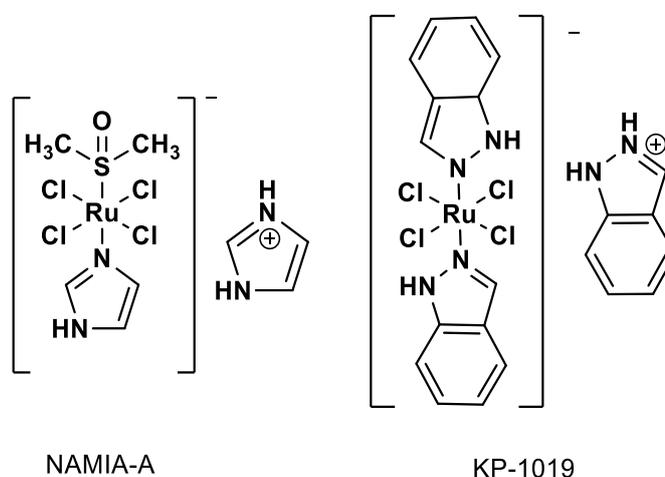
**Figura 9** – Complexos de rutênio com atividade antitumoral



Fonte: a autora

Os complexos *trans*-DMSO-imidazol-tetraclororutenato(III) de imidazólio (NAMI-A) e o *trans*-[tetra-clorobis(1H-indazol)-rutenato(III)] de indazólio (KP-1019) (**Figura 10**), são exemplos de compostos de rutênio(III) que chegaram até a fase de testes clínicos apresentando resultados promissores (BERGAMO *et al.*, 2012; HARTINGER *et al.*, 2006; NUNES, 2012). O fármaco NAMI-A apresentou atividade contra câncer de pulmão, colorretal, melanoma, ovário e pâncreas, enquanto o KP-1019 mostrou ser ativo para tumores primários. Contudo, posteriormente, os testes com esses complexos foram interrompidos devido ao fato de estes compostos apresentarem baixa eficácia *in vivo* (ALESSIO; MESSORI, 2019; ALLARDYCE; DYSON, 2016; BERGAMO *et al.*, 2012; DEPENBROCK *et al.*, 1997; HARTINGER *et al.*, 2006; KOSTOVA, 2006; LIANG *et al.*, 2020; NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017; SOUSA, 2016)

**Figura 10** – Estrutura dos compostos de rutênio (III) NAMI-A e KP-1019



Fonte: a autora

Além do rutênio, temos os metais de transição cobre e ouro com potencial uso no tratamento do câncer. Estudos mostraram que alguns complexos de ouro podem

inibir o crescimento de células cancerosas e induzir a apoptose em várias linhagens de células, incluindo câncer de mama, próstata, ovário, pulmão e cólon (MIZDAL, 2018; MOGA, 2012; RODRIGUES; SILVA; GUERRA, 2012). Assim como os complexos de ouro, os de cobre podem ser utilizados no tratamento de câncer e como principal exemplo temos os complexos de cobre(II) denominados casiopeinas). As casiopeinas durante estudos apresentaram efeitos citostáticos e citotóxicos para vários tipos de células tumorais *in vitro*, além de causar a apoptose de células, porém seus testes clínicos não avançaram (SERMENT-GUERRERO *et al.*, 2011). Além disso, o cobre também tem sido estudado no tratamento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, por possuir um papel importante na regulação do funcionamento das células nervosas (CONRY, 2011; MIZDAL, 2018; MOGA, 2012; NUNES, 2012; SILVA *et al.*, 2011a, 2011b; TIZOTTI, 2013).

### 1.5. Complexos de Paládio

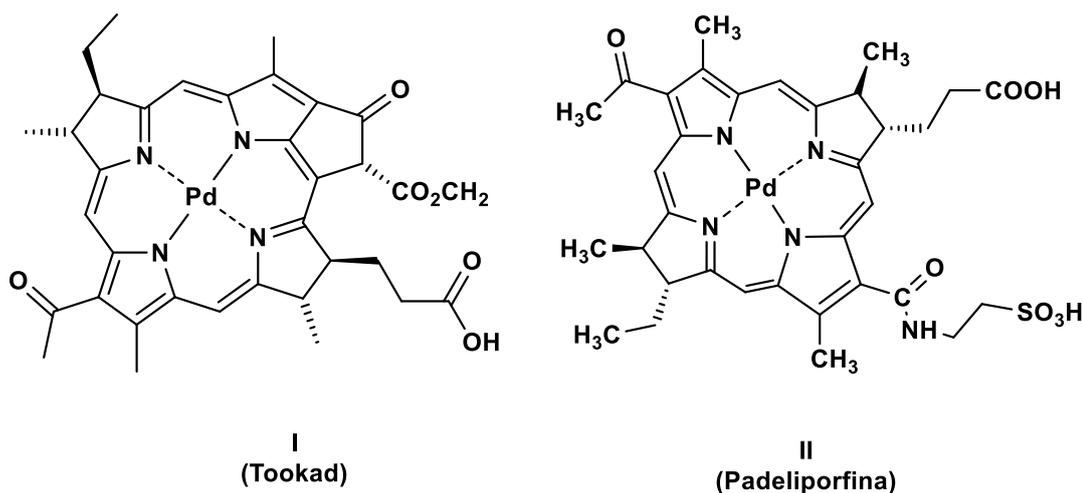
Assim como os complexos de rutênio, cobre e ouro, os complexos de paládio(II) têm sido cada vez mais avaliados como fármacos, devido ao fato deste íon metálico ser isoestrutural à platina(II) (HOUSECROFT; SHARPE, 2013). Além disso, de acordo com a teoria de Pearson, ambos os íons  $Pd^{2+}$  e  $Pt^{2+}$  são considerados ácidos macios, o que faz com que ambas as espécies gerem ligações mais fortes com bases macias de enxofre, bem como com bases intermediárias, ligantes nitrogenados, como exemplo. Por outro lado, ligantes contendo átomos de oxigênio (base dura) geram ligações mais fracas (MIESSLER; FISCHER; TARR, [s. d.]).

Quanto a cinética, reações envolvendo sais de paládio(II) geralmente são mais rápidas do que aquelas envolvendo sais de platina(II) (MEDICI *et al.*, 2015; SOUSA, 2016). A maior labilidade do paládio(II) em relação à platina(II) leva à uma tendência maior dos complexos de paládio sofrerem reações mais rápidas de trocas de ligantes em solução (substituição) (FANELLI *et al.*, 2016; LAZAREVIĆ; RILAK; BUGARČIĆ, 2017). Devido a este fator, a escolha de ligantes volumosos e de preferência quelantes (diaminas, fenantrolina, tiossemicarbazonas, como exemplos) se torna necessária para que o complexo desejado ou fragmento ativo chegue ao alvo em concentrações adequadas, a fim de proporcionar a ação terapêutica desejada (JAHROMI *et al.*, 2016; SILVAINO, 2018).

Uma das vantagens envolvendo complexos de paládio(II) seria o custo de preparação desses complexos, uma vez que os sais de paládio comumente empregados nas reações de síntese são mais baratos quando comparados aos sais análogos de platina (CASTRO, 2014). Outra vantagem adicional seria a menor toxicidade, pois geralmente complexos de Pd<sup>2+</sup> são menos tóxicos do que os complexos de Pt<sup>2+</sup> (LAZAREVIĆ; RILAK; BUGARČIĆ, 2017). Por fim, geralmente os complexos de paládio(II) apresentam uma maior solubilidade em solução aquosa quando comparados com compostos análogos de platina(II) (MEDICI *et al.*, 2015; SILVAINO, 2018).

Quanto ao uso de complexos de paládio como medicamentos, um exemplo interessante é o fármaco denominado Tookad (**complexo I - Figura 11**), um medicamento aplicado para câncer de próstata. O Tookad é utilizado através da terapia fotodinâmica de alvo vascular (VTP). É importante destacar que essa terapia depende de três fatores importantes para dar certo: um agente fotossensibilizador para aumentar a sensibilidade à energia luminosa; luz em um comprimento de onda específico e oxigênio para conduzir a reação (AZZOUZI *et al.*, 2013). Outro exemplo de complexo de paládio(II) que apresentou resultados excelentes *in vitro* e *in vivo* é padeliporfina (**complexo II - Figura 11**). A padeliporfina é solúvel em água e vem sendo utilizada em fotoquimioterapia vascular direcionada (VTP) para o tratamento do câncer de próstata de baixo risco (BUGAJ, 2016; SILVA *et al.*, 2023). Outros exemplos interessantes envolvem os complexos de paládio com tiossemicarbazonas, que se mostraram ativos em células tumorais resistentes à cisplatina. Investigações a respeito do mecanismo de ação sugerem que esses compostos se ligam ao DNA através de coordenação interfitas, ao contrário da cisplatina, que se liga predominantemente a duas guaninas na mesma fita. Acredita-se que seria esta a razão pelas quais os complexos de paládio contendo tiossemicarbazonas se mostram ativos nas células resistentes (FONTES; CÉSAR; BERALDO, 2005). No entanto, apesar das intensas pesquisas e o fato destes complexos serem bastante promissores, eles ainda não são utilizados nas práticas médicas.

**Figura 11** – Fórmula estrutural I (Tookad) e II (Padeliporfina)

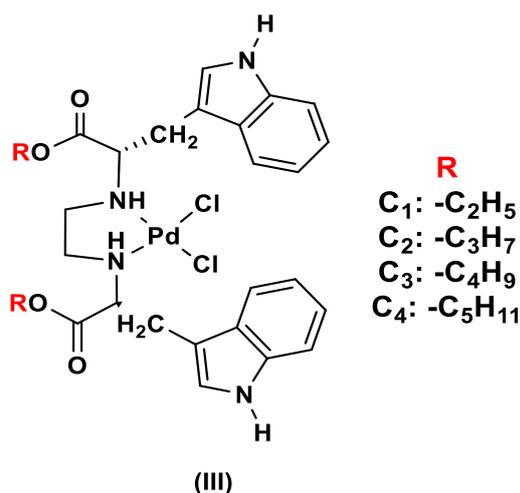


Fonte: a autora

Além da atividade antitumoral, complexos de paládio(II) são promissores agentes antimicrobianos. Por exemplo, complexos de paládio(II) contendo antibióticos da família das tetraciclina foram tão eficientes quanto a tetraciclina na inibição do crescimento de duas estirpes sensíveis de bactérias, a saber, *E. coli* HB101 e ATCC25922 e dezesseis vezes mais potente contra a estirpe resistente HB101/pBR322, resistente a tetraciclina (CASTRO, 2014; GUERRA *et al.*, 2005; VIEIRA, 2007). Estes resultados são importantes, pois a tetraciclina, embora em desuso por causa do fenômeno da resistência, ainda é um importante agente antimicrobiano contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas que pode ter seu uso clínico restaurado/renovado via coordenação metálica (CHARTONE-SOUZA *et al.*, 2005; ROCHA *et al.*, 2011).

Efeito antifúngico e antibacteriano também foi relatado para complexos com tiossemicarbazonas estudados *in vitro*, em que os complexos apresentaram efeito contra a bactéria gram-positiva *Staphylococcus aureus*, bem como uma efetiva atividade antifúngica contra *Candida albicans* (KOVALA-DEMERTZI *et al.*, 2001). Além do mais, o complexo (III) com suas variações (**Figura 12**), apresentou atividade antimicrobiana durante seus testes, mostrando um melhor resultado para a bactéria *Escherichia coli* ATCC 25922 (JOVIČIĆ MILIĆ *et al.*, 2020). Com relação à atividade contra *Mycobacterium tuberculosis*, complexos de paládio(II) apresentaram resultados promissores com as cepas de *M. tuberculosis*, sendo que o complexo binuclear [Pd(μ-Pz)(N<sub>3</sub>)(PPH<sub>3</sub>)]<sub>2</sub> apresentou melhores resultados que a pirazamida, medicamento utilizado na prática clínica (CASTRO, 2014).

**Figura 12** – complexo de paládio com atividade antimicrobiana



Fonte: a autora

Diante do cenário atual em que vários complexos metálicos têm sido utilizados nas práticas clínicas e considerando o desenvolvimento de novos complexos, alguns em fase de testes clínicos, a síntese racional de medicamentos baseado em metais é ainda um campo de estudo em efervescência, com novos tipos estruturais emergindo de diferentes laboratórios de pesquisa e com diferentes objetivos. A troca do centro metálico, como discutido anteriormente, é sim uma opção promissora para o desenvolvimento de novos metalofármacos e a enorme gama de metais de transição permite uma boa margem para novos estudos. Atualmente, sabe-se que diversos complexos metálicos possuem atividade antimicrobiana, antitumoral, anti-inflamatória e antiviral, gerando assim um campo amplo de possibilidades de aplicações (WHEATE *et al.*, 2010).

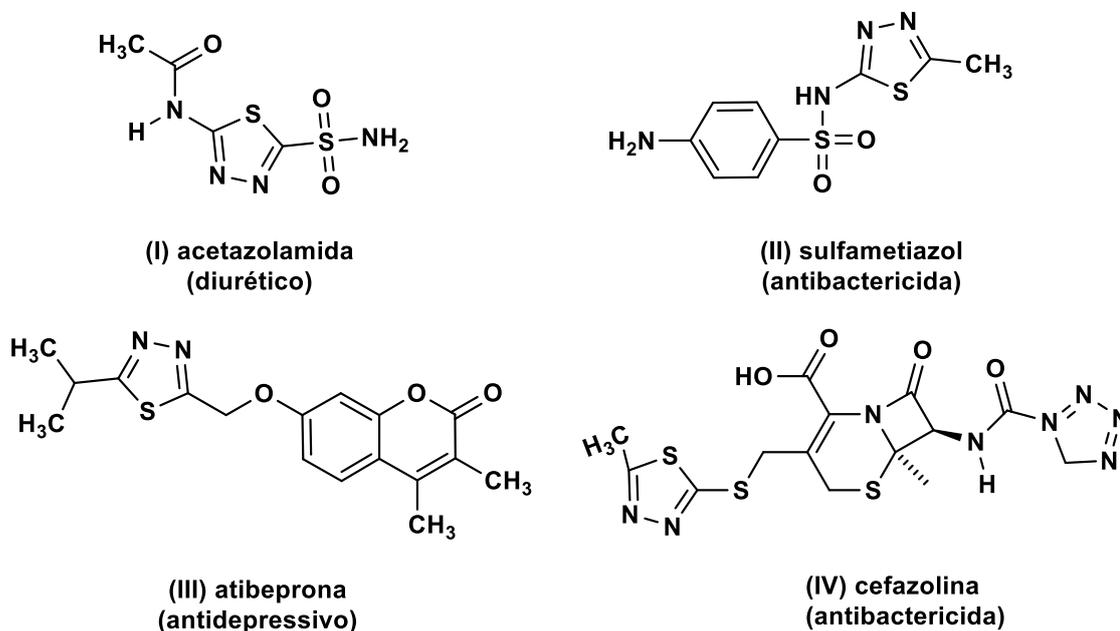
## 1.6. Ligantes

Compostos heterocíclicos desempenham papéis importantes em vários processos biológicos, principalmente os que apresentam o nitrogênio em sua estrutura, como os tiadiazol, por exemplo, (BARBOSA; DE AGUIAR, 2019).

O núcleo tiadiazol, que pertence ao grupo azólico (agentes fungistáticos sintéticos) possui uma grande variedade de aplicações biológicas tais como antifúngica, anti-inflamatória, antibacteriana, antidepressiva, antioxidante, diurética e antitumoral, dentre outras. Os compostos I-IV (**Figura 14**) são exemplos de heterocíclicos azólicos que já são comercializados. Mais especificamente, o fármaco acetazolamida (I) apresenta efeito diurético, o fármaco sulfametiazol (II) apresenta o

efeito antibactericida, o fármaco atibeprona (III) é utilizado como antidepressivo e o fármaco cefazolina (IV) é utilizado no tratamento de infecções causadas por bactérias (**Figura 13**) (BARBOSA; DE AGUIAR, 2019; HU *et al.*, 2014; JAIN *et al.*, 2013; MEHTA; TAYA; NEETU, 2015; SINGH; MISHRA; JYOTI, 2011).

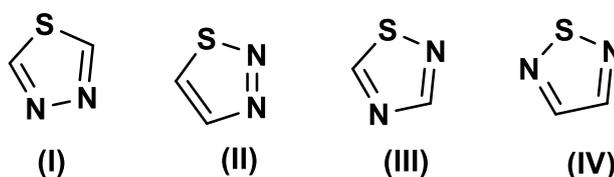
**Figura 13** – Aplicações de heterocíclicos azólicos



Fonte: a autora

Além das aplicações variadas do grupo azólico, as utilizações farmacológicas da classe tióis também é bem ampla e promissora. A atuação deste grupo está desde a atividade antitumoral do composto 2-tioxo-2,3-di-hidropirimidina-4-(1H)-onas até a atividade antitubercular e antimalárica da molécula 2-tioxotiazolidina-ona (EL-ETRAWY; SHERBINY, 2021; HAJIBABAEI, 2014; MATHEW *et al.*, 2021). Além disso, os tióis apresentam também propriedades antibacterianas e antifúngicas com o íon 1,3,4-tiadiazol (I) e com seus outros três isômeros, a saber, o 1,2,3-tiadiazol (II), o 1,2,4-tiadiazol (III) e o 1,2,5-tiadiazol (IV) (**Figura 14**) (HU *et al.*, 2014; SOUZA, 2021).

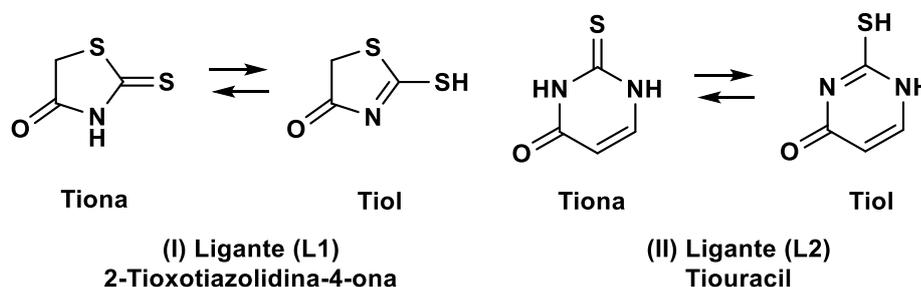
**Figura 14** – Estruturas isoméricas



Fonte: a autora

Na química orgânica, tiol refere-se a um composto organossulfurado, C-SH, que em geral são antioxidantes importantes, atuando no ambiente redox das células, no controle de proteínas, na sinalização celular, na regulamentação de proteína e na estrutura macromolecular (SANTOS, 2018). Os modos de coordenação dos tióis podem ocorrer por diferentes modos, dependendo da geometria e da natureza do íon metálico, podendo alterar as propriedades químicas e físicas dos complexos influenciando sua reatividade e aplicabilidade. Além disso, podem apresentar tautomerismo, equilíbrio tiona-tiol, sendo assim alguns caracterizados como tiona, como no caso de 2-tioxotiazolidina-4-ona (I) e (II) 2-Tiouracil (**Figura 15**) (SANTOS, 2018).

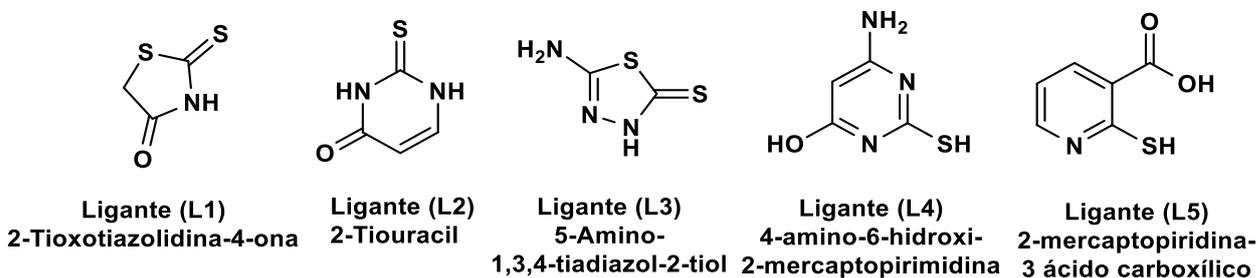
**Figura 15** – Equilíbrio tiona-tiol referente ao ligante (I) (L1) 2-tioxotiazolidina-4-ona e (II) (L2) 2-Tiouracil



Fonte: a autora

No caso dos ligantes tióis utilizados neste trabalho (**Figura 16**), os mesmos podem coordenar-se os íon metálicos de duas formas: (i) monodentado: no qual os tióis podem se ligar a um íon metálico através do enxofre, doando um par de elétrons, ou seja, tendo apenas um ponto de coordenação; (ii) bidentado: neste caso podem se ligar a um íon metálico através de dois pontos fixadores (enxofre e/ou nitrogênio), formando uma ligação bidentada. Essa ligação bidentada aumenta a estabilidade do complexo e pode influenciar na distorção da estrutura do complexo resultante (MIESSLER; FISCHER; TARR, [s. d.]).

**Figura 16** – Estruturas dos ligantes tiol-tiona utilizados nas sínteses dos complexos de paládio(II) e platina(II)



Fonte: a autora

Considerando a importância dos ligantes na atuação dos complexos e o interesse crescente na síntese de metalofármacos biologicamente mais efetivos, este trabalho tem como objetivo a síntese de novos complexos de platina(II) e paládio(II) contendo tióis com potencial atividade antitumoral e/ou bactericida.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo Geral

Este trabalho teve como objetivo principal a obtenção de novos complexos biologicamente ativos de platina(II) e paládio(II), com ligantes derivados: 2-tioxotiazolidina-4-ona, 2-tiouracil, 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol, 4-amino-6-hidroxi-2-mercaptopirimidina e 2-mercaptopiridina-3-ácido carboxílico.

### 2.2. Objetivos Específicos

- ✓ Caracterizar os novos complexos por técnicas de análise elementar (CHNS) e condutimétrica, por espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), por espectrometria de massas com ionização por eletrospray (HRESIMS) e por ressonância magnética nuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ );
- ✓ Avaliar o potencial biológico dos complexos sintetizados frente a células tumorais de origem humana;
- ✓ Avaliar o potencial biológico dos complexos frente as linhagens bacterianas

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1. Reagentes e solventes

O precursor metálico *cis*-dicloroetilenodiamina paládio(II) foi adquirido da empresa Sigma-Aldrich. Contudo, os precursores *cis*-diiodoetilenodiamina platina(II) e *cis*-diclorofenantrolina paládio(II) foram sintetizados no laboratório utilizando como referência a literatura (FANELLI *et al.*, 2016; SOUZA, 2021), respectivamente. Os ligantes empregados neste trabalho são da empresa Sigma-Aldrich e os solventes utilizados foram adquiridos de diferentes fontes, com grau de pureza analítico e foram utilizados sem tratamento prévio.

#### 3.2. Equipamentos

##### 3.2.1. Análise elementar

Os teores de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre (CHNS) dos complexos **2-7** e os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN) para os complexos **1** e **8** presentes nas amostras foram determinados em um analisador CHNS/O, modelo 2400 (serie 2) da Perkin-Elmer instalado em Rede de Laboratórios Multiusuários da UFU (RELAM).

##### 3.2.2. Análise condutimétrica

As medidas de condutividade foram realizadas em um condutivímetro modelo Tec-4MP da Tecnal, equipado com cela de platina, operando com uma constante de célula igual a  $1,03236 \mu\text{S cm}^{-1}$ . As soluções foram preparadas utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) (Synth) na concentração de  $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  ( $\Lambda_M = 0,88 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ ).

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

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos utilizando um espectrofotômetro FT-IR Frontier Single Range – MIR da Perkin Elmer, operando na região entre  $4000\text{-}220 \text{ cm}^{-1}$ . As amostras foram analisadas no estado sólido, com auxílio do acessório de Refletância Total Atenuada (ATR) com cristal de diamante. Equipamento este pertencente ao Grupo de Materiais Inorgânicos do Triângulo

(GMIT) localizado no Laboratório de Fotoquímica e Ciência de Materiais (LAFOT-CM) do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

### **3.2.4. Espectroscopia de massas com ionização por eletrospray (HRESIMS)**

As análises de espectroscopia de massas com ionização por eletrospray foram obtidas na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) através do equipamento *Orbi-trap Thermo Q-Exactive* sem coluna. Pesou-se 1,0 mg do complexo e diluiu-se em 1,0 mL de DMSO, sendo novamente diluído na proporção de 20µL para 1,00 mL de metanol. As soluções resultantes foram filtradas em filtros de 22µm e encaminhadas ao laboratório de espectrometria de massas do IQ/UNICAMP (LIEM). As condições da análise foram: Analisador: *Orbi-trap Thermo Q-Exactive*, sem coluna, vazão FIA: 200 µL min<sup>-1</sup> de H<sub>2</sub>O: ACN 1:1 c/ 0,1% HCOOH v/v), com resolução: 70103, polaridade: positiva, na faixa m/z: 100 a 1500, injeção de 20 µL, com um tempo de análise de 2 min.

### **3.2.5. Ressonância magnética nuclear (RMN)**

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (100 MHz) foram obtidos em espectrômetro da marca Bruker (400 MHz), modelo Ascend™ 400 Avance III HD spectrometer (9.2 T) a 30 °C. O equipamento pertence ao Laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ-UFU). As amostras foram dissolvidas em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>) e seus deslocamentos obtidos em δ(ppm), tendo o tetrametilsilano (TMS) δ<sub>TMS</sub> = 0.00) como padrão interno de referência para os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

## **3.3. Estudos biológicos**

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

Os testes foram realizados pelo Instituto de Biotecnologia (IBTEC) pertencente a Unidade Acadêmica da Universidade Federal de Uberlândia – UFU. As linhagens celulares – C2C12, B16-F10, NIH/3T3, foram cultivadas *in vitro*, utilizando garrafas de cultura com volume de 25 cm<sup>2</sup> contendo em seu interior meio RPMI-1640 (Gibco®, Paisley, UK) suplementado com 2 mM/L de glutamina, 25 mM HEPES, 100 µg/mL de estreptomicina, 100 UI/mL de penicilina, (Sigma Chemical Co.®, St. Louis, USA), 10%

de volume de soro fetal bovino inativado por aquecimento (Cultilab®, Campinas, Brasil). Todas as garrafas foram mantidas em incubadora de CO<sub>2</sub> a 5% em temperatura de 37°C.

### 3.3.2. Ensaio de redução de resazurina

Para estimar o potencial citotóxico dos complexos foram realizados testes de viabilidade pela redução da resazurina à resorufina. Em uma microplaca estéril de 96 poços, as diversas linhagens celulares na concentração de 1 x 10<sup>5</sup> células por poço. Foram cultivadas em 100 µL de meio de cultura RPMI-1640 suplementado com 10% soro fetal bovino soro fetal bovino (SFB). Os complexos metálicos foram diluídos, em concentrações de 1 a 100 µM, e foram testados nas linhagens celulares.

Armazenou-se as microplacas em incubadora de CO<sub>2</sub> a 5% e temperatura de 37 °C por 48 horas. Após 40 horas de tratamento, a cada poço da microplaca foi adicionado 20 µL de reagente colorimétrico, Alamar Blue. Com intuito de realizar a leitura em um espectrofotômetro de microplaca, ao completar 48 horas, e foi utilizado os comprimentos de onda de 570 e 600 nm.

A viabilidade celular foi calculada usando a seguinte fórmula (MACHADO *et al.*, 2021):

$$\% \text{ de viabilidade celular} = \frac{(O2 \times A1)(O1 \times A2)}{(O2 \times P1)(O1 \times P2)} \times 100$$

Na qual: A1 = absorvância das células tratadas à 570 nm; A2 = absorvância das células tratadas à 600 nm; O1 = coeficiente de extinção molar (E) de Alamar Blue oxidado a 570 nm (pré-determinado em 117216); O2 = valor de coeficiente de extinção molar (E) de Alamar Blue oxidado a 600 nm (pré-determinado em 80586); P1 = valores de absorvância do controle negativo à 570 nm; P2 = valores de absorvância do controle negativo à 600 nm.

Foram utilizados para este ensaio as linhagens TG180, C2C12, B16-F10 e NIH/3T3.

### 3.3.3. Índice de seletividade (IS)

Para verificar a seletividade dos complexos frente às células tumorais, foi necessário calcular o índice de seletividade (IS), que é dado pela relação entre as concentrações necessárias para reduzir 50% da viabilidade celular (IC<sub>50</sub>) das células

não tumorais em relação as tumorais. Utilizou-se a seguinte fórmula (PAIXÃO *et al.*, 2020):

$$IS = \frac{IC_{50} \text{ da linhagem não tumoral}}{IC_{50} \text{ da linhagem tumoral}}$$

Onde,  $IS \geq 2$  qualificam o composto como mais seletivo para as linhagens tumorais, ou seja, mata o dobro de células neoplásicas frente às células saudáveis e serão considerados promissores.

#### **3.3.4. Tratamento de dados**

No que tange às análises do  $IC_{50}$  (concentração que inibe 50% do crescimento celular) foi utilizado o programa GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, Califórnia, EUA), a partir de uma regressão não linear, em que a porcentagem da viabilidade celular foi determinada como uma função logarítmica de base 10 das concentrações testadas, assumindo um intervalo de confiança de 95% ( $p < 0,05$ ).

#### **3.3.5. Determinação da atividade antimicrobiana**

As linhagens de bactérias utilizadas (BAC1-BAC6) foram previamente identificadas em um estudo exploratório conduzido pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento do Brasil (MAPA) e mantidas congeladas em crioprotetor enriquecido com leite UHT, no banco de culturas do Laboratório de Epidemiologia Molecular (LEPMOL) da Faculdade de Medicina Veterinária (UFU). Ademais, as cepas foram isoladas de carcaças de frango de abatedouros exportadores registrados no SIF (Sistema de Inspeção Federal) durante o período de outubro de 2017 a julho de 2018, de 43 municípios pertencentes a três estados brasileiros definidos como A, B e C, que representam 64,1% da produção avícola nacional. As cepas foram gentilmente cedidas junto às suas informações epidemiológicas pelo LANAGRO-RS - Laboratório Nacional Agropecuário do Governo Federal, vinculado ao MAPA. Por fim, as cepas foram selecionadas, de acordo com os perfis de resistência antimicrobiana, identificadas como resistentes aos antimicrobianos eritromicina e ciprofloxacino em estudos realizados anteriormente.

### 3.3.6. Preparação das cepas

As cepas de *C. jejuni* foram reativadas em caldo de pré-enriquecimento seletivo Bolton (Oxoid®) com 5% de sangue desfibrinado de carneiro (Laborclin®) e submetidas ao estado de microaerofilia (Probac), a 37°C por 44 horas ± 4. Em seguida, foi realizado o repique das cepas em placas de ágar CCDA (Campylobacter Blood-Free Selective Agar Base) (Oxoid®) e posteriormente incubadas nas mesmas condições anteriores (ISO, 2006). Por fim, as colônias típicas foram então analisadas morfológicamente quanto ao aparecimento de bacilos gram-negativos curvos através do teste de coloração de GRAM, defronte as cepas foram submetidas à análise de susceptibilidade fenotípica a 10 compostos (ligantes e complexos).

Ao todo 10 compostos foram testados, o qual a concentração inibitória mínima foi determinada utilizando-se o método de microdiluição em caldo de acordo com a descrição do (GAUR et al., 2022). Inicialmente, preparou-se o caldo Mueller-Hinton (MH) com adição de Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> e sangue ovino desfibrinado a 5% (Laborclin®), neste mesmo caldo acrescentou-se os compostos em diferentes concentrações (µg/mL): 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12, 1,56 e 0,78 µg/mL. Em seguida preparou-se as suspensões bacterianas padronizadas em concentração correspondente a 0,5 na escala de McFarland, e inoculou-se em microplacas contendo caldo MH com os compostos em diferentes concentrações e, em seguida, foram incubadas a 37°C por 44 horas ± 4 horas, em condições de microaerofilia. Dado o tempo de incubação, a leitura foi realizada de maneira visual, o qual a determinação do CIM correspondia à menor concentração onde não foi observada a turvação caracterizada pela mudança de coloração do meio.

Com o intuito de analisar a Concentração Bactericida Mínima (CBM), através do crescimento bacteriano dos poços de diluição, semeou-se 10µL de cada poço de diluição em placas contendo ágar CCDA, as quais foram incubadas a 37°C por 44 horas ± 4 horas, em condições de microaerofilia. O resultado foi obtido e analisado através do crescimento bacteriano nos locais de semeadura da diluição. Para todos os testes foram utilizados controles negativos constituídos pelo meio sem adição de bactérias e positivos constituídos pelo meio sem a adição do composto.

## 4. SÍNTESES DOS COMPLEXOS

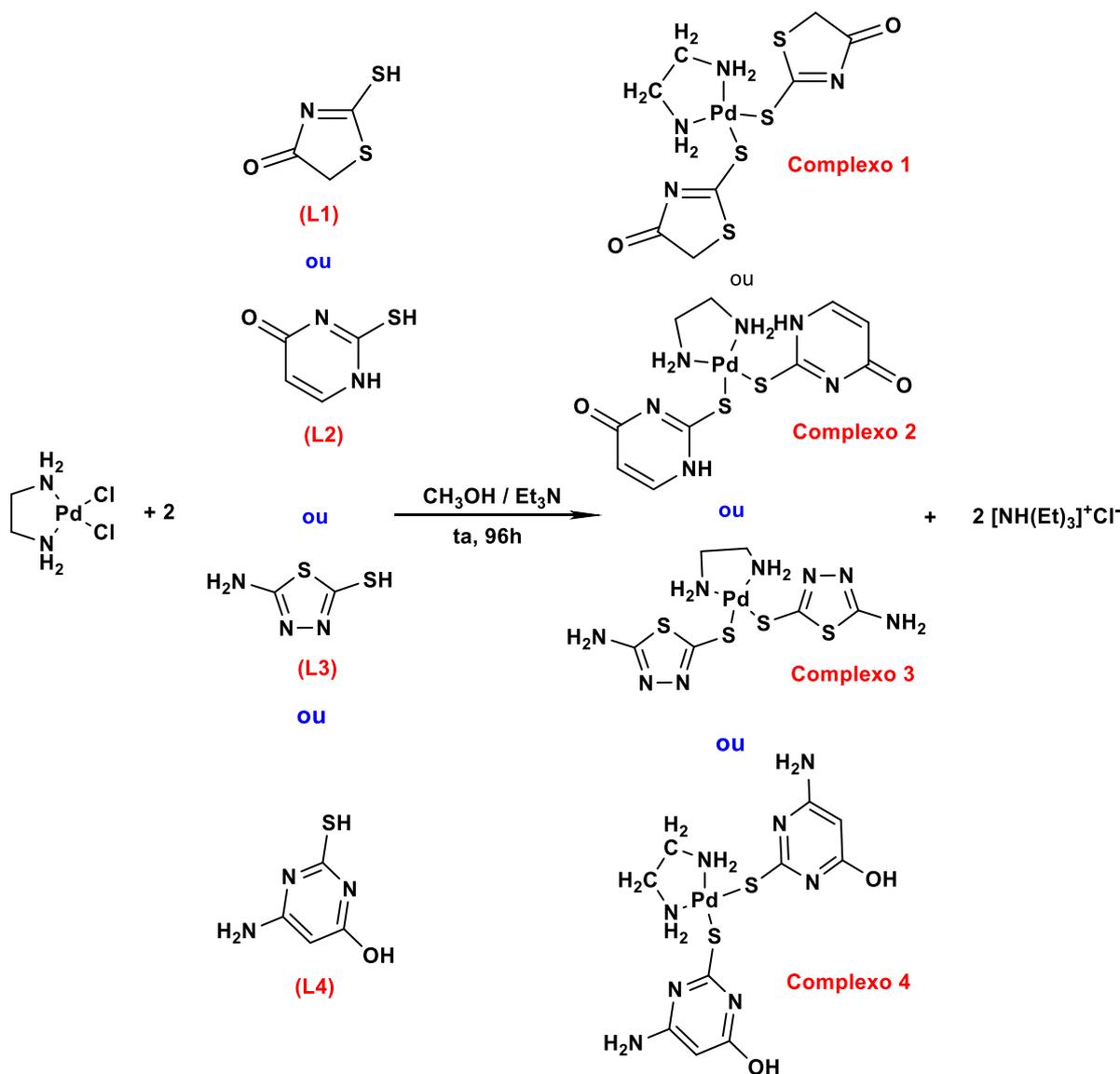
### 4.1. Sínteses dos complexos de paládio(II) com etilenodiamina

#### 4.1.1. Sínteses dos complexos 1-4

Os complexos **1-4** foram obtidos utilizando o mesmo procedimento, que envolveu a reação do precursor  $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$  com os respectivos ligantes L1-L4 na estequiometria 1:2 M:L.

Mais especificamente, uma solução contendo 0,250 mmol do respectivo ligante (0,0352mg (L1), 0,0348g (L2), 0,0356g (L3) 0,0402g (L4)) previamente dissolvido em MeOH foi adicionada gota a gota em uma solução metanólica (5 mL) contendo 0,125 mmol do precursor metálico (0,0303g (**1**), 0,0296g (**2**), 0,0302g (**3**) e 0,0296g (**4**)). Após adição da solução de cada ligante de interesse (L1, L2, L3 e L4) seis gotas de trietilamina foram adicionadas a mistura racional. A mistura permaneceu sob agitação constante em temperatura ambiente e na ausência de luz por 96h. Os precipitados de cada reação foram lavados com metanol e secos sob pressão reduzida.

Esquema 1 – Métodos de sínteses para os complexos 1, 2, 3 e 4



#### 4.1.2. Complexo 1 (coordenado ao ligante (L1)): [Pd(C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>NOS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(en)]

Rendimento: 79,2%; Cor: amarelo; Massa Molar (g / mol<sup>-1</sup>): 430,8700; Solubilidade: DMSO. Análise elementar [C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>PdS<sub>4</sub>]: C: 22,7; H, 2,46; N, 12,51. Encontrado: C:22,5; H: 2,27; N:12,58. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 2,63 (s, 4H, H1); 5,31 (s, 4H, NH<sub>2</sub>); 4,01 (s, 4H, H2). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 46,43 (C1); 42,28 (C2); 209,06 (C3); 189,30 (C4). IV (ATR), ν(cm<sup>-1</sup>): 3182, 3279 (νNH<sub>2</sub>); 3040 (νCH, sp<sup>2</sup>); 2972 (νCH sp<sup>3</sup>); 1663 (νC=O); 1587 (νC=N); 430 (νPd-S); 546, 554 (νPd-N). Λ<sub>M</sub> (10<sup>-3</sup> M em DMSO) = 4,02 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>.

#### 4.1.3. Complexo 2 (coordenado ao ligante (L2)): [Pd(C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>OS)<sub>2</sub>(en)].H<sub>2</sub>O

Rendimento de 98,5%. Cor: Amarelo. Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>): 420,8020. Solubilidade: solúvel em DMSO. Análise elementar [C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>PdS<sub>2</sub>]: C: 27,37; H: 3,68; N: 19,15; S: 14,61%; Encontrado: C:27,04; H: 3,59; N: 18,48; S:14,35%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 2,44 (q, 2H, H1); 4,63-4,96 (t-t, 2H-2H, NH<sub>2</sub>); 7,34-7,37 (d-d, 1H-1H, H2); 5,47-5,81 (d-d, 1H-1H, H3); 12,10 (s, 2H, NH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 44,98-45,50 (C1); 142,06-152,44 (C2); 105,18-108,96 (C3); 176,05-179,70 (C4); 160,92-165,01(C5). IV (ATR), ν (cm<sup>-1</sup>): 3584 (νH<sub>2</sub>O); 3187, 3259 (νNH<sub>2</sub>); 3395 (νNH); 3048, 3084 (νCH sp<sup>2</sup>); 2860 (νCH sp<sup>3</sup>); 1652 (νC=O); 1634(νC=N), 1585 (νC=C); 442 (νPd-S); 524, 557 (νPd-N). Λ<sub>M</sub> (10<sup>-3</sup> M em DMSO) = 1,26 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>.

#### 4.1.4. Complexo 3 (coordenado ao ligante (L3)): [Pd(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(en)]:

Rendimento de 80,6%. Cor: alaranjado. Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>): 430,8780. Solubilidade: solúvel em DMSO. Análise elementar [C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>8</sub>PdS<sub>4</sub>]: C: 16,72; H: 2,81; N: 26,01, S: 29,76%; Encontrado: C: 16,88; H: 2,88; N: 24,39; S: 29,27%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 2,58 (s, 4H, H1); 4,93 (s, 4H, NH<sub>2</sub>); 6,63 (s, 4H, NH<sub>2</sub>'); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 46,07 (C1) 166,78 (C2), 160,63 (C3). IV (ATR), ν (cm<sup>-1</sup>): 3234, 3272 (νNH<sub>2</sub>); 2940 (νCH sp<sup>3</sup>); 1582 (νC=N); 419 (νPd-S); 534, 559 (νPd-N). Λ<sub>M</sub> (10<sup>-3</sup> M em DMSO) = 0,61 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>.

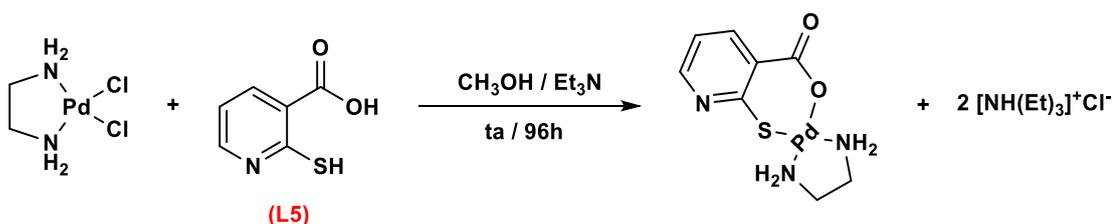
#### 4.1.5. Complexo 4 (coordenado ao ligante (L4)): [Pd(C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S)<sub>2</sub>(en)].H<sub>2</sub>O

Rendimento de 76,4 %. Cor: alaranjado. Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>): 450,8320. Solubilidade: solúvel em DMSO. Análise elementar [C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>PdS<sub>2</sub>]: C: 25,62 H: 3,87; N: 23,90 S: 13,68%; Encontrado: C: 25,59; H: 3,94; N: 23,52; S: 13,73%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 2,61 (s, 4H, H1); 5,27 (s, 4H, NH<sub>2</sub>); 4,64 (s, 2H, H2); 10,75 (s, 2H, OH); 6,17 (s, 4H, NH<sub>2</sub>'). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 46,18 (C1); 80,37 (C2); 168,72 (C3), 163,09 (C4); 162,99 (C5). IV (ATR), ν (cm<sup>-1</sup>): 3406 (νOH); 3186, 3323 (νNH<sub>2</sub>); 3069 (νCH sp<sup>2</sup>); 2945 (νCH sp<sup>3</sup>); 1610 (νC=N); 1571 (νC=C); 428 (νPd-S); 527, 551 (νPd-N). Λ<sub>M</sub> (10<sup>-3</sup> M em DMSO) = 2,28 cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>.

#### 4.1.6. Síntese do complexo 5 (coordenado ao Ligante L5)

O complexo **5** foi obtido através da reação entre o precursor  $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$  e seu ligante (L5), com estequiometria 1:1 M:L. Em uma solução metanólica (5 mL) contendo 0,125 mmol (0,0298g) do precursor metálico foi gotejada uma solução contendo 0,125 mmol do ligante (L5) (0,0224g) previamente dissolvidos em MeOH. Após adição do ligante, seis gotas de trietilamina foram adicionadas. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante, em temperatura ambiente e na ausência de luz por 96h. O precipitado da reação foi lavado com metanol e seco sob pressão reduzida.

**Esquema 2** – Método de síntese para o complexo **5**



#### 4.1.7. Complexo 5 (coordenado ao ligante (L5)): $[\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2\text{S})(\text{en})] \cdot \text{H}_2\text{O}$

Rendimento de 58,8%. Cor: amarelo Massa Molar ( $\text{g mol}^{-1}$ ): 319,6750. Solubilidade: solubilidade em DMSO. Análise elementar  $[\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{PdS}]$  C: 28,45; H: 3,88; N: 12,44; S: 9,50%; Encontrado: C:28,10; H: 3,83; N: 11,74; S: 9,94%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2,47 (s, 4H, H1), 4,60-4,72 (s-s, 2H-2H,  $\text{NH}_2$ ); 8.15 (dd, 1H, H5); 6.87 (dd, 1H, H6); 8,03(dd, 1H, H7). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 47,71 (C1); 43,47 (C2); 165,60 (C3); 169,04 (C4), 148,35 (C5), 130,36 (C6); 139,70 (C7); 116,38 (C8). IV, ATR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3428 ( $\nu\text{OH}$ ); 3215, 3256 ( $\nu\text{NH}_2$ ); 3067 ( $\nu\text{CH sp}^2$ ); 2973 ( $\nu\text{CH sp}^3$ ); 1639 ( $\nu\text{C=O}$ ); 1609 ( $\nu\text{C=N}$ ); 1593 ( $\nu\text{C=C}$ ); 439 ( $\nu\text{Pd-S}$ ); 510, 556 ( $\nu\text{Pd-N}$ ).  $\Lambda_M$  ( $10^{-3} \text{ M em DMSO}$ ) = 0,8  $\text{S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ .

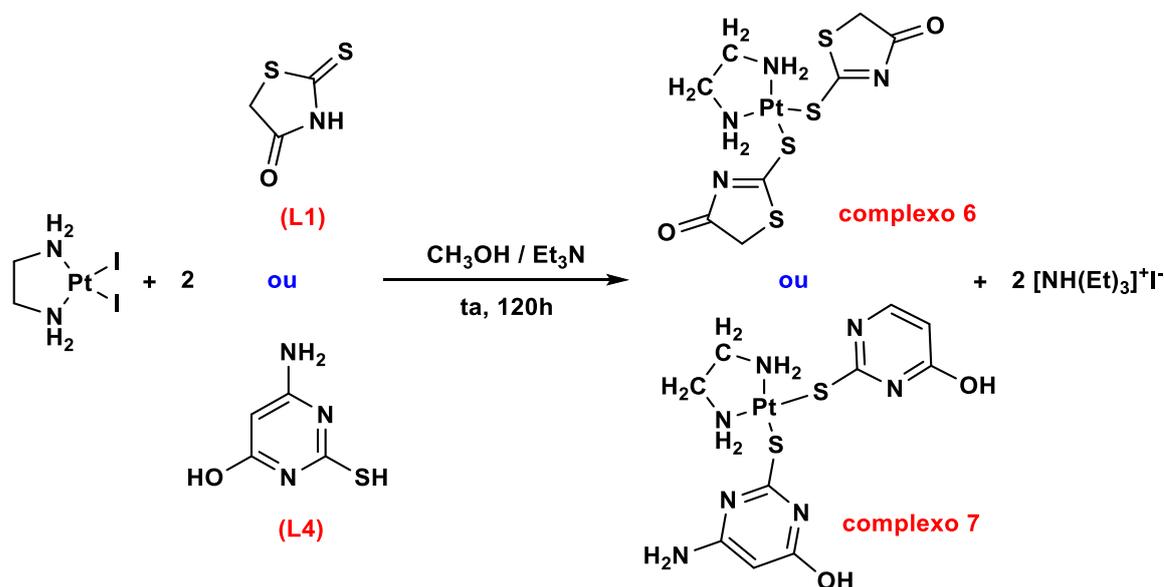
## 4.2. Sínteses dos complexos de platina(II) com etilenodiamina

### 4.2.1. Sínteses dos complexos 6-7

Os complexos **6-7** foram obtidos utilizando o mesmo procedimento, que envolveu a reação do precursor  $[\text{Pt}(\text{en})\text{I}_2]$  e seus respectivos ligantes (L1 e L4), com estequiometria 1:2 M:L. Em uma solução metanólica (5 mL) contendo 0,125 mmol (0,0636g) do precursor metálico foi gotejada uma solução contendo 0,250 mmol de

ligante (0,0332g de L1 e 0,0428g de L4) previamente dissolvidos em MeOH. Após isso, seis gotas de trietilamina foram adicionadas. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante, em temperatura ambiente e na ausência de luz por 120h. Os precipitados de cada reação foram lavados com metanol e secos sob pressão reduzida.

**Esquema 3** – Métodos de sínteses para os complexos **6** e **7** respectivamente



#### 4.2.2. Complexo 6 (coordenado ao ligante (L1)): [Pt(C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>NOS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(en)]

Rendimento de 53,6%. Cor: amarelo claro. Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>): 519,5340. Solubilidade: solúvel em DMSO. Análise elementar [C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>4</sub>] C: 18,49; H: 2,33; N: 10,78 S: 24,69%; Encontrado: C: 18,57; H: 2,23; N: 10,66; S: 23,98% RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2,56 (s, 4H, H1); 3,93 (s, 4H, NH<sub>2</sub>); 5,83 (s, 4H, H2). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 47,33 (C1); 41,84 (C2); 189,34 (C3); 208,74 (C4). IV, ATR v (cm<sup>-1</sup>): 3184, 3255 (νNH<sub>2</sub>); 2925 (νCH sp<sup>3</sup>); 1662 (νC=O); 1592 (νC=N); 452 (νPt-S); 532, 548(νPt-N). Λ<sub>M</sub> (10<sup>-3</sup> M em DMSO) =1,49 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>.

#### 4.2.3. Complexo 7 (coordenado ao ligante (L4)): [Pt(C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S)<sub>2</sub>(en)].H<sub>2</sub>O

Rendimento de 94,4%. Cor: amarelo. Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>): 539,4960. Solubilidade: solúvel em DMSO. Análise elementar [PtC<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>PtS<sub>2</sub>] C: 21,54 H: 3,25; N: 20,10; S: 11,50%; Encontrado: C: 21,29; H: 3,27; N: 19,51; S: 11,45%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2,52 (s, 4H, H1), 5,82 (s, 4H, NH<sub>2</sub>), 4,62 (s, 2H, H3), 10,72 (s, 2H, OH), 6,15 (s, 4H, NH<sub>2</sub>'). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 47,15

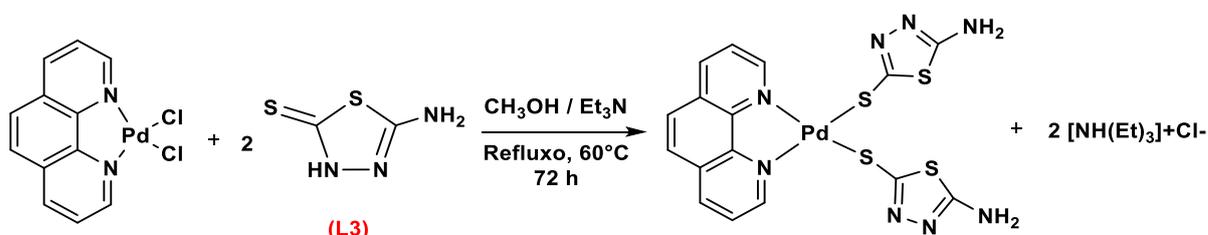
(C1), 167,49 (C2), 80,27 (C3), 162,97 (C4), 162,84 (C5). IV, ATR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3574 ( $\nu\text{O-H}$ ); 3330, 3404 ( $\nu\text{NH}_2$ ); 3179 ( $\nu\text{CH sp}^2$ ); 2950 ( $\nu\text{CH sp}^3$ ); 1607 ( $\nu\text{C=N}$ ); 1584 ( $\nu\text{C=C}$ ); 413 ( $\nu\text{Pt-S}$ ); 526, 554 ( $\nu\text{Pt-N}$ ).  $\Lambda_M$  ( $10^{-3}$  M em DMSO) = 0,44 S  $\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ .

### 4.3. Síntese do complexo de paládio (II) com fenantrolina

#### 4.3.1. Sínteses do complexo 8 (coordenado ao ligante (L3))

O complexo **8** foi obtido através da reação entre o precursor  $[\text{Pd}(\text{fen})\text{Cl}_2]$  e seu ligante (L3), com estequiometria 1:2 M:L. Em uma solução metanólica (5 mL) contendo 0,125 mmol (0,0450g) do precursor metálico foi gotejada uma solução contendo 0,250 mmol (0,0353g (L3), previamente dissolvidos em MeOH. Após adição da solução de cada ligante de interesse, seis gotas de trietilamina foram adicionadas. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante, com aquecimento ( $60^\circ$ ) e na ausência de luz por 72h. O precipitado foi lavado com metanol e seco sob pressão reduzida.

Esquema 4 – Método de síntese para o complexo **8**



#### 4.3.2. Complexo 8 (coordenado ao ligante (L3): $[\text{Pd}(\text{C}_2\text{H}_3\text{N}_3\text{S}_2)_2(\text{fen})]$ )

Rendimento: 91,2%. Cor: Laranja. MM ( $\text{g mol}^{-1}$ ): 590,9880. Solubilidade: solúvel em DMSO. Análise elementar para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{PdS}_4]$  C: 34,88; H: 2,20; N: 20,34%; Encontrado C: 34,59; H: 2,31; N: 20,17%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6,67 (s, 4H,  $\text{NH}_2$ ); 9,49 (dd, 2H, H3); 8,20 (dd, 2H, H4); 8,97 (dd, 2H, H5); 8,30 (s, 2H, H6); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 157,71 (C1); 168,11 (C2); 149,60 (C3); 126,04 (C4); 140,03 (C5); 127,54 (C6); 145,68 (C7); 130,27 (C8). IV, ATR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3100, 3264 ( $\nu\text{NH}_2$ ); 3059 ( $\nu\text{CH sp}^2$ ); 1598 ( $\nu\text{C=N}$ ); 1586 ( $\nu\text{C=C}$ ).  $\Lambda_M$  ( $10^{-3}$  M em DMSO) = 1,04 S  $\text{cm}^2 \text{Mol}^{-1}$ .

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste trabalho foram obtidos oito complexos inéditos em condições brandas e com bons rendimentos (50% ou mais). Os complexos são de cor amarela (**1**, **2**, **3**, **5**, **6** e **7**) ou alaranjada (**4** e **8**) e são bastante solúveis em DMSO. Por outro lado, são insolúveis em água, metanol, etanol e DMF. Nenhuma alteração físico-química foi observada para os complexos quando expostos à temperatura ambiente e à luz por longos períodos (meses), o que indica que todos são estáveis nessas condições e não higroscópicos. A caracterização físico-química destes complexos foi realizada por diversas técnicas de análise e são apresentadas e discutidas a seguir.

### 5.1. Análise Elementar

Os resultados oriundos da análise elementar, CHN ou CHNS dependendo do complexo, estão de acordo com as fórmulas propostas (**Tabela 1**) sugerindo que cada íon metálico coordena-se a dois ligantes tiolatos, exceto o complexo **5**, cujo ligante se coordenou de forma bidentada. Adicionalmente, os resultados da análise elementar corroboram também com a presença de uma molécula de água de hidratação nos complexos **2**, **4**, **5** e **7**.

**Tabela 1** – Dados de análise elementar (CHN) para os complexos **1** e **8** e (CHNS) para os complexos **2-7** obtidos.

Complexos	%C	% C	%H	% H	%N	% N	%S	% S
	calculado	experimental	calculado	experimental	calculado	experimental	calculado	experimental
<b>1</b> [Pd(C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> NOS <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (en)]	22,7	22,50	2,46	2,27	12,51	12,58	-	-
<b>2</b> Pd(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub> OS) <sub>2</sub> (en)].H <sub>2</sub> O	27,37	27,04	3,68	3,59	19,15	18,48	14,61	14,35
<b>3</b> [Pd(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (en)]	16,72	16,88	2,81	2,88	26,01	24,39	29,76	29,27
<b>4</b> [Pd(C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S) <sub>2</sub> (en)].H <sub>2</sub> O	25,62	25,59	3,87	3,94	23,90	23,52	13,68	13,73
<b>5</b> [Pd(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub> S)(en)].H <sub>2</sub> O	28,45	28,10	3,88	3,83	12,44	11,74	9,50	9,94
<b>6</b> [Pt(C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> NOS <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (en)]	18,49	18,57	2,33	2,23	10,78	10,66	24,69	23,98
<b>7</b> [Pt(C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S) <sub>2</sub> (en)].H <sub>2</sub> O	21,54	21,29	3,25	3,27	20,10	19,51	11,50	11,45
<b>8</b> [Pd(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (fen)]	34,88	34,59	2,20	2,31	20,34	20,17	-	-

Fonte: dados da pesquisa.

## 5.2. Análise Condutimétrica

Os valores de condutividade molar foram obtidos em temperatura ambiente após a dissolução dos complexos em DMSO (soluções  $1,0 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup>). Para classificar o comportamento de cada complexo como eletrólito ou não eletrólito em solução, comparou-se os valores obtidos de condutividade molar com valores previamente reportados na literatura por GEARY e VELHO (**Tabela 2**).

**Tabela 2** – Faixas de condutividade molar ( $\Lambda_M$ ) para diferentes tipos de eletrólitos propostos por Geary e Velho.

Solvente	Eletrólito	Proposto por Geary $\Lambda_M$ (S cm <sup>2</sup> mol <sup>-1</sup> )	Proposto por Velho $\Lambda_M$ (S cm <sup>2</sup> mol <sup>-1</sup> )
DMSO	1:1	50 – 70	20 – 62
DMSO	2:1	-	54 – 110

Fonte: (GEARY, 1970; VELHO, 2006)

Como pode ser visto na Tabela 3, os valores de condutividade molar medidos para os complexos **1-8** foram inferiores a  $5,0$  S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>, o que permite classificá-los como não eletrólitos. Por fim, estes dados também inferem que estes compostos são estáveis em DMSO, ao menos em um curto intervalo de tempo, pois se estivesse ocorrendo solvólise, mesmo que de forma parcial, tal processo elevaria significativamente os valores de condutividade molar da solução.

**Tabela 3** – Valores de condutividade molar ( $\Lambda_M$ ) para os complexos **1-8**

Complexos	Solvente	$\Lambda_M$ (S cm <sup>2</sup> mol <sup>-1</sup> )
<b>1</b> [Pd(C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> NOS <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (en)]	DMSO	4,02
<b>2</b> [Pd(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub> OS) <sub>2</sub> (en)].H <sub>2</sub> O	DMSO	1,26
<b>3</b> [Pd(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (en)]	DMSO	0,61
<b>4</b> [Pd(C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S) <sub>2</sub> (en)].H <sub>2</sub> O	DMSO	2,28

Continuação tabela 3

<b>5</b> [Pd(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub> S)(en)].H <sub>2</sub> O	DMSO	0,8
<b>6</b> [Pt(C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> NOS <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (en)]	DMSO	1,49
<b>7</b> [Pt(C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S) <sub>2</sub> (en)].H <sub>2</sub> O	DMSO	0,44
<b>8</b> [Pd(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (fen)]	DMSO	1,04

Fonte: Dados da Pesquisa.

### 5.3. Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por *electrospray* (HRESIMS)

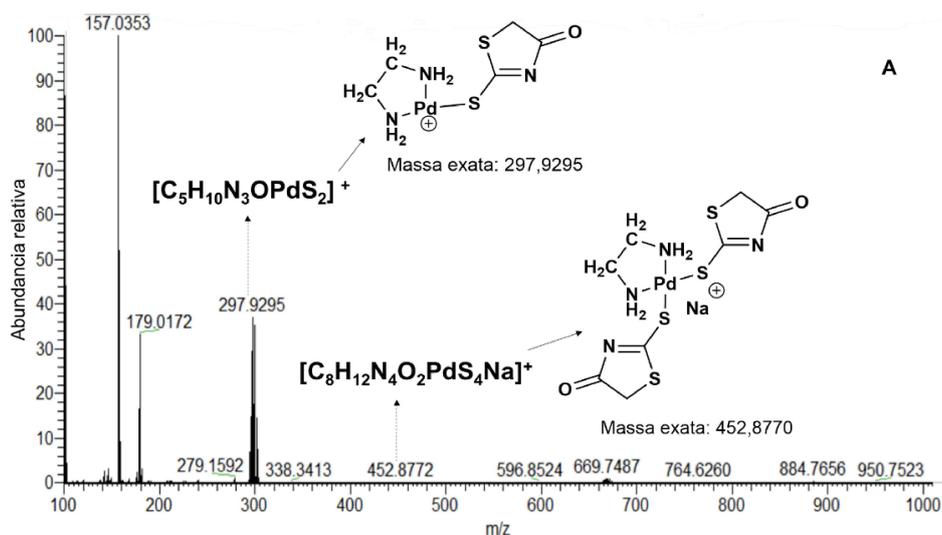
A Espectrometria de massas é uma técnica analítica que promove a caracterização de moléculas por meio da determinação da relação massa/carga ( $m/z$ ) e abundância relativa de íons gasosos, com ou sem fragmentação, podendo ser positivos ou negativos produzidos por algum método de ionização. Entre as principais aplicações da espectrometria de massas, pode-se destacar a sua utilização na determinação estrutural de moléculas (CROTTI *et al.*, 2006). Assim, os complexos **1**, **2**, **3** e **5** foram caracterizados por espectrometria de massas de alta resolução com ionização por eletrospray (HRESIMS) de acordo com o padrão isotópico/abundância a seguir: (<sup>102</sup>Pd 1,02%), (<sup>104</sup>Pd 11,14%), (<sup>105</sup>Pd 22,33%), (<sup>106</sup>Pd 27,33%), (<sup>108</sup>Pd 26,44%) e (<sup>110</sup>Pd 11,72%) (BARAN, 2019). Os íons moleculares/fragmentos encontrados com os respectivos erros calculados para cada espécie podem ser vistos na Tabela **4** e a variação dos padrões isotópicos para os complexos podem ser consultados nas Tabelas **9-10**. Sendo assim, as principais informações retiradas dos espectros dos complexos **1**, **2**, **3**, e **5** são discutidas abaixo, tendo como valor aceitável um erro de até 10 ppm, calculado pela fórmula (PAVIA *et al.*, 2010):

$$\text{Erro (ppm)} = \frac{(M_{\text{experimental}} - M_{\text{calculada}})}{M_{\text{exata}}} \times 10^6$$

De acordo com o espectro de massas do complexo **1** (**Figura 17A e Tabela 4**), verifica-se a existência de duas espécies importantes. A primeira refere-se ao íon molecular [C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>OPdS<sub>2</sub>]<sup>+</sup> que apresentou um pico de média intensidade em  $m/z$  297,9295, que é coerente com a perda de um dos ligantes

tiolato. A segunda espécie de menor intensidade é devida a formação do aduto sodiado  $[\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{PdS}_4\text{Na}]^+$  com  $m/z$  452.

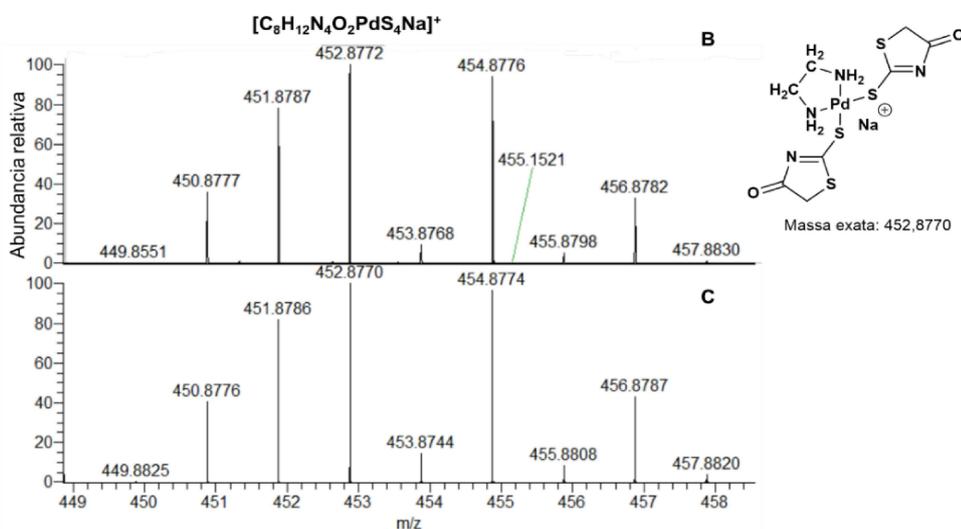
**Figura 17** – Espectro de massa do complexo **1** com os principais sinais identificados (A). Espectro de massa ESI (+) QTOF de  $m/z$  100 a 1500;



Fonte: dados da pesquisa

As Figuras **18B** e **18C** são uma comparação entre o padrão isotópico experimental e teórico, respectivamente, para o íon sodiado  $[\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{PdS}_4\text{Na}]^+$  que foi observado com um erro de apenas +0,4416 ppm (calculado  $m/z$  452,8770, experimental  $m/z$  452,8772), o que corrobora com a estrutura proposta para o complexo **1**.

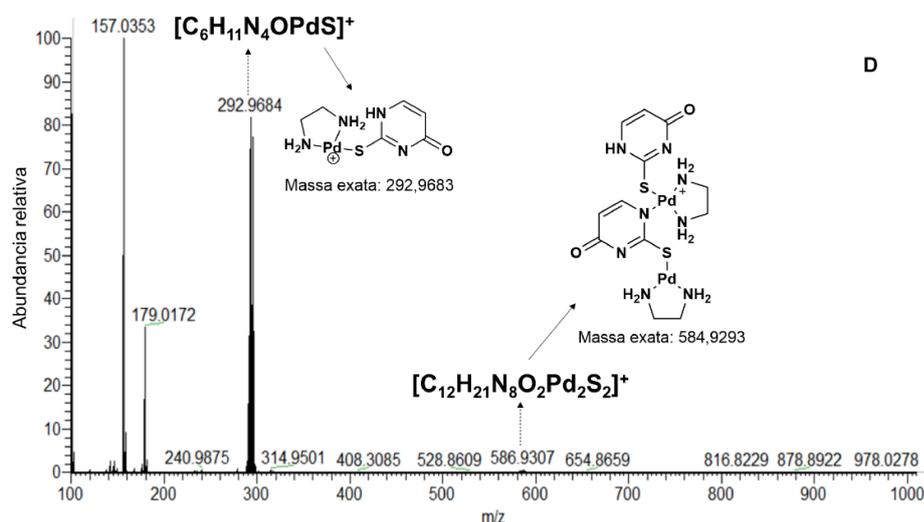
**Figura 18** – Comparação de padrão isotópico experimental para o íon  $[\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{PdS}_4\text{Na}]^+$ , em  $m/z$  452,8772 (erro +0,4416 ppm). (B) experimental e (C) calculado.



Fonte: dados da pesquisa

O espectro de massas do complexo **2** (**Figura 19D**) também revelou duas espécies importantes. Uma com sinal em  $m/z$  292,9684 é referente ao pico base  $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_4\text{OPdS}]^+$  produzido pela perda de um dos ligantes tiolatos e outro com pico em  $m/z$  586,9307 é devida ao surgimento do íon  $[\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_2\text{Pd}_2\text{S}_2]^+$  (**Figura 19D**) referente a combinação de dois íons moleculares  $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_4\text{OPdS}]^+$  com a perda de um próton.

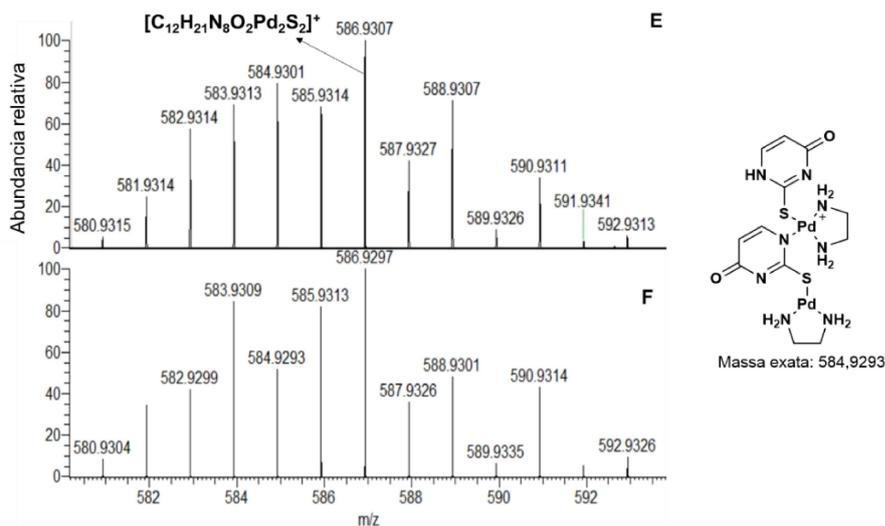
**Figura 19** – Espectro de massa do complexo **2** com sinais identificados (D). Espectro de massa ESI (+) QTOF de  $m/z$  100 a 1500;



Fonte: dados da pesquisa

Para o íon molecular de maior valor de  $m/z$  encontrado ( $[\text{Pd}_2\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2]^+$ ), o erro observado quando comparados o padrão isotópico calculado e experimental foi de +1,7037 (calculado  $m/z$  586,9297, experimental  $m/z$  586,9307), (**Figuras 20E e F**).

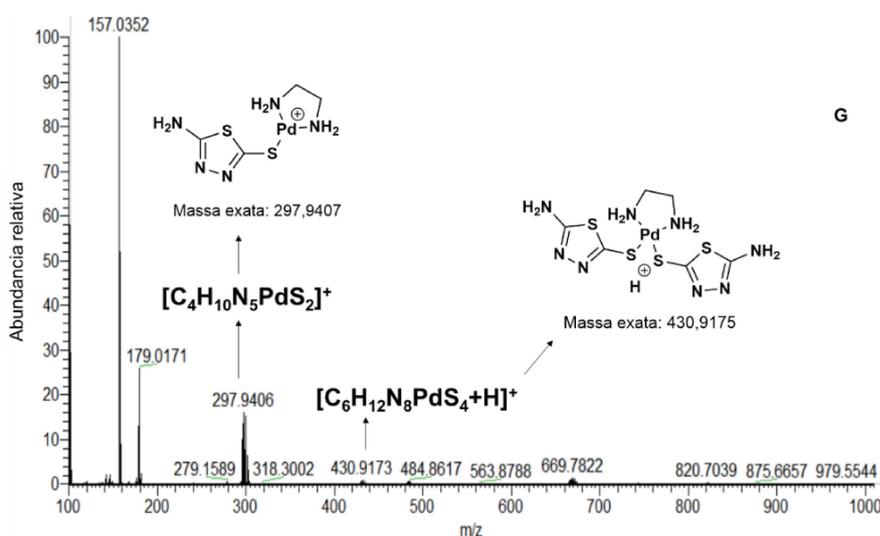
**Figura 20** – (E) Comparação de padrão isotópico experimental para o íon  $[C_{12}H_{21}N_8O_2Pd_2S_2]^+$ , em  $m/z$  586,9307 (erro +1,7037 ppm) e (F) Calculado



Fonte: dados da pesquisa

O espectro de massas em alta resolução do complexo **3** (**Figura 21G**) também apresentou duas espécies importantes, os íons  $[PdC_4H_{10}N_5S_2]^+$  e  $[PdC_6H_{12}N_8S_4+H]^+$ . Essas espécies apresentaram sinais em  $m/z$  297,9406 e 430,9173, respectivamente, bastante coerentes com a estrutura proposta para o complexo **3**. Pode-se especular que a espécie protonada ( $m/z = 430,9173$ ) foi favorecida pela presença do grupo amina e gerada por meio de reação ácido x base.

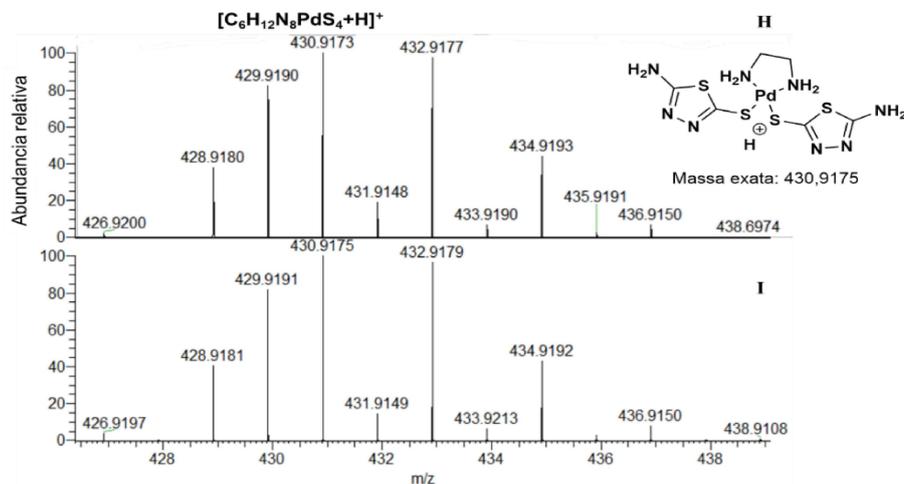
**Figura 21** – Espectro de massa do complexo **3** com sinais identificados (G). Espectro de massa ESI (+) QTOF de  $m/z$  100 a 1500;



Fonte: dados da pesquisa

A comparação entre o padrão isotópico teórico e experimental para o íon  $[\text{PdC}_6\text{H}_{12}\text{N}_8\text{S}_4+\text{H}]^+$  é mostrada nas Figuras **23H** e **23I**. Para esta espécie o erro calculado foi de -0,4641 ppm (calculado  $m/z$  430,9175, experimental  $m/z$  430,9173).

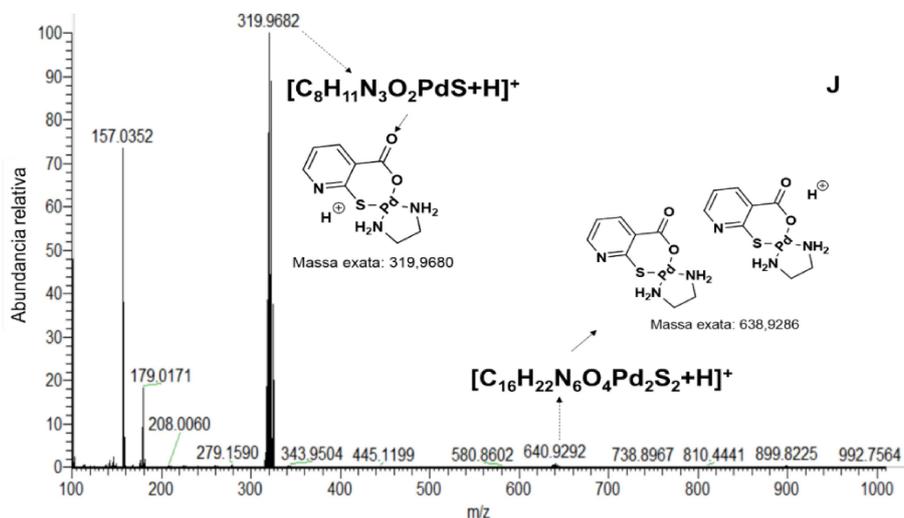
**Figura 22** – (H) Comparação de padrão isotópico experimental para o íon  $[\text{PdC}_6\text{H}_{12}\text{N}_8\text{S}_4+\text{H}]^+$  em  $m/z$  430,9173 (erro de -0,4641 ppm) e (I) Calculado



Fonte: dados da pesquisa

O espectro de massas em alta resolução do complexo **5** pode ser visualizado na Figura **24J**. Neste espectro foram observadas duas espécies, uma em  $m/z$  319,9682 e outra em  $m/z$  640,9292 que podem ser atribuídas a formação dos íons  $[\text{PdC}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$  e  $[\text{Pd}_2\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$  respectivamente.

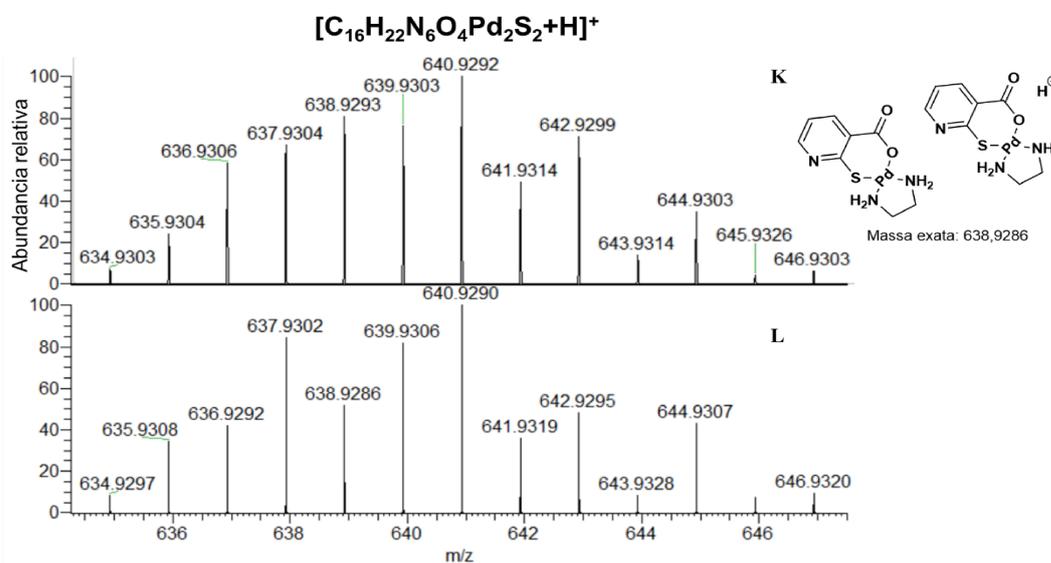
**Figura 23** – Espectro de massa do complexo **5** com sinais identificados (J). Espectro de massa ESI (+) QTOF de  $m/z$  100 a 1500;



Fonte: dados da pesquisa

Comparando o padrão isotópico teórico e experimental para o íon  $[\text{Pd}_2\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$  (**Figuras 25K e 25L**) observa-se um erro de +0,3120 ppm (calculado  $m/z$  640,9290, experimental  $m/z$  640,9292).

**Figura 24** – (K) Comparação de padrão isotópico experimental para o íon  $[\text{Pd}_2\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$  em  $m/z$  640,9292 (erro de +0,3120 ppm) e (L) Calculado



Fonte: dados da pesquisa

Considerando os espectros de massas dos complexos, os valores de  $m/z$  atribuídos e os erros calculados a partir dos espectros experimental e teórico para cada espécie, pode-se concluir que tais valores encontram-se menores do que o valor máximo aceitável de 10 ppm. Dessa forma, é possível afirmar que os espectros e dados de massas obtidos para os complexos **1**, **2**, **3** e **5** corroboram com as estruturas propostas para estes complexos.

**Tabela 4** – Valores de  $m/z$  experimental e calculado para os íons moleculares propostos para os complexos **1**, **2**, **3** e **5** analisados por espectrometria massas em alta resolução por *electrospray*.

Complexos	Espécie carregada	$m/z$ experimental	$m/z$ calculado	Erro* (ppm)
Complexo 1	$[\text{PdC}_5\text{H}_{10}\text{N}_3\text{OS}_2]^+$	297,9295	296,9216	+3,394
	$[\text{PdC}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_4\text{Na}]^+$	452,8772	452,8770	+0,4416
Complexo 2	$[\text{PdC}_6\text{H}_{11}\text{N}_4\text{OS}]^+$	292,9684	292,9682	+0,6826
	$[\text{Pd}_2\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2]^+$	586,9307	586,9297	+1,7037

Continuação tabela 4

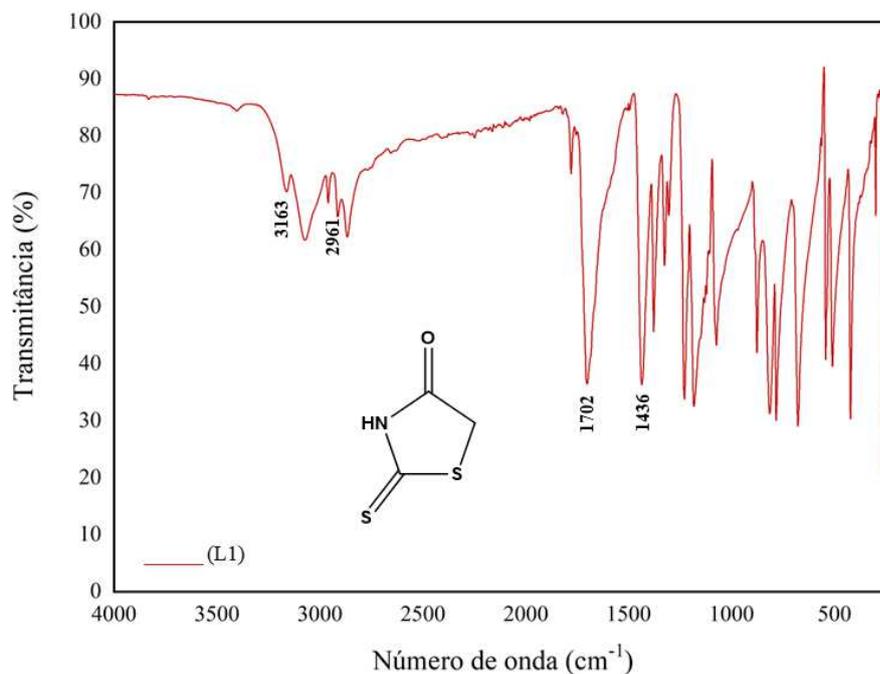
Complexo 3	$[\text{PdC}_4\text{H}_{10}\text{N}_5\text{S}_2]^+$	297,9406	296,9329	+3,393
	$[\text{PdC}_6\text{H}_{12}\text{N}_8\text{S}_4+\text{H}]^+$	430,9173	430,9175	-0,4641
Complexo 5	$[\text{PdC}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$	319,9682	319,9680	+0,6250
	$[\text{Pd}_2\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$	640,9292	640,9290	+0,3120

Fonte: Dados da Pesquisa.

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

Os ligantes (Tabela 5, Figuras 25-26 e 3A-7A), complexos sintetizados neste trabalho (Tabela 5, Figuras 31-32 e 3A-7A) e precursores utilizados (Tabela 5, Figuras 1A-2A) foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho. Considerando os ligantes, verifica-se para o composto (L1) (2-tioxotiazolidina-4-ona) (Figura 25) uma vibração referente ao  $\nu(\text{N-H})$  em  $3163\text{ cm}^{-1}$ , bem como a ausência da banda S-H que é característica de tióis. Essas observações indicam que (L1) encontra-se na forma tautomérica tiona. Adicionalmente, verifica-se também uma banda em  $1702\text{ cm}^{-1}$  que refere-se ao  $\nu(\text{C=O})$  e outra em  $1436\text{ cm}^{-1}$  que é devida ao  $\nu(\text{C=S})$  (FILHO, J. S., 2004).

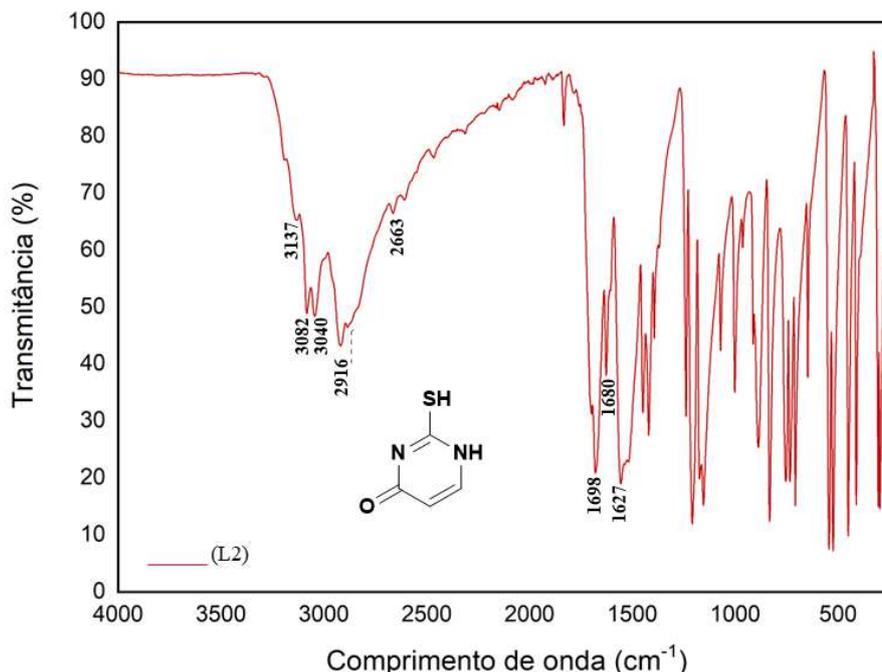
Figura 25 – Espectros na região do infravermelho do ligante (L1) 2-Tioxotiazolidina-4-ona.



Fonte: Dados da Pesquisa.

O ligante (L2) (tiouracil) (**Figura 26**) encontra-se na sua forma tautométrica tiol (**observado na figura 15**), visto que apresenta uma banda de absorção em  $2663\text{ cm}^{-1}$  que é referente ao estiramento da ligação SH. Uma banda de absorção em  $3137\text{ cm}^{-1}$  é atribuível ao estiramento  $\nu(\text{NH})$  e duas bandas em  $3040$  e  $3082\text{ cm}^{-1}$  são atribuíveis aos estiramentos simétrico e assimétrico envolvendo o grupo NH, respectivamente. Por sua vez, a banda em  $2916\text{ cm}^{-1}$  é devido ao grupo CH aromático, enquanto que as bandas referentes aos estiramentos  $\nu(\text{C}=\text{O})$ ,  $\nu(\text{C}=\text{N})$  e  $\nu(\text{C}=\text{C})$  encontram-se em  $1698$ ,  $1680$  e  $1627\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Além destas bandas, propomos a banda em  $1420\text{ cm}^{-1}$  como sendo referente estiramento  $\nu(\text{C}=\text{S})$  (NEI *et al.*, 2011; ROSTKOWSKA *et al.*, 1990).

**Figura 26** – Espectros na região do infravermelho do ligante (L2) Tiouracil.

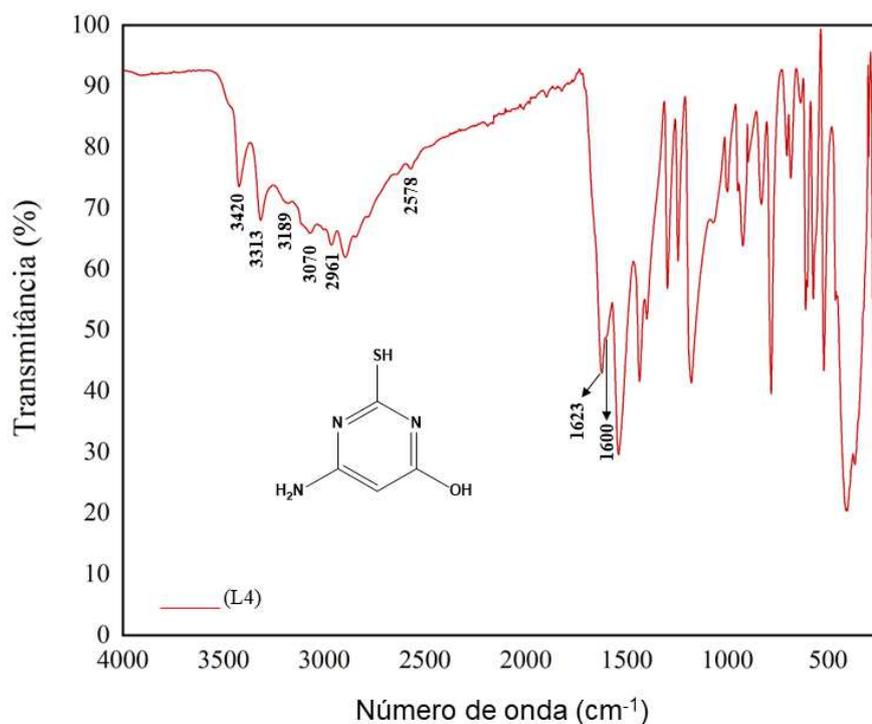


Fonte: Dados da Pesquisa.

Assim como o ligante (L2), o ligante (L3) apresenta-se no estado sólido na forma tautométrica tiol (**Figura 27**). Assim, uma banda em  $2760\text{ cm}^{-1}$  refere-se ao  $\nu(\text{S-H})$  (**Figura 28**) e duas bandas em  $3325$  e  $3243\text{ cm}^{-1}$  são atribuíveis aos estiramentos simétrico e assimétrico do grupo  $\text{NH}_2$ , respectivamente. Além disso, uma banda de absorção em  $3108$  foi associada ao estiramento  $\nu(\text{NH})$ . Por fim, uma banda em  $1607\text{ cm}^{-1}$  é devida ao  $\nu(\text{C}=\text{N})$  (LI *et al.*, 2014; NATH *et al.*, 2006).



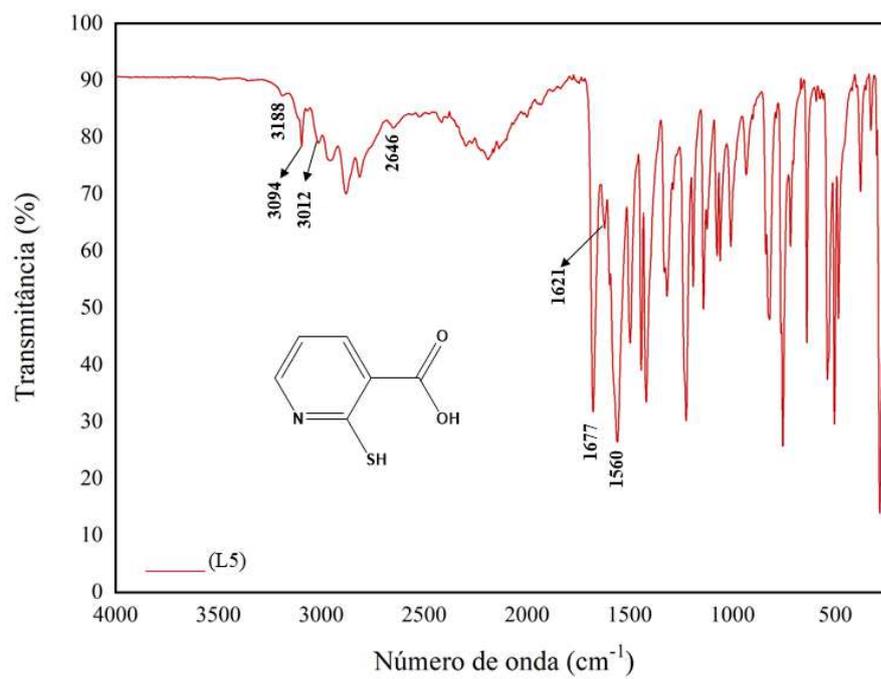
**Figura 29** – Espectros na região do infravermelho do ligante (L4) 4-amino-6-hidroxi-2-mercaptopirimidina.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Por fim, o ligante (L5) 2-mercaptopiridina-3 ácido carboxílico (**Figura 30**), apresentou uma banda de absorção relacionada ao  $\nu(\text{OH})$  do ácido carboxílico em  $3188 \text{ cm}^{-1}$  e bandas de absorção referentes aos grupos C–H aromáticos na região entre  $3094$  e  $3012 \text{ cm}^{-1}$ . A banda devida ao  $\nu(\text{C}=\text{O})$  do ácido carboxílico foi observada em  $1677 \text{ cm}^{-1}$  e as bandas em  $1621$  e  $1560 \text{ cm}^{-1}$  referem-se aos estiramentos  $\nu(\text{C}=\text{N})$  e  $\nu(\text{C}=\text{C})$ , respectivamente. Finalmente, uma banda de absorção característica do  $\nu(\text{SH})$  ocorreu em  $2646 \text{ cm}^{-1}$  (TOMA *et al.*, 2004).

**Figura 30** – Espectros na região do infravermelho do ligante (L5) 2-mercaptopiridina-3-ácido carboxílico.



Fonte: Dados da Pesquisa.

**Tabela 5** – Atribuições dos modos vibracionais no infravermelho para os precursores Pd(en)Cl<sub>2</sub> e Pt(en)I<sub>2</sub>; para os ligantes (L1)-(L5) e para os complexos 1-8 em cm<sup>-1</sup>.

Compostos/ Atribuições	Pd(en)Cl <sub>2</sub>	Pt(en)I <sub>2</sub>	(L1)	1	6	(L2)	2	(L3)	3	8	(L4)	4	7	(L5)	5
v(O-H)	–	3459	–	–	–	–	3584	–	–	–	3420	3406	3574	3188	3428
δ(NH <sub>2</sub> )	3208	3244	–	3182	3184	3040	3187	3225	3234	3100	3189	3186	3330	–	3215
	3291	3186	–	3279	3252	3082	3259	3243	3272	3264	3313	3323	3404	–	3256
v(NH)	–	–	3163	–	–	3137	3395	3108	–	–	–	–	–	–	–
v(S-H)	–	–	–	–	–	2663	–	2760	–	–	2568	–	–	2646	–
v(C-H)sp <sup>2</sup>	–	–	–	3040	–	2916	3048 3084	–	–	3059	3070	3069	3179	3012 3094	3067
v(C-H)sp <sup>3</sup>	2953	2945	2961	2972	2925	–	2860	–	2940	–	2961	2945	2950	–	2973
v(C=O)	–	–	1702	1663	1662	1698	1652	–	–	–	–	–	–	1677	1639

Continuação tabela 5

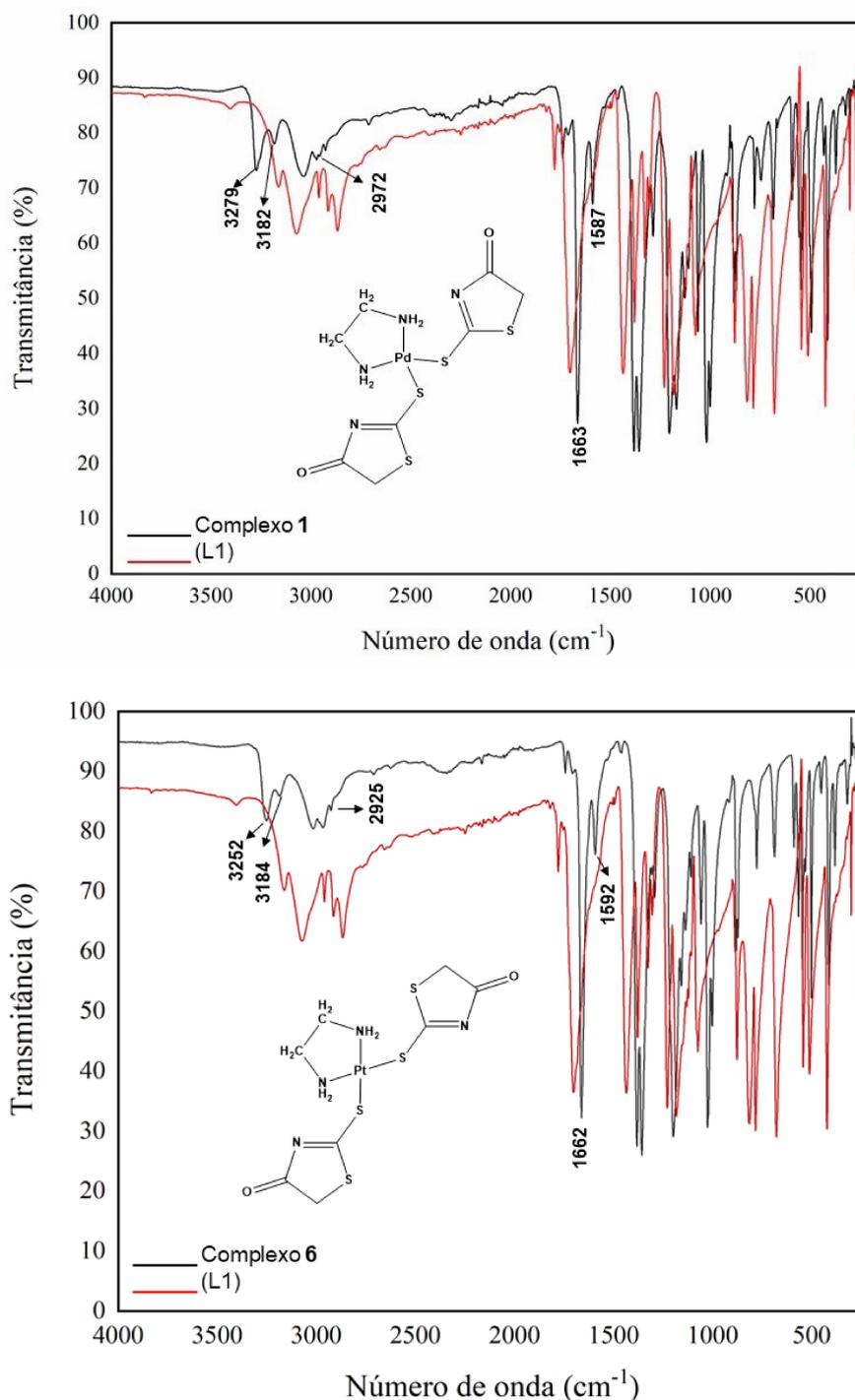
Compostos/ Atribuições	Pd(en)Cl <sub>2</sub>	Pt(en)I <sub>2</sub>	(L1)	1	6	(L2)	2	(L3)	3	8	(L4)	4	7	(L5)	5
v(C=N)	–	–	–	1587	1592	1680	1634	1607	1582	1589	1623	1610	1607	1621	1609
v(C=C)	–	–	–	–	–	1627	1585	–	–	1586	1600	1571	1584	1560	1593
v(C=S)	–	–	1436	–	–	1420	–	–	–	–	1623	–	–	–	–
v(Pd–S)	–	–	–	430	–	–	442	–	419	–	–	428	–	–	439
v(Pd–N)	537	–	–	546	–	–	524	–	534	–	–	527	–	–	510
	554	–	–	554	–	–	557	–	559	–	–	551	–	–	556
v(Pd–O)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1107
v(Pt–S)	–	–	–	–	452	–	–	–	–	–	–	–	413	–	–
v(Pt–N)	–	556	–	–	532	–	–	–	–	–	–	–	526	–	–
	–	–	–	–	548	–	–	–	–	–	–	–	554	–	–
v(Pd–Cl)	344	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Fonte: (NAKAMOTO, 1997; PAVIA *et al.*, 2010)

A análise de espectroscopia no infravermelho (IR) teve o intuito de obter os padrões de vibração das ligações e assim identificar o modo de coordenação para cada complexo e a discussão dos espectros está em ordem com os ligantes e Tabela 5.

Ao comparar os espectros dos complexos com os dos respectivos ligantes, identificamos que os complexos se coordenaram ao íon metálico através do átomo de enxofre. Como exemplo, quando comparados os espectros do complexo **1** e seu respectivo ligante (L1) (**Tabela 5, Figura 31**), verificamos a presença de uma nova banda em  $430\text{ cm}^{-1}$  que é referente ao  $\nu(\text{Pd-S})$ , bem como o desaparecimento da banda devida ao grupo C=S presente no ligante (L1), o que está de acordo com o modo de coordenação proposto para este complexo (PAVIA *et al.*, 2010). Sobre a banda M-S, é pertinente comentar que a mesma é de difícil visualização por possuir baixa intensidade ou devido ao fato de ocorrer na mesma frequência de outra(s) banda(s) do ligante, o que dificultou em muitos casos sua correta atribuição. Contudo, em alguns casos, foi possível observar bandas referentes ao  $\nu\text{M-N}$ . Por exemplo, para o complexo **6** (**Tabela 5, Figura 31**) foram observados duas bandas em  $566$  e  $548\text{ cm}^{-1}$  atribuídas ao estiramento Pt-N coerentes com geometria *cis*. Adicionalmente, no espectro deste complexo não apareceu a banda referente ao  $\nu(\text{C=S})$  em  $1436\text{ cm}^{-1}$  presente no ligante (L1), corroborando assim com o modo de coordenação proposto (HOUSECROFT; SHARPE, 2013).

**Figura 31** – Espectros na região do infravermelho do complexo **1** e **6** e ligante (L1).

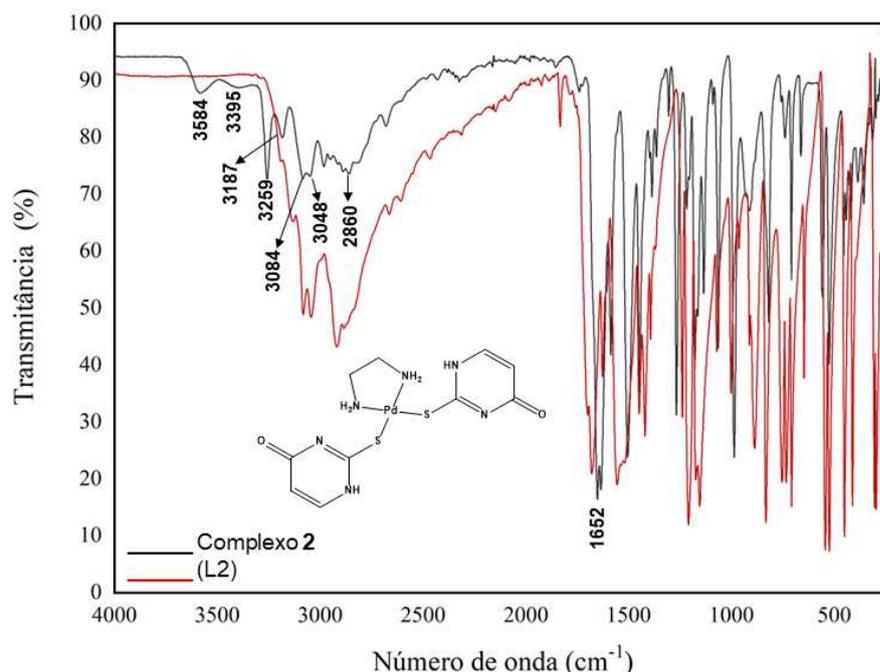


Fonte: Dados da Pesquisa.

Para o complexo **2** (Tabela 5, Figura 32) os dados de Infravermelho suportam os dados de análise elemental, que indicaram a presença de uma molécula de água. Desta forma, uma banda em 3584 cm<sup>-1</sup> é devida a presença de uma molécula de água de hidratação no complexo. Os outros complexos hidratados também exibiram a mesma banda. Em todos os complexos verifica-

se o desaparecimento da banda  $\nu_{M-Cl}$  coerente com reação de substituição envolvendo a troca de um clorido por um tiolato. Finalizando, as bandas referentes aos grupos não envolvidos na coordenação permaneceram praticamente intactas e algumas alterações observadas se deram em função das mudanças estruturais decorrentes da coordenação metálica, conforme previamente discutido para os ligantes.

**Figura 32** – Espectros na região do infravermelho do complexo **2** e ligante (L2).



Fonte: Dados da Pesquisa.

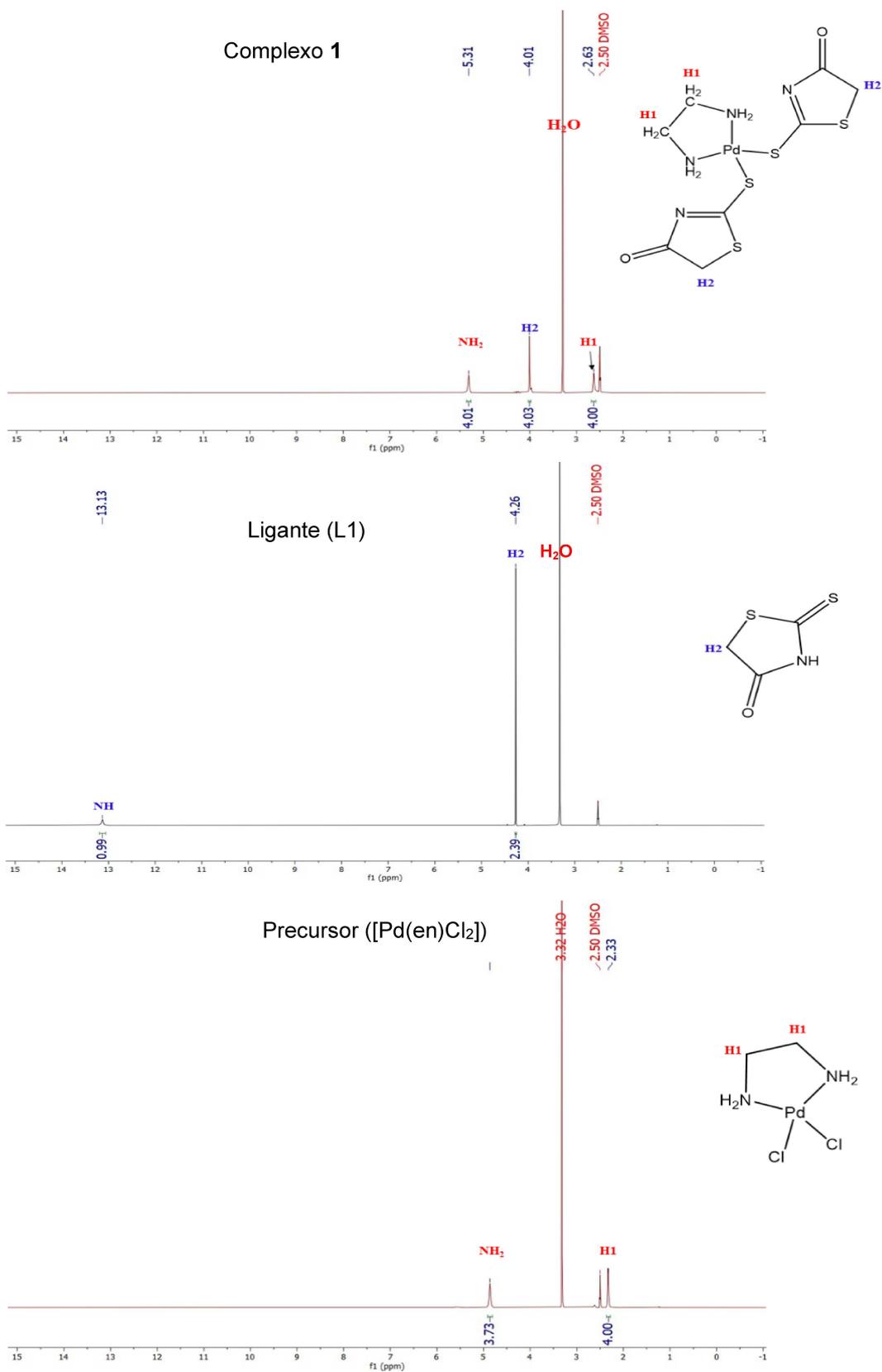
### 5.5. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Dadas as semelhanças estruturais e modos de coordenação, as discussões acerca dos dados de RMN ocorrerão para três complexos (**1**, **3** e **5**) e seus respectivos ligantes (**Figuras 33-38**). Contudo, todos os espectros realizados podem ser consultados nas Figuras **11A-36A**. Adicionalmente, para facilitar a discussão encontram-se na Tabela **6** os dados extraídos destes espectros bem como os dados de RMNs referentes aos precursores utilizados (**Figuras 8A-10A**).

O espectro de RMN  $^1H$  do complexo **1** e de seu respectivo ligante (L1) sobrepostos podem ser visualizados na Figura **33**. Ao analisar o espectro de RMN de  $^1H$  do ligante (L1) é possível visualizar um sinal em 13,33 ppm e outro

em 4,26 ppm que são devidos aos prótons NH e CH<sub>2</sub>, respectivamente. A presença do próton NH revela que em solução contendo DMSO-*d*<sub>6</sub>, o ligante encontra-se na forma tiona (**ver equilíbrio tiol-tiona Figura 15**). Comparando este espectro com o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do complexo **1**, observa-se o desaparecimento do sinal em δ 13,33 referente ao próton NH, o que sugere que o ligante coordena-se ao metal via átomo de enxofre após sofrer desprotonação. Como consequência da coordenação via tiolato, observa-se que a ligação π C=S está ausente na estrutura do complexo **1** ao contrário da ligação π C=N que está presente, como observado anteriormente no espectro de infravermelho deste complexo. Adicionalmente, verifica-se também o deslocamento dos sinais referentes aos prótons H1 do precursor [Pd(en)Cl<sub>2</sub>] (**Tabela 7, Figura 33**), que movimentaram de δ 2,23 ppm para δ 2,63 ppm no complexo **1**, tornando-se, portanto, mais desblindados. O mesmo ocorreu com os prótons NH<sub>2</sub>/NH<sub>2</sub>' (5,31 ppm) que também ficaram mais desblindados, o que reforça a troca de ambos os ligantes cloridos por tiolatos (S<sup>-</sup>) de acordo com a coordenação. Assim, todas as alterações observadas e discutidas acima podem ser justificadas pela alteração na estrutura eletrônica do ligante decorrente da formação da ligação Pd-S (NATH *et al.*, 2006). Em síntese, a análise dos espectros de RMN <sup>1</sup>H sobrepostos corroboram com a estrutura proposta para o complexo **1**.

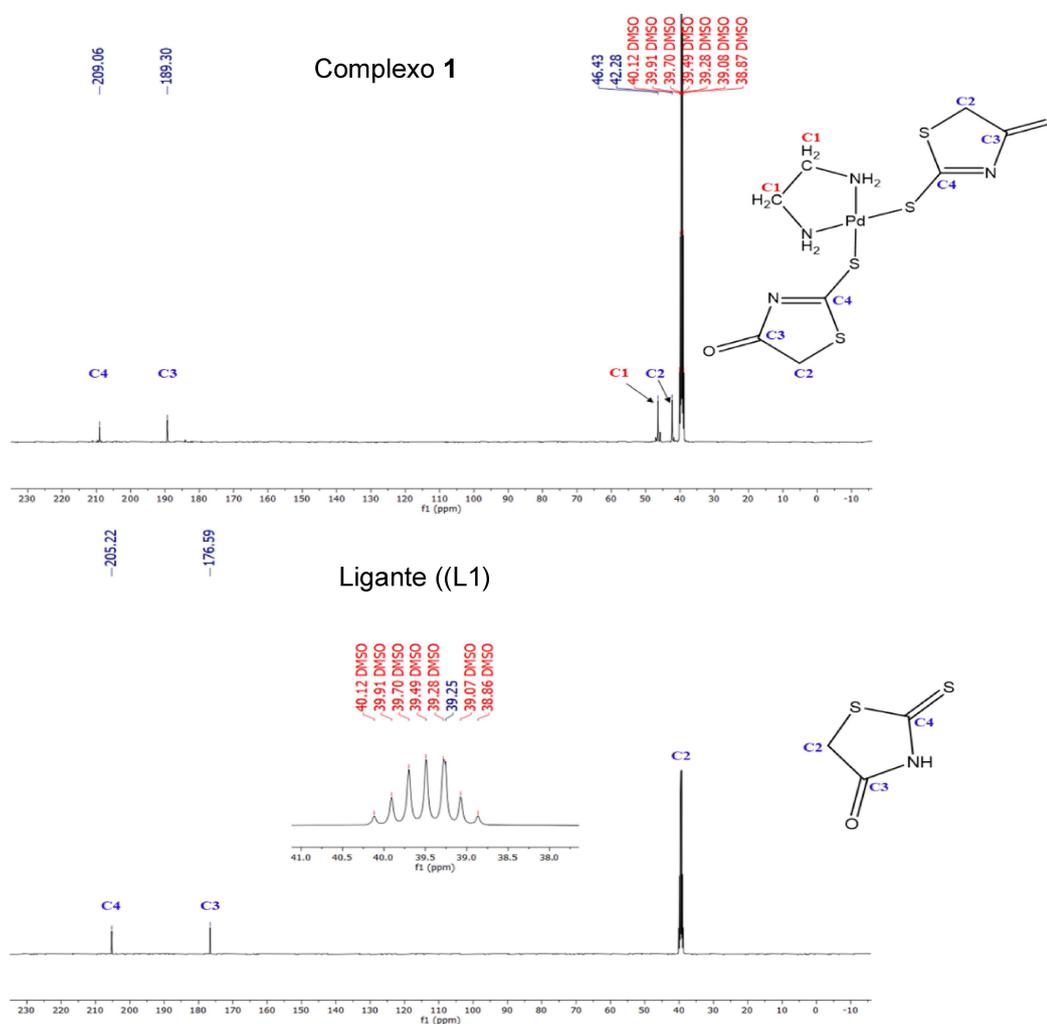
**Figura 33** – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para complexo **1**. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para ligante (L1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para o precursor ( $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$ ).



Fonte: Dados da Pesquisa.

Por sua vez, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do complexo **1** (Tabela 6, Figura 34) apresentou um sinal em  $\delta$  46,43 ppm, que é coerente com a presença de dois átomos de carbono designados como C1 relacionados ao precursor  $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$ . Além disso, os átomos de carbono C2 apresentaram um sinal em 42,28 ppm, enquanto que o carbono C3 foi observado em  $\delta$  189,30 e o carbono C4 em  $\delta$  209,06 ppm. Assim, ao comparar os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante livre (L1) (Tabela 6, Figura 34) e do complexo **1**, observa-se que os sinais C2, C3 e C4 encontram-se deslocados, uma vez que estes sinais no ligante livre ocorreram em  $\delta$  39,25 ppm,  $\delta$  176,59 ppm,  $\delta$  205,22 ppm respectivamente. Estes deslocamentos de sinais observados nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  também corroboram com a coordenação via grupo tiolato ( $\text{C}-\text{S}^-$ ) e também reforçam a mudança estrutural observada para o ligante (NATH *et al.*, 2006).

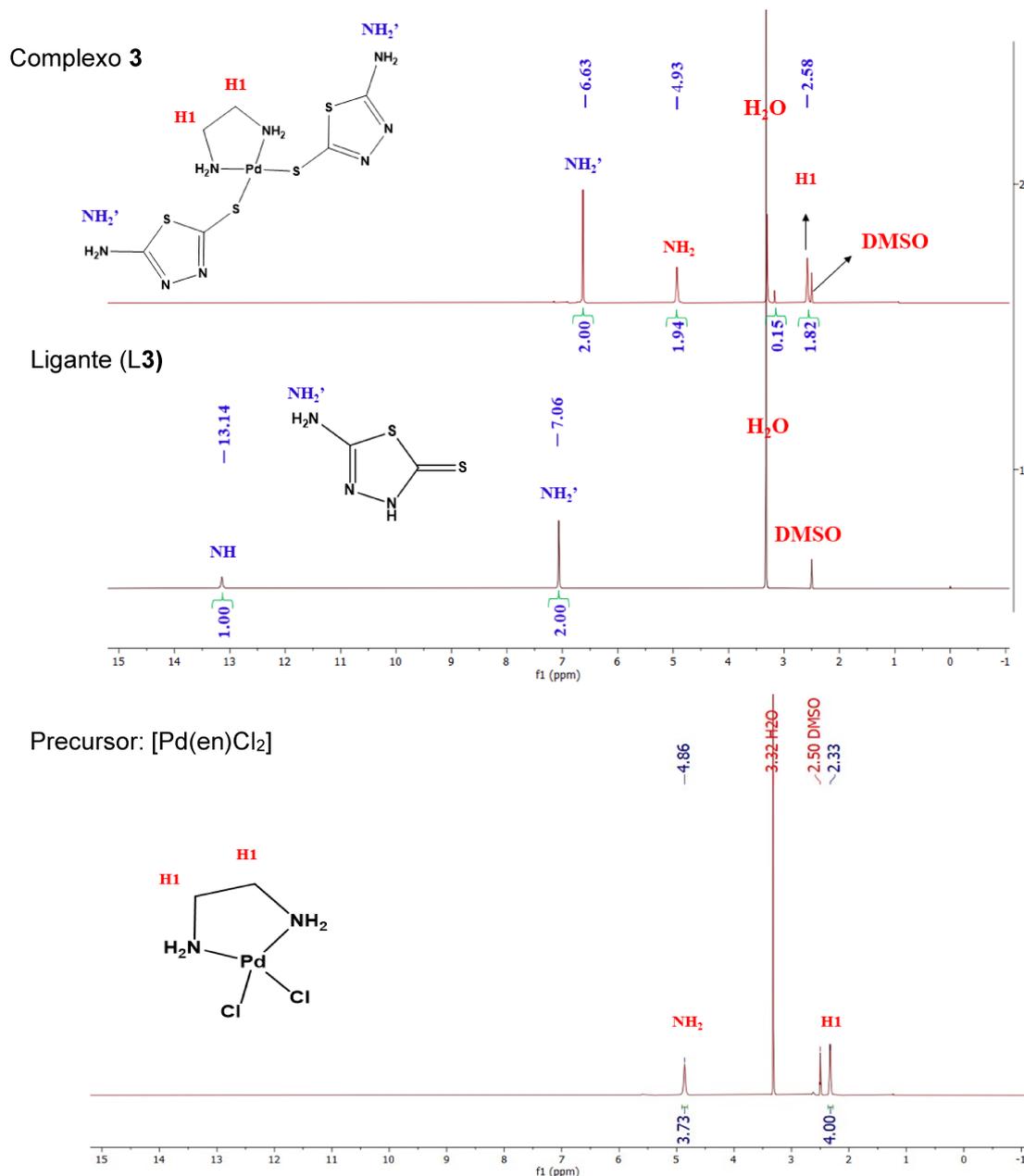
**Figura 34** – RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO) para complexo **1**. RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO) para o ligante (L1).



Fonte: Dados da Pesquisa.

Ao analisar o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante (L3) (**Tabela 6, Figura 35**) é possível visualizar um singleto em 13,14 ppm e outro em 7,06 ppm que são atribuíveis aos prótons NH e  $\text{NH}_2'$ , respectivamente. Comparando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante (L3) com o do complexo **3** (**Tabela 6, Figura 35**), observa-se no espectro do complexo a ausência do sinal localizado em 13,14 ppm que apareceu no espectro do ligante L3, bem como um deslocamento do sinal referente ao grupo  $\text{NH}_2'$  do ligante. Tais observações podem ser atribuídas à complexação do metal via átomo de enxofre após desprotonação (Pd-S), conforme discutido anteriormente para o complexo **1** (**Figura 33**). Adicionalmente, verifica-se também o deslocamento do sinal referente aos prótons H1 do precursor  $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$ , que movimentou de 2,23 ppm para  $\delta$  2,58 ppm no complexo **3** (**Tabela 6, Figura 35**). Além disso, ao analisar os prótons referentes aos grupos  $\text{NH}_2$  da etilenodiamina do complexo **3** e compará-los com os do precursor  $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$  (**Tabela 6, Figura 35**), observa-se que houve um deslocamento do sinal referente a estes grupos de 4,86 ppm (precursor) para 4,93 ppm (complexo), sugerindo assim como no complexo **1** a troca de ambos os ligantes cloridos por tiolatos ( $\text{S}^-$ ).

**Figura 35** – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) complexo **3**, ligante (L3) e precursor  $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$  sobrepostos

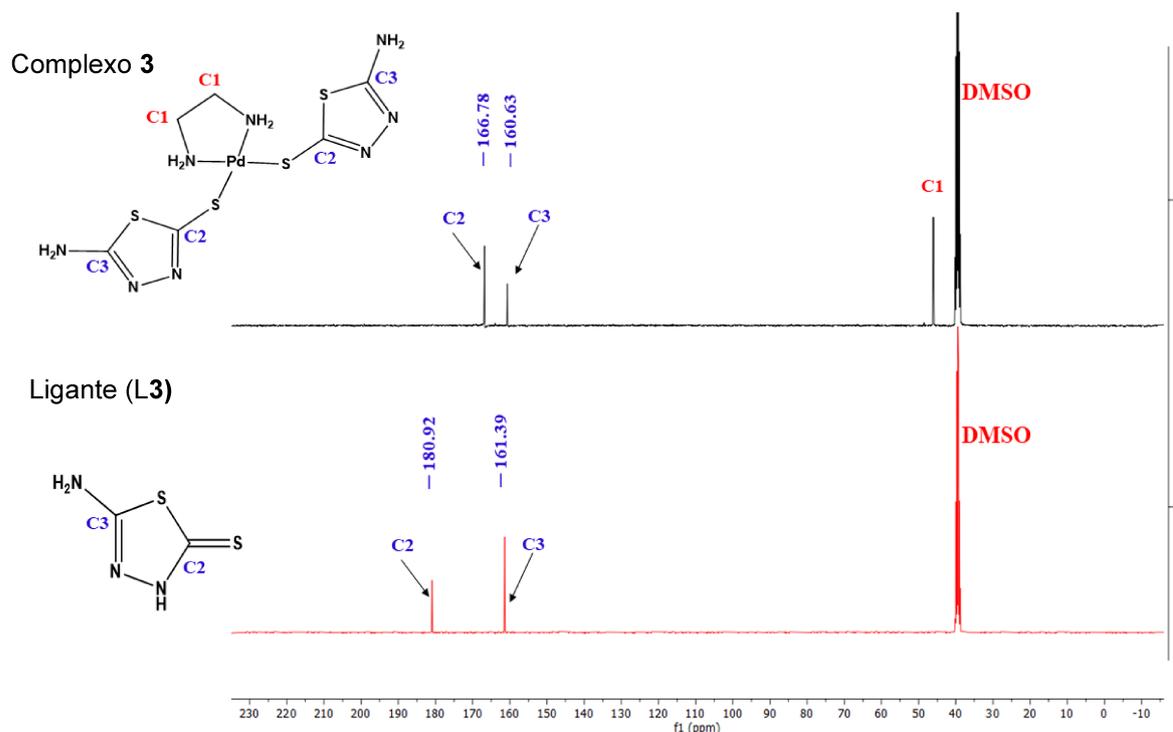


Fonte: dados da pesquisa

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do complexo **3** (Tabela 6, Figura 36) apresentou um sinal em 46,0 ppm coerente com a presença de dois átomos de carbono designados como C1 oriundos do precursor do precursor  $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$ . Os átomos de carbono C2 apresentaram um sinal em 166,78 ppm, enquanto o carbono C3 foi observado em 160,63 ppm. Ao comparar os espectros do ligante livre (L3) e do complexo (Figura 36), observa-se, principalmente, que os sinais referentes aos átomos de carbono C2 encontram-se bastante deslocados, uma vez que no

ligante livre esses sinais ocorreram em 180,92 ppm, reforçando e sugerindo coordenação via grupo tiolato (C-S<sup>-</sup>) (NATH *et al.*, 2006).

**Figura 36** – RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO) complexo **3** e ligante (L3) sobrepostos

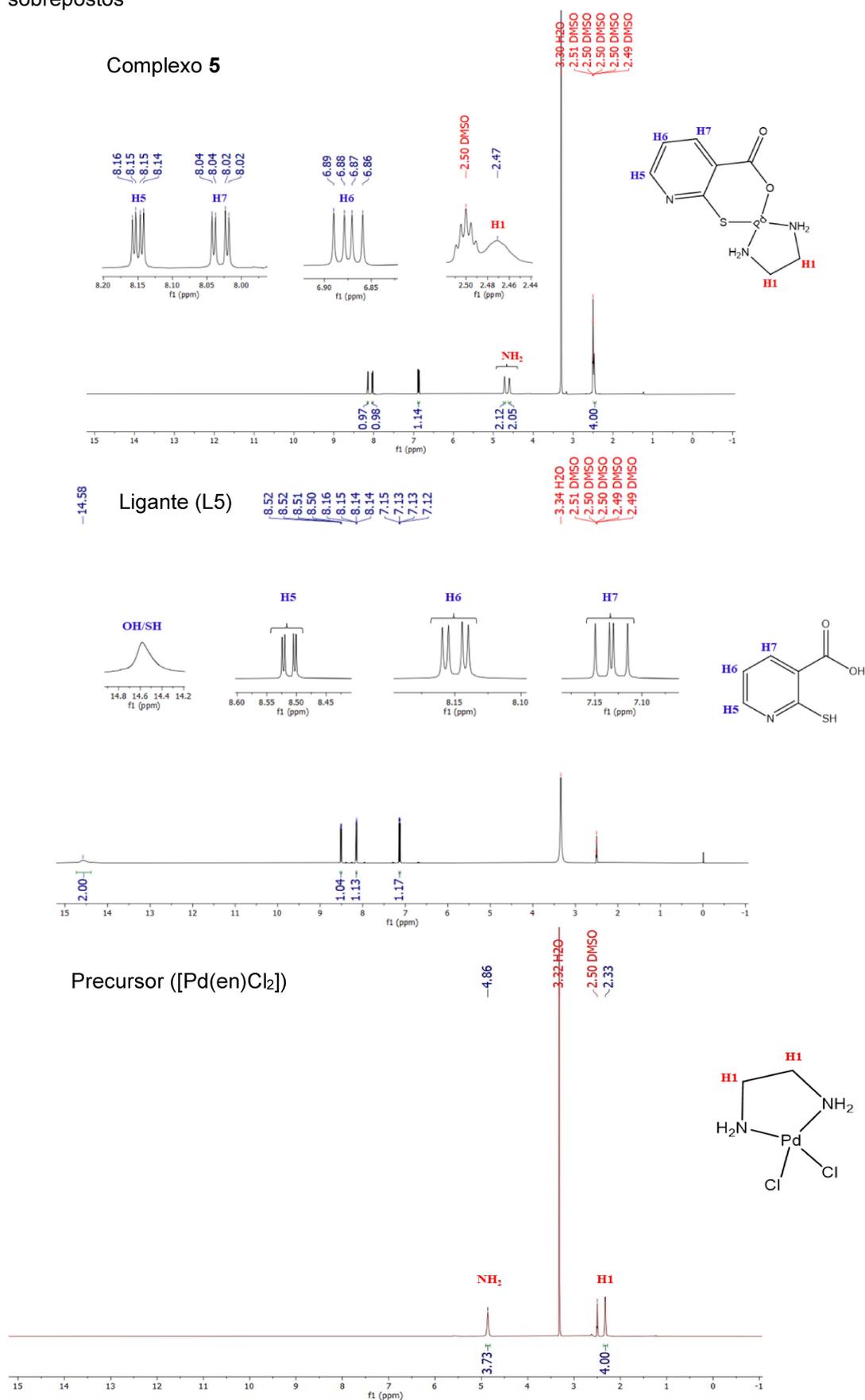


Fonte: dados da pesquisa

Os demais complexos sintetizados na proporção 1:2 assemelham-se a discussão realizada para os complexos **1** e **3**, com exceção do complexo **5**, cuja a proporção M:L é 1:1. O espectro de RMN <sup>1</sup>H do complexo **5** e de seu respectivo ligante (L5), encontram sobrepostos (**Figura 37**) e seus dados podem ser consultados na Tabela **6**. Ao analisar o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ligante (L5) é possível visualizar três sinais em 5,51 ppm, 5,15 ppm e em 7,13 ppm que são devidos aos prótons H5, H6 e H7 respectivamente. Comparando este espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ligante (L5) com o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do complexo **5**, observa-se o desaparecimento do sinal em  $\delta$  14,58 referente aos prótons OH/SH, o que sugere que o ligante coordena-se ao metal via átomo de enxofre e oxigênio após sofrerem desprotonação. Além, do deslocamento dos prótons com  $\delta$  8,15,  $\delta$  6,87 e  $\delta$  8,03 ppm associados aos prótons de H5, H6, e H7, respectivamente. Adicionalmente, verifica-se também o deslocamento dos sinais referentes aos prótons H1 do precursor [Pd(en)Cl<sub>2</sub>] (**Figura 37**), que movimentaram de  $\delta$  2,23 ppm para  $\delta$  2,47 ppm no complexo **5**, tornando-se,

portanto, mais desblindados. O mesmo ocorreu com os prótons  $\text{NH}_2/\text{NH}_2'$  (5,60 ppm e 4,72 ppm) do complexo **5** que também ficaram mais desblindados, o que reforça a troca de ambos os ligantes cloridos por enxofre e oxigênio de acordo com a coordenação. Em suma, a análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  sobrepostos corrobora com a estrutura proposta para o complexo **5**.

**Figura 37** – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) complexo **5**, ligante (L5) e precursor  $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$  sobrepostos

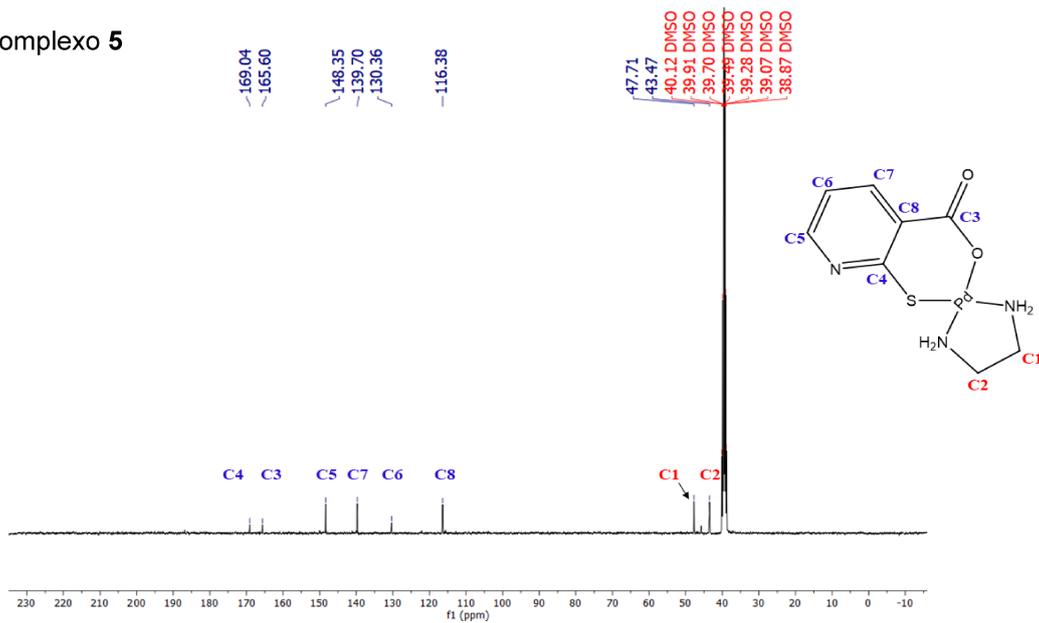


Fonte: dados da pesquisa

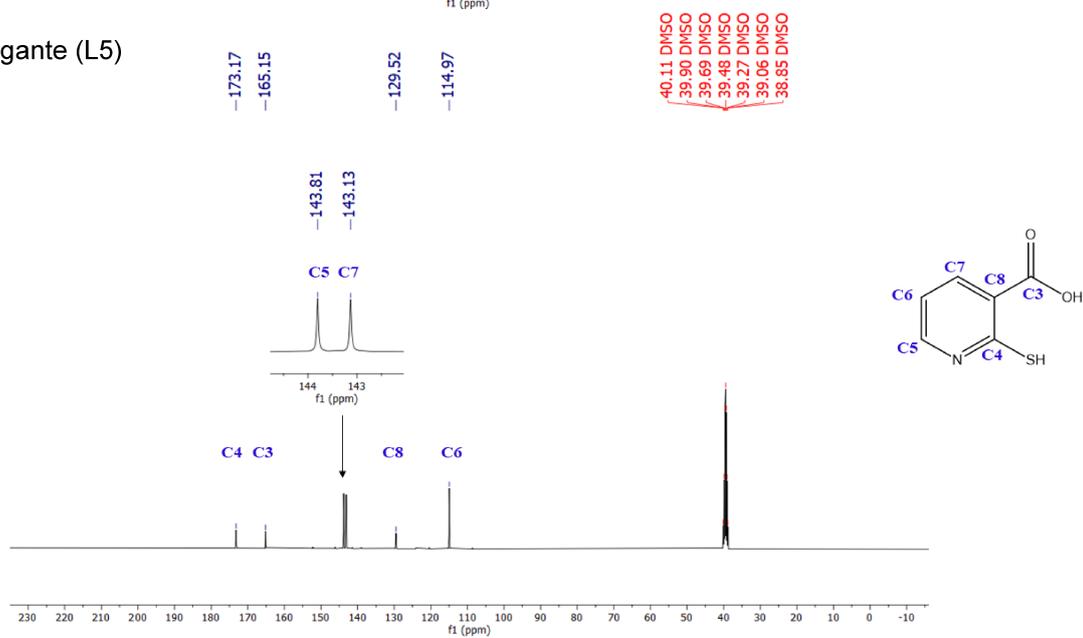
Por sua vez, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do complexo **5** (**Tabela 6, Figura 38**) apresentou dois sinais em  $\delta$  47,71 e  $\delta$  43,47 coerentes com a presença de dois átomos de carbono designados como C1 e C2, por essa ordem, relacionados ao precursor  $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$ . Ademais, os átomos de carbono C3, C4, C5, C6, C7 e C8 apresentaram sinais em  $\delta$  165,60,  $\delta$  169,04,  $\delta$  148,35,  $\delta$  130,36,  $\delta$  139,70 e  $\delta$  116,38, respectivamente. Assim, ao comparar os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante livre (L1) (**Tabela 6, Figura 38**) e do complexo **1**, observa-se que os sinais C3, C4, C5, C6, C7 e C8 encontram-se deslocados, uma vez que estes sinais no ligante livre ocorreram 165,15 ppm, 173,17 ppm, 143,81 ppm, 114,97 ppm, 143,13 ppm e 129,52ppm respectivamente. Estes deslocamentos de sinais observados nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  também corroboram com a coordenação via enxofre oxigênio para o complexo **5**.

**Figura 38** – RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO) complexo **5** e ligante (L5) sobrepostos

Complexo **5**



Ligante (L5)



Fonte: dados da pesquisa

**Tabela 6** – Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  dos ligantes (L1)-(L5) e dos complexos 1-8. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  dos precursores  $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$ ,  $[\text{Pt}(\text{en})\text{I}_2]$  e  $[\text{Pd}(\text{fen})\text{Cl}_2]$ .

Compostos	Identificação	$\delta\text{C}$	Identificação	$\delta\text{H}$ ,	m	Integral
Precursor $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$	-	-	H1	2,33	s	4H
	-	-	NH <sub>2</sub>	4,86	s	4H
Precursor $[\text{Pt}(\text{en})\text{I}_2]$	-	-	H1	2,45 – 2,57	m	4H
	-	-	NH <sub>2</sub>	5,95 – 6,19	s	4H
Precursor $[\text{Pd}(\text{fen})\text{Cl}_2]$	-	-	H3	9,96	d	2H
	-	-	H4	8,14	m	2H
	-	-	H5	8,98	d	2H
	-	-	H6	8,29	s	2H
Ligante (L1)	C2	39,25	H2	4,26	s	2H
	C3	176,59	NH	13,13	s	1H
	C4	205,22	-	-	-	-
Complexo 1	C1	46,43	H1	2,63	s	4H
	C2	42,28	H2	4,01	s	4H
	C3	209,06	NH <sub>2</sub>	5,31	s	4H
	C4	189,30	-	-	-	-
Complexo 6	C1	47,33	H1	2,56	s	4H
	C2	41,84	H2	5,83	s	4H
	C3	189,34	NH <sub>2</sub>	3,93	s	4H
	C4	208,74	-	-	-	-

Continuação da tabela 6

Compostos	Identificação	$\delta C$	Identificação	$\delta H,$	m	Integral
Ligante (L2)	C2	141,99	H2	5,81	dd	1H
	C3	105,19	H3	7,39	dd	1H
	C4	160,89	NH	12,32	s	2H
	C5	176,02	-	-	-	-
Complexo 2	C1	44,98 - 45,50	H1	2,44	q	2H
	C2	142,06 – 152,44	H2	7,34 – 7,37	d - d	1H – 1H
	C3	105,18 – 108,96	H3	5,47 – 5,81	d - d	1H – 1H
	C4	176,05 – 179,70	NH	12,10	s	2H
	C5	160,92 – 165,01	NH <sub>2</sub>	4,63 – 4,96	t - t	2H – 2H
Ligante (L3)	C2	180,92	NH	13,14	s	1H
	C3	161,39	NH <sub>2</sub> '	7,06	s	2H
Complexo 3	C1	46,07	H1	2,58	s	4H
	C2	166,78	NH <sub>2</sub>	4,93	s	4H
	C3	160,63	NH <sub>2</sub> '	6,63	s	4H
Complexo 8	C1	157,71	NH <sub>2</sub>	6,67	s	4H
	C2	168,11	-	-	-	-
	C3	149,60	H3	9,49	dd	2H
	C4	126,04	H4	8,20	dd	2H
	C5	140,03	H5	8,97	dd	2H
	C6	127,54	H6	8,30	s	2H
	C7	145,68	-	-	-	-
	C8	130,27	-	-	-	-

Continuação da tabela 6

Compostos	Identificação	$\delta C$	Identificação	$\delta H,$	m	Integral
Ligante (L4)	C2	78,12	H2	4,70	s	1H
	C3	174,52	OH/SH	11,15	s	2H
	C4	161,57	NH <sub>2</sub>	6,36	s	2H
	C5	154,27	-	-	-	-
Complexo 4	C1	46,18	H1	2,61	s	4H
	C2	80,37	H2	4,64	s	2H
	C3	168,72	OH	10,75	s	2H
	C4	163,09	NH <sub>2</sub> '	6,17	s	4H
	C5	162,99	NH <sub>2</sub>	5,27	s	4H
Complexo 7	C1	47,15	H1	2,52	s	4H
	C2	167,49	NH <sub>2</sub>	5,82	s	4H
	C3	80,27	H3	4,62	s	2H
	C4	162,97	OH	10,72	s	2H
	C5	162,84	NH <sub>2</sub> '	6,15	s	4H
Ligante (L5)	C3	165,15	-	-	-	-
	C4	173,17	-	-	-	-
	C5	143,81	H5	8,51	dd	1H
	C6	114,97	H6	5,15	dd	1H
	C7	143,13	H7	7,13	dd	1H
	C8	129,52	OH/SH	14,58	s	2H
Complexo 5	C1	47,71	H1	2,47	s	4H
	C2	43,47	-	-	-	-
	C3	165,60	-	-	-	-
	C4	169,04	NH <sub>2</sub>	4,60 – 4,72	s – s	2H – 2H
	C5	148,35	H5	8,15	dd	1H
	C6	130,36	H6	6,87	dd	1H
	C7	139,70	H7	8,03	dd	1H
	C8	116,38	-	-	-	-

Fonte: (PAVIA *et al.*, 2010)

## 5.6. Teste biológico

### 5.6.1. Atividade antibacteriana

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a resistência aos antibióticos está aumentando rapidamente em todo o mundo. A ocorrência de resistência bacteriana limita o tratamento de doenças infecciosas comuns e diminui drasticamente o arsenal de antibióticos disponíveis. Assim, a falta de novos antibióticos e o controle da resistência bacteriana representam uma preocupação para a saúde pública global (ROSÁRIO *et al.*, 2023).

Pensando nisso, diversos grupos de pesquisa têm avaliado fármacos contendo um metal como potenciais novos agentes antimicrobianos. A ação antibacteriana desses complexos pode ser devida a inibição da síntese da parede celular, a inibição da síntese proteica (agem nos ribossomos das bactérias), a inibição da síntese de ácidos nucleicos (atuam na inibição do DNA das bactérias causando a morte celular), assim como a destruição da membrana plasmática (causa o aumento da permeabilidade e a morte celular). (CLAROS *et al.*, 2016).

Na literatura vários complexos de paládio(II) e platina(II) contendo ligantes coordenados via átomo de enxofre, como por exemplo, as tiosemicarbazonas e tioamidas, demonstraram em testes biológicos rigorosos atividade antibacteriana e antifúngica. Um exemplo envolve complexos de Pd(II) e Pt(II) com tiodiâminas que demonstraram *in vitro* boa atividade antifúngica e antibacteriana (GAROUFIS; HADJIKAKOU; HADJILIADIS, 2009; MISHRA *et al.*, 2007; MISHRA; KAUSHIK, 2007).

Diante da escassez de novos antibióticos e crescente resistência aos fármacos antibacterianos, avaliamos os complexos obtidos neste trabalho contra seis linhagens resistentes da bactéria *Campylobacter jejuni*, principal causadora de doenças gastrointestinais em humanos no mundo (SILVA *et al.*, 2023). Assim, os complexos, exceto **4** e **7**, foram analisados perante seis cepas de *Campylobacter jejuni* denominadas BAC1, BAC2, BAC3, BAC4, BAC5 e BAC6 em regime de colaboração com Laboratório de Epidemiologia Molecular da Universidade Federal de Uberlândia localizado no Campus Umuarama. Os ligantes também foram avaliados por questões de comparação. Conforme pode

ser analisado na Tabela 7, dentre os compostos analisados, dois apresentaram resultados de inibição de crescimento bacteriano em todas as cepas analisadas e outros oito apresentaram inibição de crescimento para pelo menos uma cepa isolada.

O complexo 1 e o seu respectivo ligante (L1) foram os compostos mais efetivos, pois foram capazes de inibir o crescimento bacteriano em diferentes concentrações para todas as cepas testadas (Tabela 7). Quanto a atividade do complexo 1, chama a atenção os baixos valores de MIC obtidos para as cepas BAC 2-6, significativamente mais baixos que os valores encontrados para o ligante livre L1 e antibióticos de controle (ver Seção Experimental). Por exemplo, o complexo 1 foi oito vezes e cerca de dezesseis vezes mais ativo do que o ligante livre nas bactérias BAC2 e BAC6, respectivamente. A única exceção foi devida a cepa bacteriana BAC1 em que o ligante livre foi duas vezes mais ativo do que o complexo. Nota-se também que o complexo de platina, complexo 6, que também contém o ligante (L1), foi bem menos ativo que o ligante e complexo 1 em todos os casos analisados, o que indica que para este ligante, a atividade antibacteriana é dependente do metal coordenado. Outra observação importante é que o complexo 6 foi o menos efetivo quando comparado aos demais complexos para a linhagem denominada BAC6.

Por sua vez, os complexos 2, 3, 5 apresentaram ou não atividade antibacteriana dependendo da linhagem analisada, denotando especificidade que pode estar associada a mecanismos de resistência distintos associados ou não. Por fim, o fato de que o ligante (L3) ser mais ativo do que o complexo 3 nas linhas BAC1, BAC3 e BAC6, exceto na BAC5, linhagem em que o complexo foi mais ativo, indica que a coordenação metálica pode ser prejudicial ou benéfica dependendo do ligante e da bactéria avaliada.



Continuação Tabela 7

Ligantes/Complexos	BAC 1 µg/mL	BAC 2 µg/mL	BAC 3 µg/mL	BAC 4 µg/mL	BAC 5 µg/mL	BAC 6 µg/mL
Ligante (L4)	Sem inibição	Sem inibição	Sem inibição	Sem inibição	1,56	100
Ligante (L5)	Sem inibição	100				
<b>5</b> [Pd(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub> S)(en).H <sub>2</sub> O]	Sem inibição	25				

Sem inibição: não houve inibição do crescimento bacteriano em todas as diluições (as cepas conseguiram crescer mesmo nas maiores concentrações dos compostos)

Fonte: Dados da Pesquisa.

### 5.6.2. Atividade antitumoral

Considerando os fármacos de platina utilizados no tratamento do câncer e as similaridades envolvendo os íons platina(II) e paládio(II), alguns dos complexos obtidos neste trabalho foram avaliados frente a uma linhagem de célula normal C2C12, bem como contra duas linhagens de células cancerígenas, a saber, NIH3T3 e B16F10 (**Tabela 8**).

Como pode ser visto na Tabela 8, nenhum dos complexos apresentou atividade promissora frente as linhas cancerígenas avaliadas, uma vez que os valores de IC<sub>50</sub> foram superiores a 130 µM. Os complexos também não foram ativos para a linhagem normal C2C12 apresentando valores de IC<sub>50</sub> superiores a 200 µM. Assim, os valores de seletividade foram ligeiramente superiores

a 1, exceto para o complexo **3** que apresentou  $IS < 1$ . Na verdade, os valores de seletividade reportados aqui não indicam toxicidade, uma vez que todos os valores de  $IC_{50}$  reportados foram bastante elevados para qualquer linhagem, o que denota por si baixa atividade citotóxica para as células eucariotas testadas. O fato dos complexos não serem citotóxicos para as linhas de células testadas aqui, constitui-se em um fato interessante quando são revelados seus valores de MIC para as linhagens resistentes de *Campylobacter jejuni*, indicando ausência de toxicidade genérica.

**Tabela 8** – Concentração Inibitória Mínima  $IC_{50}$  dos compostos testados

Complexos / $IC_{50}$	C2C12	NIH3T3	B16F10	Índice de Seletividade (IS)
<b>1</b> [Pd(C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> NOS <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (en)]	220,6	137,3	208,0	1,51
<b>2</b> Pd(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub> OS) <sub>2</sub> (en)].H <sub>2</sub> O	265,2	209,2	230,4	1,10
<b>3</b> [Pd(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (en)]	231,0	229,1	217,9	0,95
<b>5</b> [Pd(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub> S)(en)].H <sub>2</sub> O	265,8	216,6	272,1	1,26
<b>7</b> [Pt(C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S) <sub>2</sub> (en)].H <sub>2</sub> O	235,7	188,9	233,5	1,24

Fonte: Dados da Pesquisa.

## 6. CONCLUSÕES

Foram sintetizados oito novos complexos neutros, sendo cinco complexos de paládio(II) oriundos do precursor  $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$ , dois complexos de platina(II) partindo do precursor  $[\text{Pt}(\text{en})_2]$  e um complexo de paládio(II) proveniente do precursor  $[\text{Pd}(\text{fen})\text{Cl}_2]$ . Os complexos foram caracterizados por análise elementar, massas, medidas de condutividade, espectroscopia na região do infravermelho (IV) e por ressonância magnética nuclear (RMN). De acordo com os dados obtidos, os íons metálicos se coordenam aos ligantes via átomo de enxofre após desprotonação e adicionalmente para o complexo **5**, os dados de caracterização também sugerem a participação de um átomo de oxigênio na coordenação metálica revelando um comportamento bidentado do ligante. Por fim, os valores de análise elementar e os espectros de IV indicaram que os complexos **2**, **4**, **5** e **7** possuem uma água de hidratação.

A atividade antibacteriana dos complexos e dos ligantes foram analisadas perante seis cepas de *Campylobacter jejuni* (BAC1, BAC2, BAC3, BAC4, BAC5 e BAC6) e verificou-se que o complexo **1** e seu respectivo ligante livre (L1) foram os compostos mais ativos dentre os compostos analisados. Em síntese, estes compostos foram capazes de inibir o crescimento bacteriano em diferentes concentrações para todas as cepas testadas. Os resultados aqui obtidos são relevantes devido o complexo **1** e ligante (L1) apresentarem uma boa taxa inibitória, de até 50% para três cepas analisadas na concentração de 12,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , bem como ao fato de que o complexo **1** foi capaz de inibir uma cepa em uma concentração de 1,56  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Dos compostos analisados, sem dúvidas o complexo **1** foi o que mostrou melhor resultado, sendo que apresentou boa a excelente atividade para várias linhagens resistentes analisadas (BAC2 a BAC6), indicando potencial para estudos futuros ou como ponto de partida para o preparo de novos agentes antibacterianos.

Além da atividade antibacteriana citada acima, os complexos foram testados frente linhagens de células normais C2C12 e células tumorais NIH3T3 e B16F10, com o intuito de verificar atividade antitumoral, porém os mesmos não apresentaram atividade considerável frente essas linhagens tumorais, sendo interessante testar sobre outras frentes. Ademais com os resultados obtidos foi revelando ausência de toxicidade genérica.

## REFERÊNCIAS

ALBERTO, M. E.; BUTERA, V.; RUSSO, N. **Which one among the Pt-containing anticancer drugs more easily forms monoadducts with G and A DNA bases? A comparative study among oxaliplatin, nedaplatin, and carboplatin.** *Inorganic Chemistry*, v. 50, n. 15, p. 6965–6971, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ic200148n>

ALESSIO, E.; MESSORI, L. NAMI-A and KP1019/1339, **two iconic ruthenium anticancer drug candidates face-to-face: A case story in medicinal inorganic chemistry.** [S. l.]: MDPI AG, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules24101995>

ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J. **Metal-based drugs that break the rules.** [S. l.]: Royal Society of Chemistry, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c5dt03919c>

ALMEIDA, V. L. de; LEITÃO, A.; REINA, L. del C. B.; DONNICI, C. A. M. C. L.; LOPES, M. T. P. **Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução.** *Química Nova*. [S. l.: s. n.].

ANDRADE, L. N.; DARINI, A. L. da C. **Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos.** *In: [S. l.: s. n.]*

AUGUSTO, B. M. G. **Metais de Transição e o Sistema Nervoso Central: Toxicidade, Uso em Diagnóstico e Opções Terapêuticas.** [S. l.: s. n.].

AURAS, B. L.; DE LUCCA MELLER, S.; DA SILVA, M. P.; NEVES, A.; COCCA, L. H. Z.; DE BONI, L.; DA SILVEIRA, C. H.; IGLESIAS, B. A. **Synthesis, spectroscopic/electrochemical characterization and DNA interaction study of novel ferrocenyl-substituted porphyrins.** *Applied Organometallic Chemistry*, v. 32, n. 5, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aoc.4318>

AZEVEDO, A. M.; SEUS, R.; GOMES, C. L.; DE FREITAS, E. M.; CANDIDO, D. M.; DA SILVA, D. J. H.; CARNEIRO, P. C. S. **Correlações genótípicas e análise de trilha em famílias de meios-irmãos de couve de folhas.** *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, v.

51, n. 1, p. 35–44, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-204X2016000100005>

AZZOUZI, A. R.; BARRET, E.; MOORE, C. M.; VILLERS, A.; ALLEN, C.; SCHERZ, A.; MUIR, G.; DE WILDT, M.; BARBER, N. J.; LEBDAI, S.; EMBERTON, M. **TOOKAD® Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: Determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer.** *BJU International*, v. 112, n. 6, p. 766–774, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bju.12265>

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

BERGAMO, A.; GAIDDON, C.; SCHELLENS, J. H. M.; BEIJNEN, J. H.; SAVA, G. **Approaching tumour therapy beyond platinum drugs: Status of the art and perspectives of ruthenium drug candidates.** [S. l.]: Elsevier Inc., 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.09.030>

BIANCO, R.; TROIANI, T.; TORTORA, G.; CIARDIELLO, F. **Intrinsic and acquired resistance to EGFR inhibitors in human cancer therapy.** *In: 2005*, *Endocrine-Related Cancer*. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1677/erc.1.00999>

BUGAJ, A. M. **Vascular targeted photochemotherapy using padoporfin and padeliporfin as a method of the focal treatment of localised prostate cancer .** *World J Methodol* , v. 6, n. 1, p. 65–76, 2016.

BURNSIDE, K.; LEMBO, A.; HARRELL, M. I.; KLEIN, J. A.; LOPEZ-GUISA, J.; SIEGESMUND, A. M.; TORGERSON, T. R.; OUKKA, M.; MOLINA, D. M.; RAJAGOPAL, L. **Vaccination with a UV-irradiated genetically attenuated mutant of staphylococcus aureus provides protection against subsequent systemic infection.** *Journal of Infectious Diseases*, v. 206, n. 11, p. 1734–1744, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis579>

CAO, W.; ZHENG, W.; CHEN, T. **Ruthenium polypyridyl complex inhibits growth and metastasis of breast cancer cells by suppressing FAK signaling with enhancement**

**of TRAIL-induced apoptosis.** Scientific Reports, v. 5, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep09157>

CARDOSO, C. R. **Complexos de Metais de Transição para o Desenvolvimento de Novas Drogas Neuroativas.** Universidade Federal de São Carlos, p. 1–107, 2010.

CASTRO, A. C. DE. **Síntese, caracterização e atividade antimicrobiana de imino-complexos de paládio(II).** [S. l.: s. n.].

CHARTONE-SOUZA, E.; LOYOLA, T. L.; BUCCIARELLI-RODRIGUEZ, M.; MENEZES, M. Ã. D. B. C.; REY, N. A.; PEREIRA-MAIA, E. C. **Synthesis and characterization of a tetracycline-platinum (II) complex active against resistant bacteria.** Journal of Inorganic Biochemistry, v. 99, n. 5, p. 1001–1008, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.01.004>

CHOY, H.; PARK, C.; YAO, M. **Current status and future prospects for satraplatin, an oral platinum analogue.** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-2176>

CLAROS, M.; SANTOS NOGUEIRA, H.; ERICSSON DE OLIVEIRA XAVIER, A. R.; APARECIDO DE SOUSA XAVIER, M.; CARVALHO, A. A.; MONÇÃO, G. A.; AMELIA, N.; BARRETO, P. **Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência antibacteriana: main classes, mechanisms of action and resistance.** Unimontes Científica. [S. l.: s. n.].

COLUCCIA, M.; NATILE, G. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry.** [S. l.: s. n.].

CONRY, R. R. Copper: **Inorganic & Coordination Chemistry.** In: Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry. [S. l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9781119951438.eibc0050>

CROTTI, A. E. M.; VESSECCHI, R.; LUIS, J.; LOPES, C.; LOPES, N. P. **espectrometria de massas com ionização por “electrospray”: processos químicos envolvidos na formação de íons de substâncias orgânicas de baixo peso molecular** Quim. Nova. [S. l.: s. n.]. Disponível em: [www.isiknowledge.com](http://www.isiknowledge.com),.

DEPENBROCK, H.; SCHMELCHER, S.; PETER, R.; KEPPLER, B. K.; WEIRICH, G.; BLOCK, T.; RASTETTER, J.; HANAUSKE, A. R. **Preclinical activity of trans-indazolium [tetrachlorobisindazoleruthenate (III)] (NSC 666158; IndCR; KP 1019) against tumour colony-forming units and haematopoietic progenitor cells.** European Journal of Cancer, v. 33, n. 14, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)00277-3](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)00277-3)

DESOIZE, B.; MADOULET, C. **Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment**Critical Reviews in Oncology/Hematology. [S. l.: s. n.]. Disponível em: [www.elsevier.com/locate/critrevonc](http://www.elsevier.com/locate/critrevonc).

DIAS, R. S.; GIORDANI, A. J.; MARIA ERWENNE, C.; REGINA, H.; SEGRETO, C.; FERNANDO TEIXEIRA, L.; SEGRETO, R. A. **Ruthenium-106 brachytherapy for uveal melanomas: a single institution experience** Radiol Bras. [S. l.: s. n.].

DILRUBA, S.; KALAYDA, G. V. **Platinum-based drugs: past, present and future.** [S. l.]: Springer Verlag, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00280-016-2976-z>

ĐUKIĆ, M. B.; JEREMIĆ, M. S.; FILIPOVIĆ, I. P.; KLISURIĆ, O. R.; KOJIĆ, V. V.; JAKIMOV, D. S.; JELIĆ, R. M.; ONNIS, V.; MATOVIĆ, Z. D. **Synthesis, characterization, HSA/DNA interactions and antitumor activity of new [Ru( $\eta$ 6-p-cymene)Cl<sub>2</sub>(L)] complexes.** Journal of Inorganic Biochemistry, v. 213, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111256>

EASTMAN, A. **Characterization of the Adducts Produced in DNA by cis-Diamminedichloroplatinum(II) and cis-Dichloro (ethylenediamine) platinum( II)** Biochemistry. [S. l.: s. n.].

EL-ETRAWY, A. A. S.; SHERBINY, F. F. **Design, synthesis, biological assessment and molecular docking studies of some new 2-Thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1H)-ones as potential anticancer and antibacterial agents.** Journal of Molecular Structure, v. 1225, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129014>

ELLIS, L. M.; HICKLIN, D. J. **Resistance to targeted therapies: Refining anticancer therapy in the era of molecular oncology.** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1070>

FANELLI, M.; FORMICA, M.; FUSI, V.; GIORGI, L.; MICHELONI, M.; PAOLI, P. **New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents**. [S. l.]: Elsevier B.V., 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.11.004>

FILHO, J. da S. **Estudo químico e biológico de derivados da tiazolidina-2,4-diona e 4-tioxo-tiazolidina-2-ona**. 2004. - UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA DE PRODUTOS BIOATIVOS, Recife, 2004.

FONTES, A. P. S.; CÉSAR, T. E.; BERALDO, H. **A Química Inorgânica na terapia do câncer**. [S. l.: s. n.]. Disponível em: [www.chemcases.com/cisplat](http://www.chemcases.com/cisplat),.

FRIEDMAN, N. D.; TEMKIN, E.; CARMELI, Y. **The negative impact of antibiotic resistance**. [S. l.]: Elsevier B.V., 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.002>

GARCES, Á. H. I.; MORA, P. A. R.; ALVES, F. V. G.; CARMO, C. C.; GRAZZIOTIN, R.; FERNANDES, A. C. F. M.; RODRIGUES, A. N.; MELO, A. C. **Quimioterapia de alta dose com suporte hematopoiético autólogo em tumores de células germinativas**. Revista Brasileira de Oncologia Clínica, v. 9, n. nº 31, p. 1–7, 2013.

GAROUFIS, A.; HADJIKAKOU, S. K.; HADJILIADIS, N. **Palladium coordination compounds as anti-viral, anti-fungal, anti-microbial and anti-tumor agents**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.09.011>

GEARY, W. J. **The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds**. Amsterdam: [s. n.], 1970.

GÓMEZ-RUIZ, S.; MAKSIMOVIĆ-IVANIĆ, D.; MIJATOVIĆ, S.; KALUDEROVIĆ, G. N. **On the discovery, biological effects, and use of cisplatin and metallocenes in anticancer chemotherapy**. [S. l.]: Hindawi Limited, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/140284>

GUERRA, W.; DE ANDRADE AZEVEDO, E.; DE SOUZA MONTEIRO, A. R.; BUCCIARELLI-RODRIGUEZ, M.; CHARTONE-SOUZA, E.; NASCIMENTO, A. M. A.; FONTES, A. P. S.; LE MOYEC, L.; PEREIRA-MAIA, E. C. **Synthesis, characterization,**

**and antibacterial activity of three palladium(II) complexes of tetracyclines.** Journal of Inorganic Biochemistry, v. 99, n. 12, p. 2348–2354, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.09.001>

GUERRA, W.; SILVA, H.; ALMEIDA, M. V; FONTES, A. P. S. **Síntese e caracterização de complexos de platina (II) contendo iodeto e derivados do furano como ligantes.** [S. l.: s. n.]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eq/a/BVmL35hWT3stJ77dtHJhKR/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 18 jan. 2023.

GUIMARÃES, D. O.; DA, L.; MOMESSO, S.; PUPO, M. T. ANTIBIÓTICOS: IMPORTÂNCIA TERAPÊUTICA E PERSPECTIVAS PARA A DESCOBERTA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGENTES. *Quim. Nova*. [S. l.: s. n.].

HAJIBABAEI, K. 2-thioxothiazolidin-4-one (Rhodanine). *Synlett*, v. 25, n. 14, p. 2083–2084, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1378268>

HAMBLEY, T. W.; BATTLE, A. R.; DEACON, G. B.; LAWRENZ, E. T.; FALLON, G. D.; GATEHOUSE, B. M.; WEBSTER, L. K.; RAINONE, S. **Modifying the properties of platinum(IV) complexes in order to increase biological effectiveness** *JIB* (Journal of Inorganic Biochemistry). [S. l.: s. n.]. Disponível em: [www.elsevier.nl/locate/jinorgbio](http://www.elsevier.nl/locate/jinorgbio).

HANNON, M. J. Supramolecular DNA recognition. *Chemical Society Reviews*, v. 36, n. 2, p. 280–295, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/b606046n>

HARTINGER, C. G.; ZORBAS-SEIFRIED, S.; JAKUPEC, M. A.; KYNAST, B.; ZORBAS, H.; KEPLER, B. K. **From bench to bedside - preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium trans-[tetrachlorobis(1H-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A).** [S. l.: s. n.]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.02.013>

HOUSECROFT, C. E.; SHARPE, A. G. **Química inorgânica 4. ed.** - housecroft. 2013.

HU, Y.; LI, C. Y.; WANG, X. M.; YANG, Y. H.; ZHU, H. L. **1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, reactions, and applications in medicinal, agricultural, and materials chemistry.** [S. l.]: American Chemical Society, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr400131u>

INCA. **O que é câncer?** [S. l.: s. n.].

JAHROMI, E. Z.; DIVSALAR, A.; SABOURY, A. A.; KHALEGHIZADEH, S.; MANSOURI-TORSHIZI, H.; KOSTOVA, I. **Palladium complexes: New candidates for anti-cancer drugs.** [S. l.]: Springer Verlag, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13738-015-0804-8>

JAIN, A. K.; SHARMA, S.; VAIDYA, A.; RAVICHANDRAN, V.; AGRAWAL, R. K. **1,3,4-thiadiazole and its derivatives: A review on recent progress in biological activities.** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cbdd.12125>

JAMIESON, E. R.; LIPPARD, S. J. **Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts.** Chemical Reviews, v. 99, n. 9, p. 2467–2498, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr980421n>

JOVIČIĆ MILIĆ, S. S.; JEVTIĆ, V. V.; LJ. STOJKOVIĆ, D.; PETROVIĆ, Đ. S.; AVDOVIĆ, E. H.; MARKOVIĆ, Z. S.; RADOJEVIĆ, I. D.; ČOMIĆ, L.; MLADENOVIĆ, V. S. **Synthesis, characterization and antimicrobial activity of palladium(II) complexes with O,O'-dialkyl esters of (S,S)-ethylenediamine-N,N'-di-(3,3'-1H-indol-3yl)-propionic acid.** Inorganica Chimica Acta, v. 510, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119743>

KALAIARASI, G.; MOHAMED SUBARKHAN, M.; FATHIMA SAFWANA, C. K.; SRUTHI, S.; SATHIYA KAMATCHI, T.; KEERTHANA, B.; ASHOK KUMAR, S. L. **New organoruthenium(II) complexes containing N, X-donor (X = O, S) heterocyclic chelators: Synthesis, spectral characterization, in vitro cytotoxicity and apoptosis investigation.** Inorganica Chimica Acta, v. 535, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2022.120863>

KISHIMOTO, T.; YOSHIKAWA, Y.; YOSHIKAWA, K.; KOMEDA, S. **Different effects of cisplatin and transplatin on the higher-order structure of DNA and gene expression.** International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21010034>

KOSTOVA, I. **Ruthenium Complexes as Anticancer Agents** Current Medicinal Chemistry. [S. l.: s. n.].

KOVALA-DEMERTZI, D.; DEMERTZIS, M. A.; MILLER, J. R.; PAPADOPOULOU, C.; DODOROU, C.; FILOUSIS, G. **Platinum(II) complexes with 2-acetyl pyridine thiosemicarbazone Synthesis, crystal structure, spectral properties, antimicrobial and antitumour activity.** *Journal of Inorganic Biochemistry.* [S. l.: s. n.]. Disponível em: [www.elsevier.com/locate/jinorgbio](http://www.elsevier.com/locate/jinorgbio).

KUSHNER, B. H.; MODAK, S.; KRAMER, K.; BASU, E. M.; ROBERTS, S. S.; CHEUNG, N. K. V. **Ifosfamide, carboplatin, and etoposide for neuroblastoma: A high-dose salvage regimen and review of the literature.** *Cancer*, v. 119, n. 3, p. 665–671, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.27783>

LAZAREVIĆ, T.; RILAK, A.; BUGARČIĆ, Ž. D. **Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives.** [S. l.]: Elsevier Masson SAS, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.007>

LI, W. Y.; SONG, Y.; CHEN, H. B.; YANG, W. L. **Synthesis of 2-amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole derivatives.** *Heterocyclic Communications*, v. 20, n. 1, p. 33–36, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/hc-2013-0212>

LIANG, X.; FU, H.; XIAO, P.; FANG, H.; HOU, X. **Design, synthesis and biological evaluation of imidazolidine-2,4-dione and 2-thioxothiazolidin-4-one derivatives as lymphoid-specific tyrosine phosphatase inhibitors.** *Bioorganic Chemistry*, v. 103, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104124>

LIU, H.; WANG, H.; SHENVI, S.; HAGEN, T. M.; LIU, R.-M. **Glutathione Metabolism during Aging and in Alzheimer Disease.** *New York Academy of Sciences*, p. 1–4, 2004.

LOCIGNO, R.; CASTRONOVO, V. **Reduced glutathione system: role in cancer development, prevention and treatment (review).** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.3892/ijo.19.2.221>

LOPES, A. I. F. **Complexos de metais do grupo VIII na terapêutica antitumoral: passado, presente e futuro.** [S. l.: s. n.].

MACHADO, P. H. Alves. *et al.* **A selective Cull complex with 4-fluorophenoxyacetic acid hydrazide and phenanthroline displays DNA-cleaving and pro-apoptotic properties in cancer cells.** Scientific Reports, v. 11, n. 1, p. 24450, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03909-1>

MAROTTA, C.; GIORGI, E.; BINACCHI, F.; CIRRI, D.; GABBIANI, C.; PRATESI, A. **An overview of recent advancements in anticancer Pt(IV) prodrugs: New smart drug combinations, activation and delivery strategies.** Inorganica Chimica Acta, v. 548, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2023.121388>

MARTÍNEZ, J. L.; BAQUERO, F. **Emergence and spread of antibiotic resistance: Setting a parameter space.** [S. l.]: Informa Healthcare, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.901444>

MATHEW, C.; SARASWATI, B.; LAL, N.; VARKEY, J. DESIGN, **Synthesis and antimicrobial studies of 5-benzylidene substituted rhodanine containing heterocycles.** International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, p. 28–34, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.22159/ijpps.2021v13i5.40106>

MDHEALTH, cboncologia B. **Carboplatina e paclitaxel é novo esquema padrão para tratamento de cec de canal anal metastático, segundo estudo.** [S. l.: s. n.].

MEDICI, S.; PEANA, M.; NURCHI, V. M.; LACHOWICZ, J. I.; CRISPONI, G.; ZORODDU, M. A. **Noble metals in medicine: Latest advances.** [S. l.]: Elsevier B.V., 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.08.002>

MEHTA, D.; TAYA, P.; NEETU. **A review on the various biological activities of thiadiazole.** [S. l.: s. n.].

MELLISH, K. J.; KELLAND, L. R.; HARRAP, K. R. **In vitro platinum drug chemosensitivity of human cervical squamous cell carcinoma cell lines with intrinsic and acquired resistance to cisplatin**Br. J. Cancer. [S. l.: s. n.].

MELLO, J. A.; LIPPARD, S. J.; ESSIGMANN, J. M. **DNA Adducts of cis-Diamminedichloroplatinum(II) and Its Trans Isomer Inhibit RNA Polymerase II Differentially in Vivo**Biochemistry. [S. l.: s. n.].

MESSLER, G. L.; FISCHER, P. J.; TARR, D. A. **Química inorgânica**. [S. l.: s. n.]. v. 5<sup>o</sup> Edição.

MIETZNER, T. A.; BROOKS, Geo. F.; CARROLL, K. C.; BUTEL, J. S.; MORSE, S. A. **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg**. [S. l.: s. n.].

MISHRA, A. K.; KAUSHIK, N. K. **Synthesis, characterization, cytotoxicity, antibacterial and antifungal evaluation of some new platinum (IV) and palladium (II) complexes of thiodiamines**. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 42, n. 10, p. 1239–1246, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.03.017>

MISHRA, A. K.; MISHRA, S. B.; MANAV, N.; KAUSHIK, N. K. **Platinum(IV) and palladium(II) thiosemicarbazide and thiodiamine complexes: A spectral and antibacterial study**. Journal of Coordination Chemistry, v. 60, n. 18, p. 1923–1932, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00958970601183128>

MIZDAL, C. R. **Atividade antibacteriana e antibiofilme de complexos de sulfa e ouro contra bactérias gram-negativas e gram-positivas**. [S. l.: s. n.].

MOGA, T. G. **Counting on copper**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nchem.1315>

MOLINA, A. M. B. **Relación entre envejecimiento celular y resistencia adquirida a Cisplatino y Bleomicina en Saccharomyces cerevisiae**. [S. l.: s. n.].

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds**. [S. l.]: Wiley, 1997.

NATH, M.; SULAXNA; SONG, X.; ENG, G. **Synthesis, spectral and thermal studies of some organotin(IV) derivatives of 5-amino-3H-1,3,4-thiadiazole-2-thione**. Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, v. 64, n. 1, p. 148–155, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2005.07.009>

NDAGI, U.; MHLONGO, N.; SOLIMAN, M. E. **Metal complexes in cancer therapy – An update from drug design perspective**. [S. l.]: Dove Medical Press Ltd., 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S119488>

NEI, Y. W.; AKINYEMI, T. E.; KACZAN, C. M.; STEILL, J. D.; BERDEN, G.; OOMENS, J.; RODGERS, M. T. **Infrared multiple photon dissociation action spectroscopy of sodiated uracil and thiouracils: Effects of thioketo-substitution on gas-phase conformation.** International Journal of Mass Spectrometry, v. 308, n. 2–3, p. 191–202, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2011.06.019>

NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. **Platinum(II) complexes in cancer therapy.** Revista Virtual de Química, v. 3, n. 3, p. 196–209, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20110023>

NOGUEIRA, J. M. da R.; MIGUEL, L. de F. S. **Bacteriologia: Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde.** In: Capítulo 3. [S. l.: s. n.], p. 1–178.

NUNES, P. R. **Estudo da atividade citotóxica, genotóxica e apoptótica de novos complexos de ouro (III) de fluorquinolonas frente às células B16-F10, K562 e A20.** Goiânia : [s. n.], 2012.

OPAS. **Câncer.** [S. l.: s. n.].

PAIXÃO, D. A. *et al.* **Crystal structure, anti-Trypanosoma cruzi and cytotoxic activities of Cu(II) complexes bearing  $\beta$ -diketone and  $\alpha$ -diimine ligands.** Inorganica Chimica Acta, v. 499, p. 119164, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119164>

PASTORE, A.; FEDERICI, G.; BERTINI, E.; PIEMONTE, F. **Analysis of glutathione: Implication in redox and detoxification.** [S. l.: s. n.] Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00200-6](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00200-6)

PAULA, A.; FONTES, S.; VIEIRA DE ALMEIDA, M.; TEIXEIRA CÉSAR, E. **Síntese e caracterização de complexos de platina(IV) com derivados n-benzilados da 1,3-propanodiamina.** Quim. Nova. [S. l.: s. n.].

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN **Introdução à espectroscopia,** J. R. Tradução da 4ª edição norte-americana. [S. l.: s. n.].

PELEG-SHULMAN, T.; NAJAJREH, Y.; GIBSON, D. **Interactions of cisplatin and transplatin with proteins. Comparison of binding kinetics, binding sites and reactivity of the Pt-protein adducts of cisplatin and transplatin towards biological nucleophiles.** Journal of Inorganic Biochemistry. [S. l.: s. n.]. Disponível em: [www.elsevier.com/locate/jinorgbio](http://www.elsevier.com/locate/jinorgbio).

PERES, L. A. B.; CUNHA, A. D. **Acute nephrotoxicity of cisplatin: molecular mechanisms.** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130052>

PINNEN, F.; SOZIO, P.; CACCIATORE, I.; CORNACCHIA, C.; MOLLICA, A.; IANNITELLI, A.; D'ÂURIZIO, E.; CATALDI, A.; ZARA, S.; NASUTI, C.; DI STEFANO, A. **Ibuprofen and glutathione conjugate as a potential therapeutic agent for treating alzheimer's disease.** Archiv der Pharmazie, v. 344, n. 3, p. 139–148, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ardp.201000209>

PRATES, M. V.; BLOCH, C. **Peptídeos Antimicrobianos Yeast selection for wine production. View project.** [S. l.: s. n.]. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/235635666>.

RIMA, M.; RIMA, M.; FAJLOUN, Z.; SABATIER, J. M.; BECHINGER, B.; NAAS, T. **Antimicrobial peptides: A potent alternative to antibiotics.** Antibiotics, v. 10, n. 9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091095>

ROCHA, D. P.; FERREIRA PINTO, G.; RUGGIERO, R.; ALBERTO DE OLIVEIRA, C.; GUERRA, W.; PAULA, A.; FONTES, S.; TAVARES, T. T.; MARQUES MARZANO, I.; PEREIRA-MAIA, E. C. **Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana.** Quim. Nova. [S. l.: s. n.].

RODRIGUES. **Síntese, caracterização e estudos biológicos de complexos de platina(ii) contendo hidrazidas e carbazatos.** [S. l.: s. n.].

RODRIGUES, B. M. **Cancro e complexos de platina. Casos de sucesso e novas potencialidades.** [S. l.: s. n.].

RODRIGUES, M. A.; RUGGIERO, R.; GUERRA, W. **COMPOSTOS INORGÂNICOS COMO FÁRMACOS.** [S. l.: s. n.].

RODRIGUES; SILVA, P. P.; GUERRA, W. **COBRE**. [S. l.: s. n.].

ROMANI, A. M. P. **Cisplatin in cancer treatment**. Biochemical Pharmacology, v. 206, p. 115323, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115323>

ROSÁRIO, J. dos S.; MOREIRA, F. H.; ROSA, L. H. F.; GUERRA, W.; SILVA-CALDEIRA PRISCILA PEREIRA. **Biological Activities of Bismuth Compounds: An Overview of the New Findings and the Old Challenges Not Yet Overcome**. Molecules, v. 28, n. 15, p. 5921, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules28155921>

ROSTKOWSKA, H.; SZCZEPANIAK, ' K; NOWAK, M. J.; LESZCZYNSKI, ' J; KUBULAT, K.; PERSON, W. B. **Tautomerism and Infrared Spectra of Thiouracils. Matrix Isolation and ab Initio Studies?**J. Am. Chem. SOC. [S. l.: s. n.].

SANTOS, A. C. F. **Síntese de derivados de polímeros condutores com propriedades fluorescentes e eletrocromáticas TIÓIS DE IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA: eletroanálise em diferentes superfícies eletródicas e utilização de polímeros molecularmente impressos magnéticos para separação e avaliação de glutatona**. [S. l.: s. n.].

SERMENT-GUERRERO, J.; CANO-SANCHEZ, P.; REYES-PEREZ, E.; VELAZQUEZ-GARCIA, F.; BRAVO-GOMEZ, M. E.; RUIZ-AZUARA, L. **Genotoxicity of the copper antineoplastic coordination complexes casiopeinas®**. Toxicology in Vitro, v. 25, n. 7, p. 1376–1384, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.05.008>

SILVA *et al.* **New Palladium(II) Complexes Containing Methyl Gallate and Octyl Gallate: Effect against Mycobacterium tuberculosis and Campylobacter jejuni**. Molecules, v. 28, n. 9, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules28093887>

SILVA; GUERRA, W.; SILVEIRA, J. N.; FERREIRA, A. M. D. C.; BORTOLOTTI, T.; FISCHER, F. L.; TERENCE, H.; NEVES, A.; PEREIRA-MAIA, E. C. **Two new ternary complexes of copper(II) with tetracycline or doxycycline and 1,10-phenanthroline and their potential as antitumoral: Cytotoxicity and DNA cleavage**. Inorganic Chemistry, v. 50, n. 14, p. 6414–6424, 2011 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ic101791r>

SILVA, K.; LINCOPAN, N. **Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio** *Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases in Brazil: clinical impact and implications for agribusiness*. [S. l.: s. n.].

SILVA, R. G.; SILVA, W. E.; BELIAN, M. F. **Antineoplastic chemotherapics platinum-based under the light of evolutionary biology**. *Revista Virtual de Química*, v. 10, n. 5, p. 1140–1167, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20180081>

SILVA; ROSSI, D. C. P.; MARTINEZ, L. R.; FRASES, S.; FONSECA, F. L.; CAMPOS, C. B. L.; RODRIGUES, M. L.; NOSANCHUK, J. D.; DAFFRE, S. **Effects of microplusin, a copper-chelating antimicrobial peptide, against *Cryptococcus neoformans***. *FEMS Microbiology Letters*, v. 324, n. 1, p. 64–72, 2011 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2011.02386.x>

SILVAINO, P. F. **Síntese e caracterização de novos complexos de paládio(ii) e platina(ii) contendo amina e dmsó** monografia apresentada ao curso de. [S. l.: s. n.].

SILVESTRI, C.; BRODBELT, J. S. **Tandem mass spectrometry for characterization of covalent adducts of DNA with anticancer therapeutics**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mas.21363>

SINGH, A. K.; MISHRA, G.; JYOTI, K. **Review on Biological Activities of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives**. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, v. 2011, n. 05, p. 44–49, 2011.

SODHI, R. K. **Metal Complexes in Medicine: An Overview and Update from Drug Design Perspective**. *Cancer Therapy & Oncology International Journal*, v. 14, n. 2, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.19080/ctoj.2019.14.555883>

SOUSA, L. M. **Síntese, caracterização e estudos biológicos envolvendo complexos de paládio(ii) e rutênio(ii) com hidrazidas e carbazatos**. Uberlândia: [s. n.], 2016.

SOUZA, W. **Obtenção de complexos de Pt(II) e Pd(II) derivados de 1,3,4-oxadiazol-2-(3H)-tione e 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol: potencial antitumoral de dois**

**complexos de Pt(II) contendo 1,10-fenantrolina.** 2021. - Universidade Federal de Uberlândia, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.14393/ufu.te.2021.45>

SUDHAKAR, A. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. **Journal of Cancer Science & Therapy**, v. 01, n. 02, p. i–iv, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.4172/1948-5956.100000e2>

TIZOTTI, M. K. **Trizenos e complexos triazenidos de ouro(i) e cobre(ii): atividade antileucêmica e antibacteriana in vitro.** SANTA MARIA: [s. n.], 2013.

TOMA, M.; SÁNCHEZ, A.; GARCÍA-TASENDE, M. S.; CASAS, J. S.; SORDO, J.; CASTELLANO, E. E.; ELLENA, J. **Crystal structure and spectral characterization of dimethylthallium (III) complexes with 2-mercaptosuccinic acid and esters** *Central European Journal of Chemistry*. [S. l.: s. n.].

VEGAS, L. A. C. **"Síntese de complexos semi-sanduíche η 6-p-cimeno-ru(ii) contendo ligantes binitrogenados, interação com o.** [S. l.: s. n.].

VELHO, R. G. **Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico.** São Paulo : [s. n.], 2006. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/6378>. Acesso em: 23 jan. 2023.

VIEIRA, L. M. M. **"Síntese e caracterização de complexos de paládio(II), platina(II), zinco(II) e cobre(II) com ligantes do grupo das fluorquinolonas"**. 2007. - Universidade Federal de Juiz de Fora , [s. l.], 2007.

VILLALBA, M. A. **Reposicionamento de fármacos para tratamento de doenças infecciosas bacterianas.** 2015. - Universidade Federal de Minas Gerais , Belo Horizonte , 2015.

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

WILSON, J. J.; LIPPARD, S. J. **Synthetic methods for the preparation of platinum anticancer complexes.** [S. l.]: American Chemical Society, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr4004314>

YADAV, A.; JANARATNE, T.; KRISHNAN, A.; SINGHAL, S. S.; YADAV, S.; DAYOUB, A. S.; HAWKINS, D. L.; AWASTHI, S.; MACDONNELL, F. M. **Regression of lung cancer by hypoxia-sensitizing ruthenium polypyridyl complexes.** *Molecular Cancer Therapeutics*, v. 12, n. 5, p. 643–653, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-1130>

YADHUKRISHNAN, V. O.; MURALISANKAR, M.; DHEEPIKA, R.; KONAKANCHI, R.; BHUVANESH, N. S. P.; NAGARAJAN, S. **Structurally different domains embedded half-sandwich arene Ru(II) complex: DNA/HSA binding and cytotoxic studies.** *Journal of Coordination Chemistry*, v. 73, n. 10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00958972.2020.1782895>

YEH, C.-C.; HOU, M.-F.; WU, S.-H.; TSAI, S.-M.; LIN, S.-K.; HOU, L. A.; MA, H.; TSAI, L.-Y. **A study of glutathione status in the blood and tissues of patients with breast cancer.** *Cell Biochem Funct*, v. 24, p. 555–559, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1027/cbf.1275>

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

YUN, Y.; SUKBONG HONG, V.; JEONG, S.; CHOO, H.; KIM, S.; LEE, J. **2-Thioxothiazolidin-4-one Analogs as Pan-PIM Kinase Inhibitors.** [*S. l.: s. n.*]

ZMEJKOVSKI, B. B.; PANTELIĆ, N.; KALUĐEROVIĆ, G. N. **Palladium(II) complexes: Structure, development and cytotoxicity from cisplatin analogues to chelating ligands with N stereocenters.** *Inorganica Chimica Acta*, v. 534, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2022.120797>

## ANEXOS

### ANEXO A – TABELAS DOS DIFERENTES PADRÕES ISOTÓPICO

**Tabela 1A** – Espectroscopia de massas eletrospray, diferentes espécies do padrão isotópico do complexo 1.

<i>m/z</i>	Espécies
450,8777	[ <sup>104</sup> PdC <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub> Na] <sup>+</sup>
451,8787	[ <sup>105</sup> PdC <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub> Na] <sup>+</sup>
452,8772	[ <sup>106</sup> PdC <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub> Na] <sup>+</sup>
453,8768	[ <sup>108</sup> PdC <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub> Na] <sup>+</sup>
454,8776	[ <sup>110</sup> PdC <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub> Na] <sup>+</sup>

Fonte: Dados da Pesquisa.

**Tabela 2A** – Espectroscopia de massas *eletrospray*, diferentes espécies do padrão isotópico do complexo 2.

<i>m/z</i>	Espécies
582,9314	[ <sup>102</sup> Pd <sub>2</sub> C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
584,9301	[ <sup>104</sup> Pd <sub>2</sub> C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
585,9314	[ <sup>105</sup> Pd <sub>2</sub> C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
586,9307	[ <sup>106</sup> Pd <sub>2</sub> C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
587,9327	[ <sup>108</sup> Pd <sub>2</sub> C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
588,9707	[ <sup>110</sup> Pd <sub>2</sub> C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>

Fonte: Dados da Pesquisa.

**Tabela 3A9** – Espectroscopia de massas *eletrospray*, diferentes espécies do padrão isotópico do complexo 3.

<i>m/z</i>	Espécies
426,9200	[ <sup>102</sup> PdC <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>8</sub> S <sub>4</sub> +H] <sup>+</sup>
428,9180	[ <sup>104</sup> Pd C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>8</sub> S <sub>4</sub> +H] <sup>+</sup>
429,9190	[ <sup>105</sup> Pd C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>8</sub> S <sub>4</sub> +H] <sup>+</sup>
430,9173	[ <sup>106</sup> Pd C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>8</sub> S <sub>4</sub> +H] <sup>+</sup>
431,9148	[ <sup>108</sup> Pd C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>8</sub> S <sub>4</sub> +H] <sup>+</sup>
432,9177	[ <sup>110</sup> Pd C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>8</sub> S <sub>4</sub> +H] <sup>+</sup>

Fonte: Dados da Pesquisa.

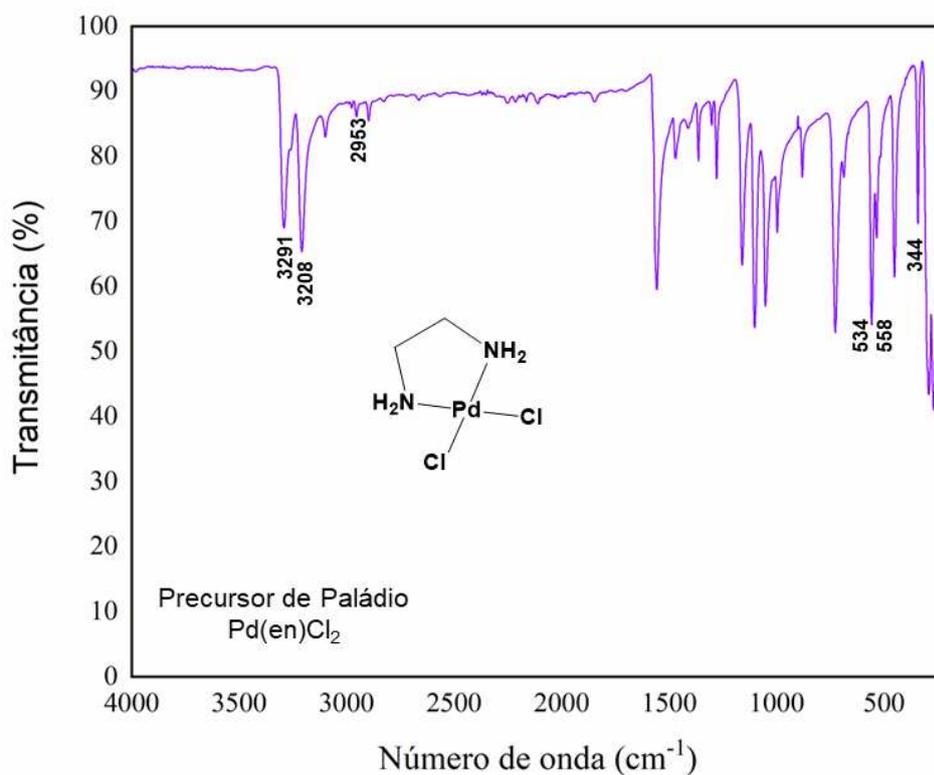
**Tabela 4A** – Espectroscopia de massas *eletronspray*, diferentes espécies do padrão isotópico do complexo 5.

<i>m/z</i>	Espécies
634,9303	$[^{102}\text{Pd}_2\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$
638,9293	$[^{104}\text{Pd}_2\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$
639,9303	$[^{105}\text{Pd}_2\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$
640,9292	$[^{106}\text{Pd}_2\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$
641,9314	$[^{108}\text{Pd}_2\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$
642,9299	$[^{110}\text{Pd}_2\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$

Fonte: Dados da Pesquisa.

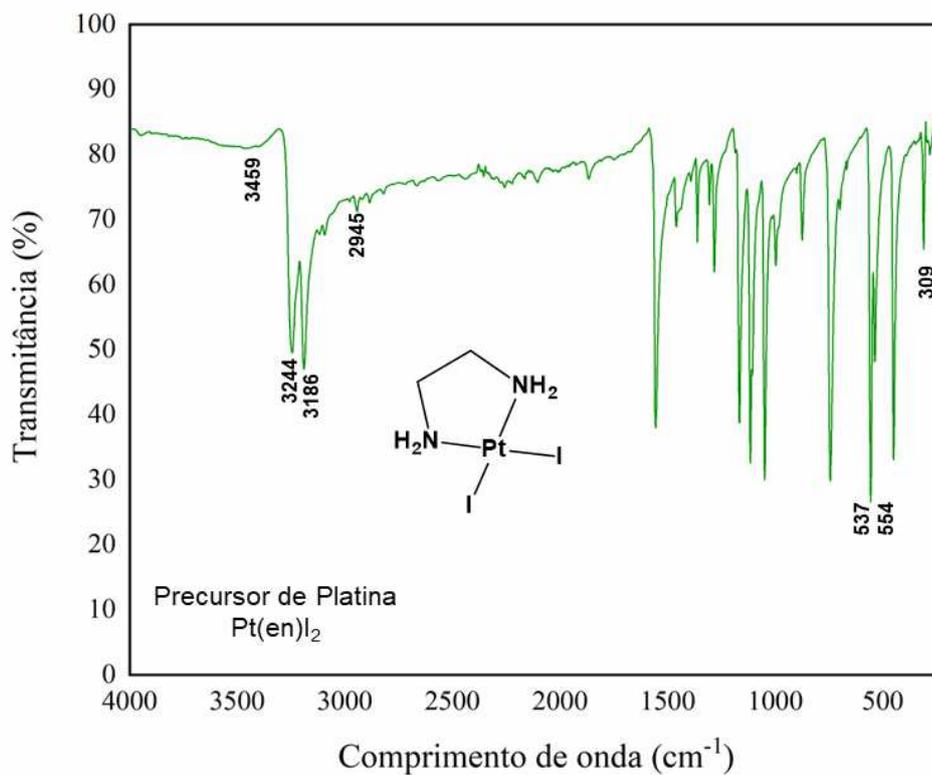
## ANEXO B – ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO PRECURSORES: Pd(en)Cl<sub>2</sub> - Pt(en)I<sub>2</sub>

**Figura 1A** – Espectro na região do infravermelho referente ao precursor de paládio Pd(en)Cl<sub>2</sub>



Fonte: Dados da Pesquisa.

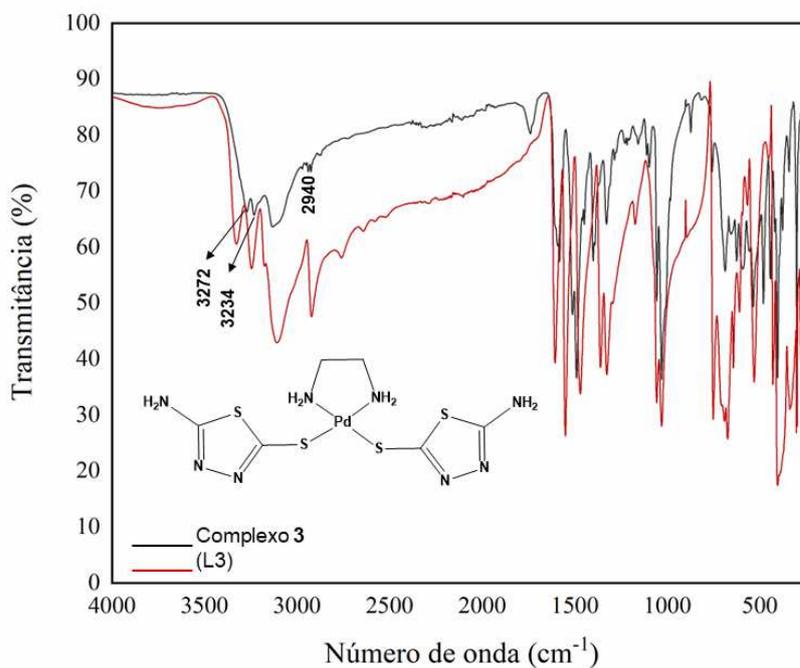
**Figura 39** – Espectro na região do infravermelho referente ao precursor de platina Pt(en)I<sub>2</sub>



Fonte: Dados da Pesquisa.

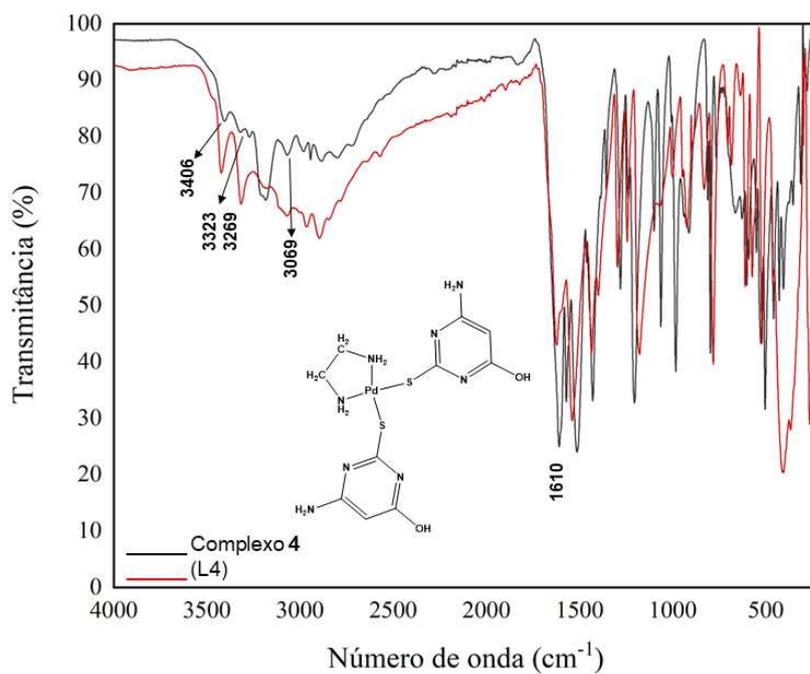
## ANEXO C – ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO - COMPLEXOS 1-8

**Figura 3A** – Espectros na região do infravermelho do complexo **3** com do ligante (L3) sobrepostos.



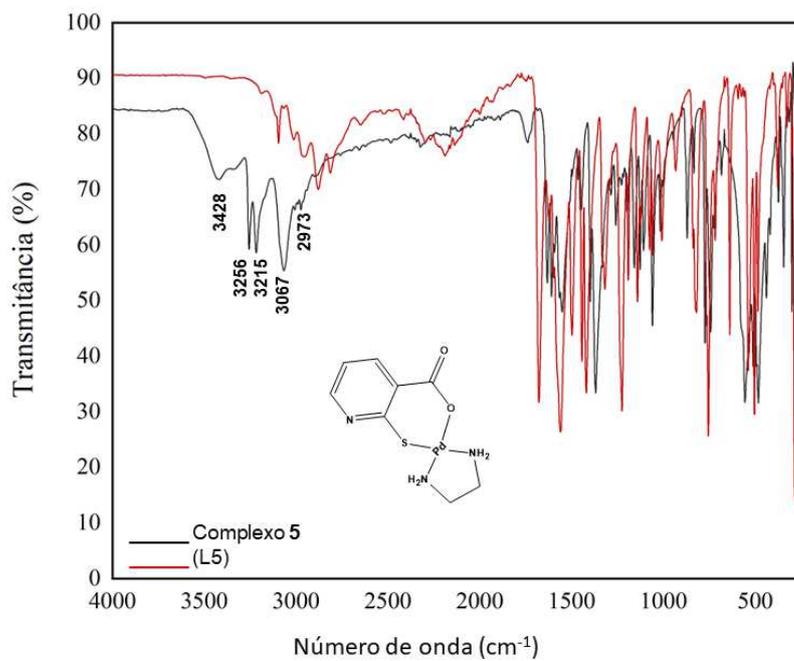
Fonte: Dados da Pesquisa.

**Figura 4A** – Espectros na região do infravermelho do complexo **4** com do ligante (L4) sobrepostos.



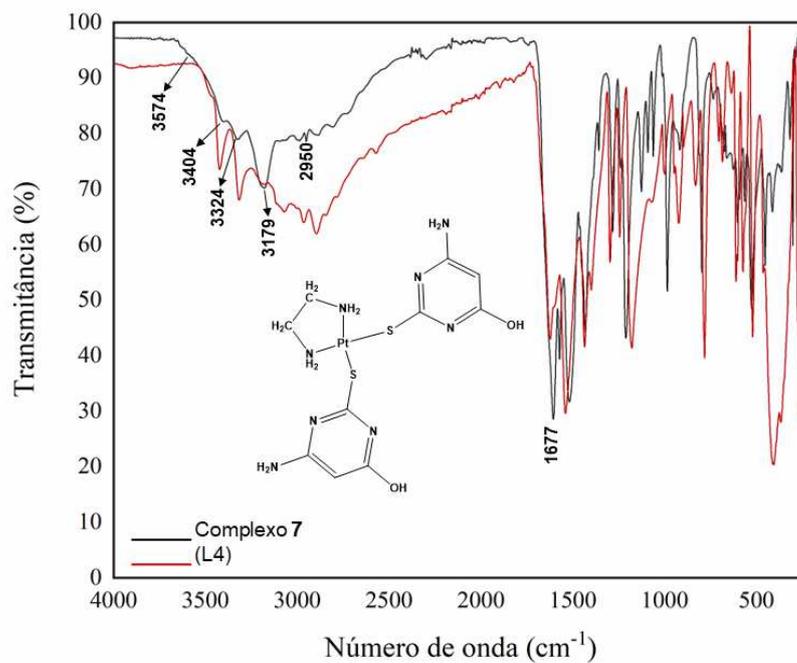
Fonte: Dados da Pesquisa.

**Figura 5A** – Espectros na região do infravermelho do complexo **5** com do ligante (L5) sobrepostos.



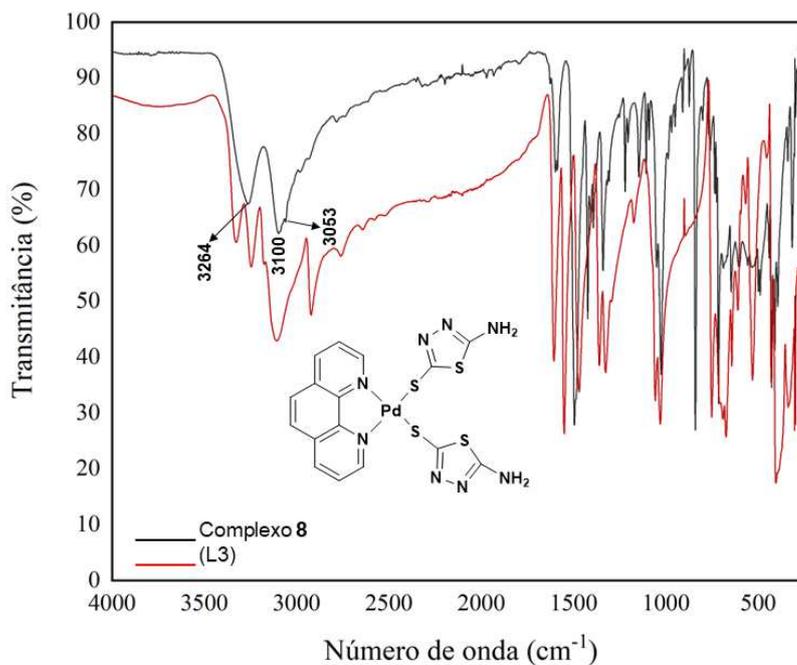
Fonte: Dados da Pesquisa.

**Figura 6A** – Espectros na região do infravermelho do complexo **7** com do ligante (L4) sobrepostos.



Fonte: Dados da Pesquisa.

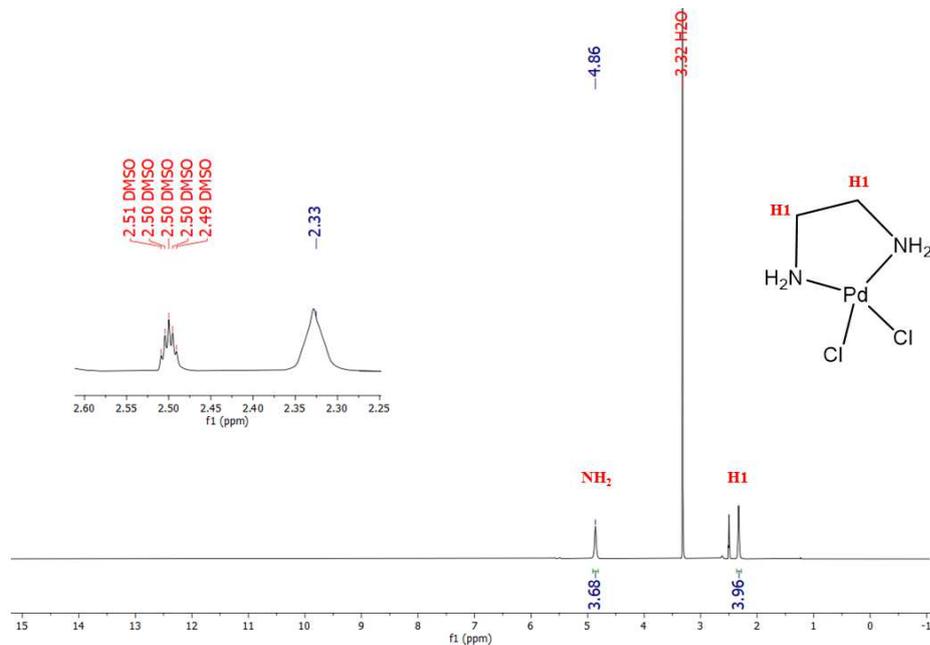
**Figura 7A** – Espectros na região do infravermelho do complexo **8** com do ligante (L3) sobrepostos.



Fonte: Dados da Pesquisa.

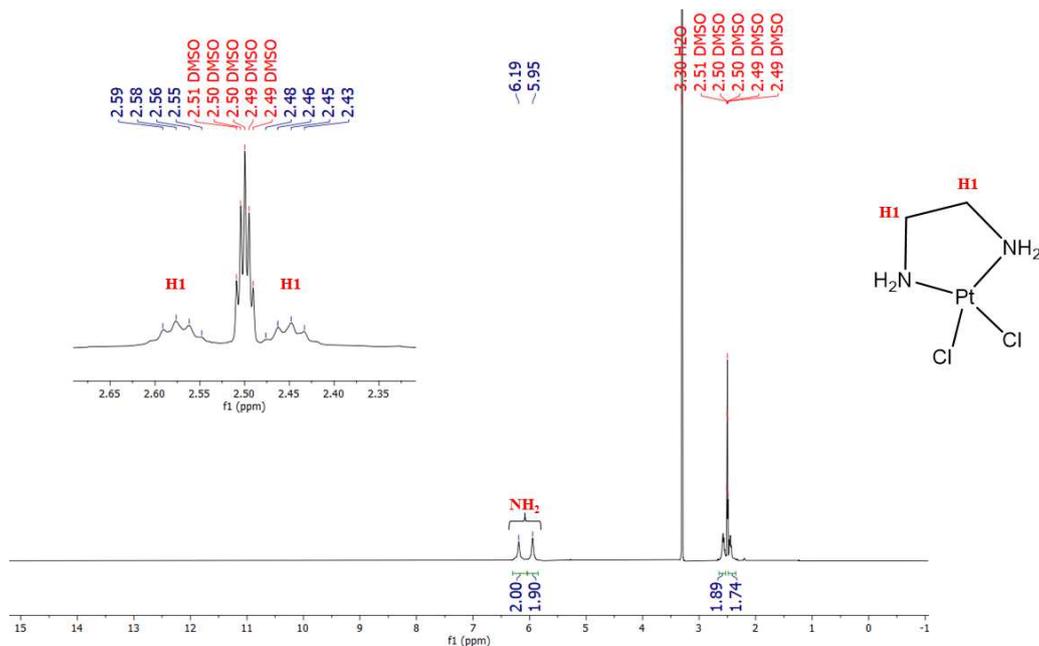
**ANEXO D – ESPECTROS DE RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  DOS PRECURSORES  $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$ ,  $[\text{Pt}(\text{en})\text{I}_2]$  e  $[\text{Pd}(\text{fen})\text{Cl}_2]$**

**Figura 8A** – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para precursor  $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$



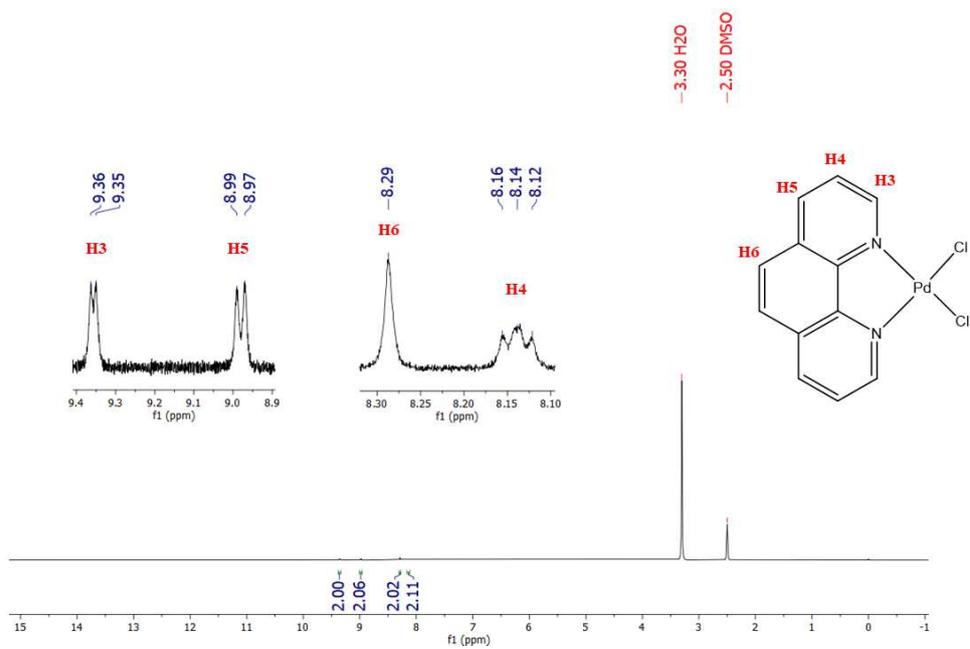
Fonte: Dados da Pesquisa.

**Figura 9A** – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para precursor de  $[\text{Pt}(\text{en})\text{I}_2]$



Fonte: Dados da Pesquisa.

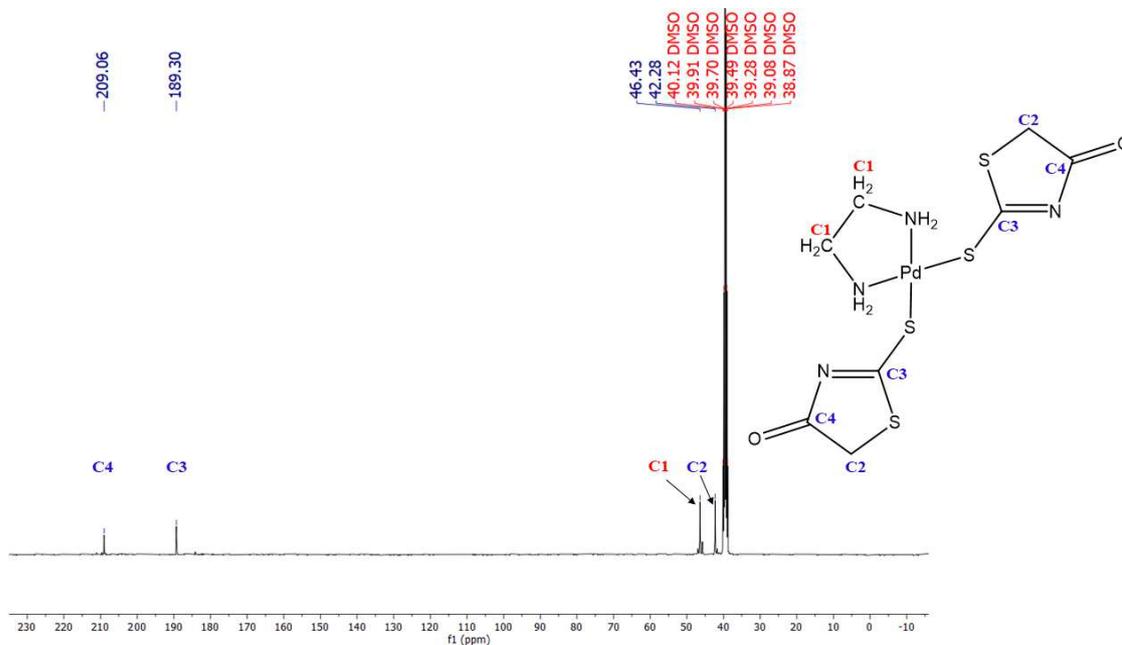
Figura 10A – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para precursor de  $[\text{Pd}(\text{fen})\text{Cl}_2]$



Fonte: Dados da Pesquisa.

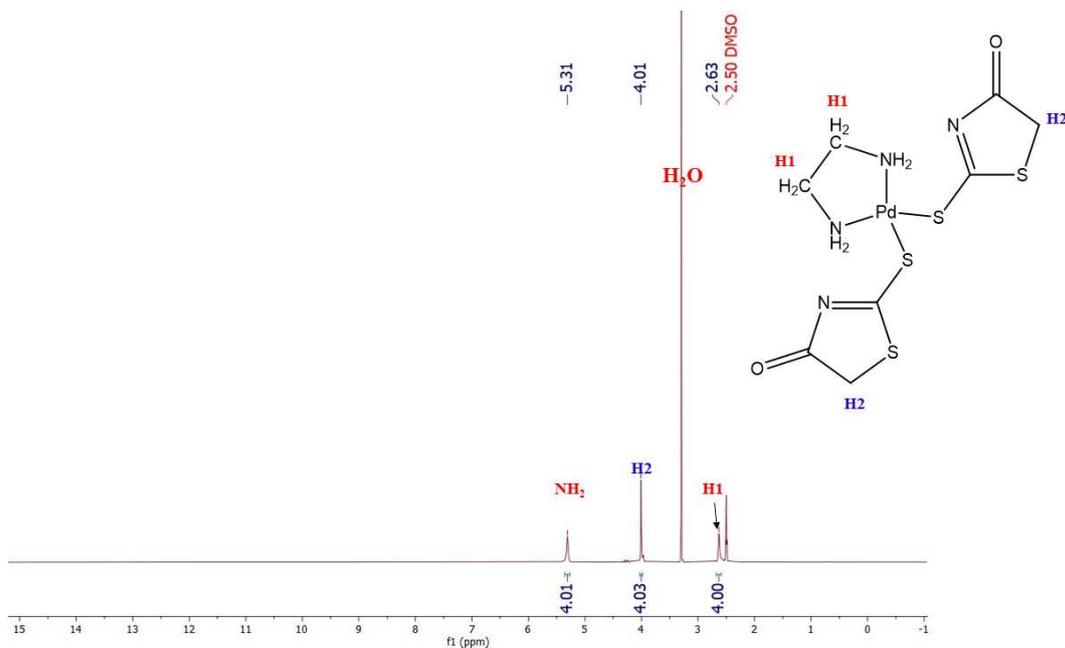
## ANEXO E – ESPECTROS DE RMN $^{13}\text{C}$ , $^1\text{H}$ DOS COMPLEXOS 1-8

Figura 11A – RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO) para complexo 1:



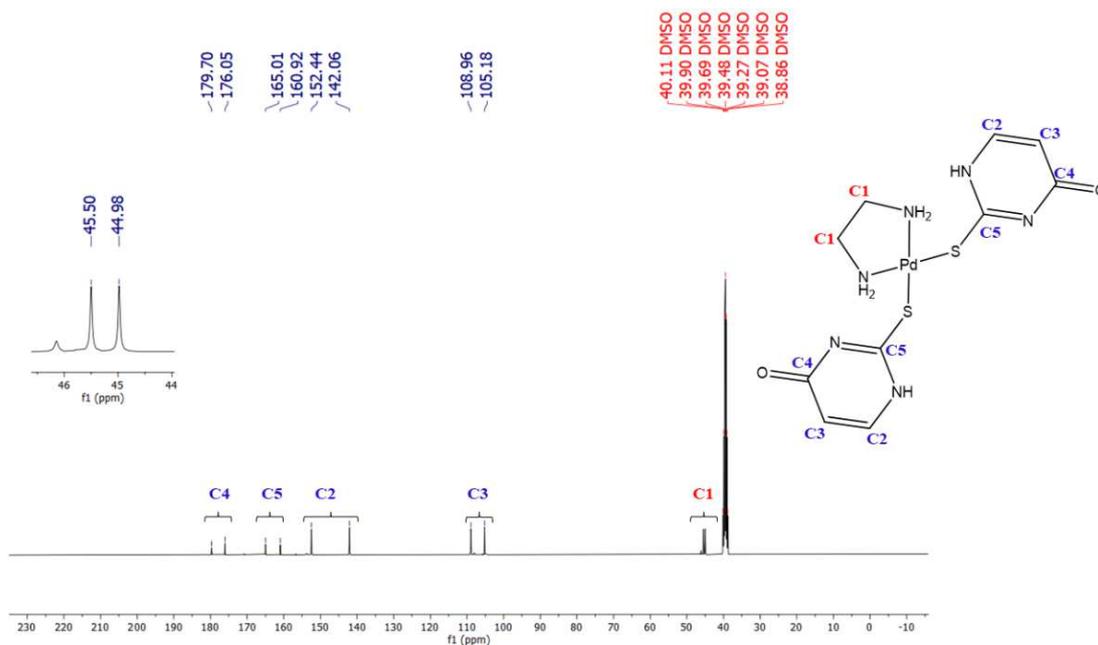
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 12A – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para complexo 1:



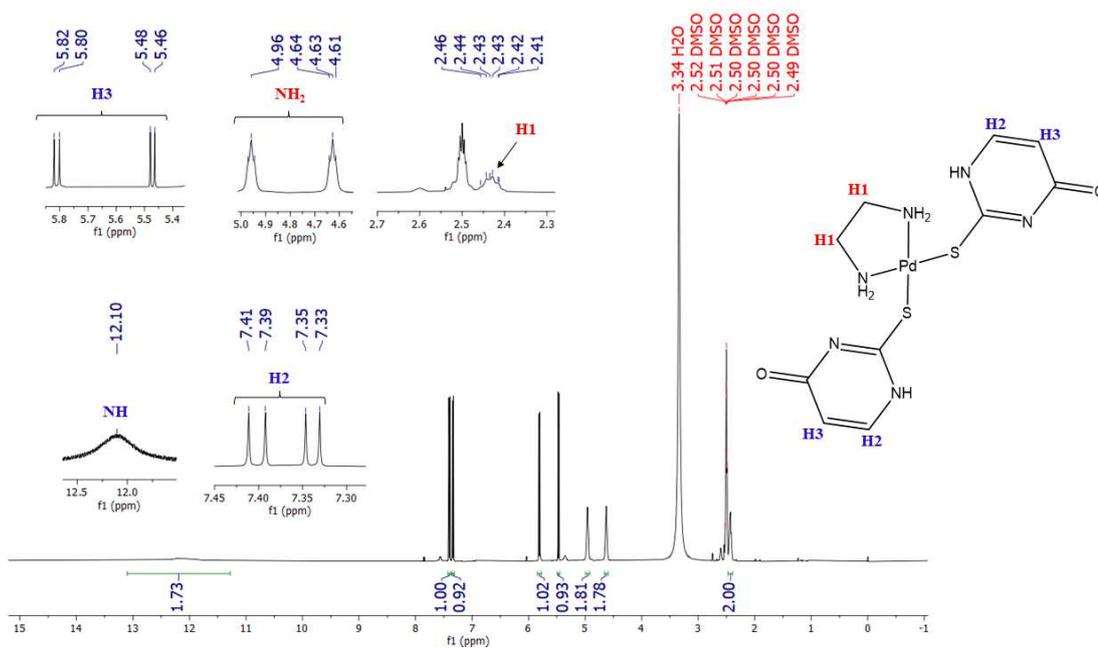
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 40 – RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO) para complexo 2.



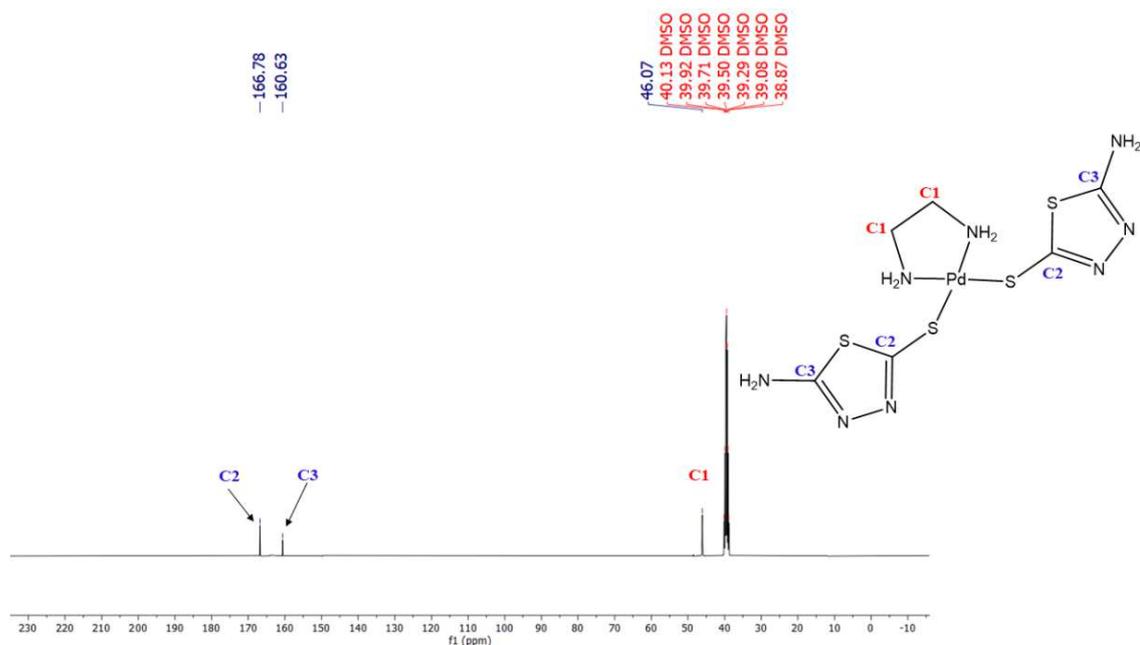
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 14A – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para complexo 2.



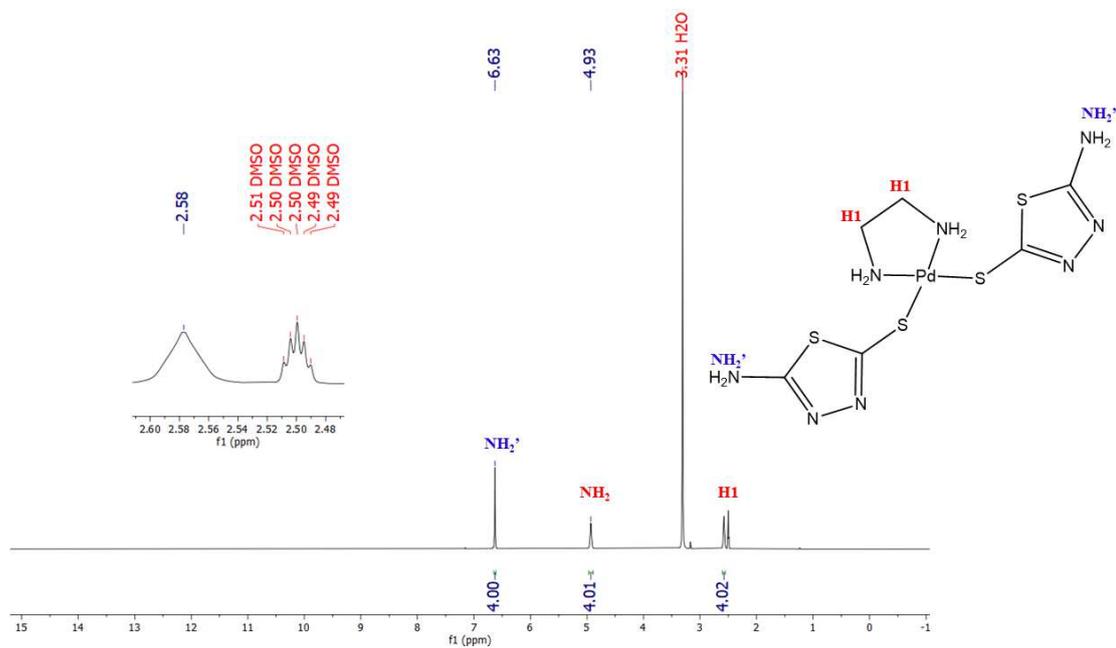
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 41A – RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO) para complexo **3**.



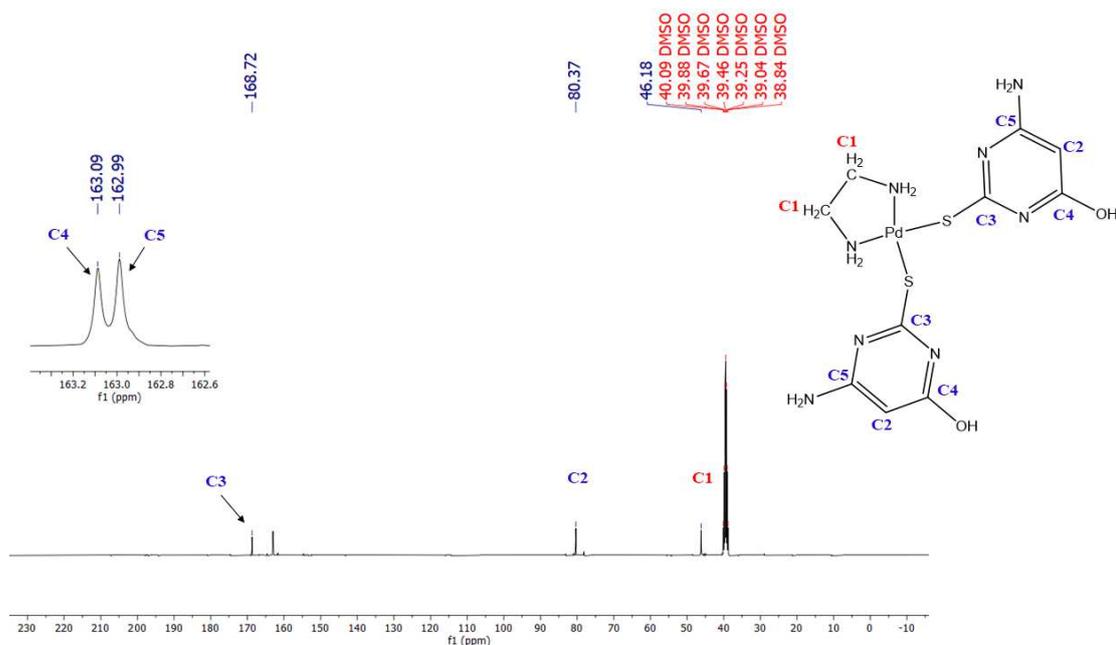
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 42A – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para complexo **3**.



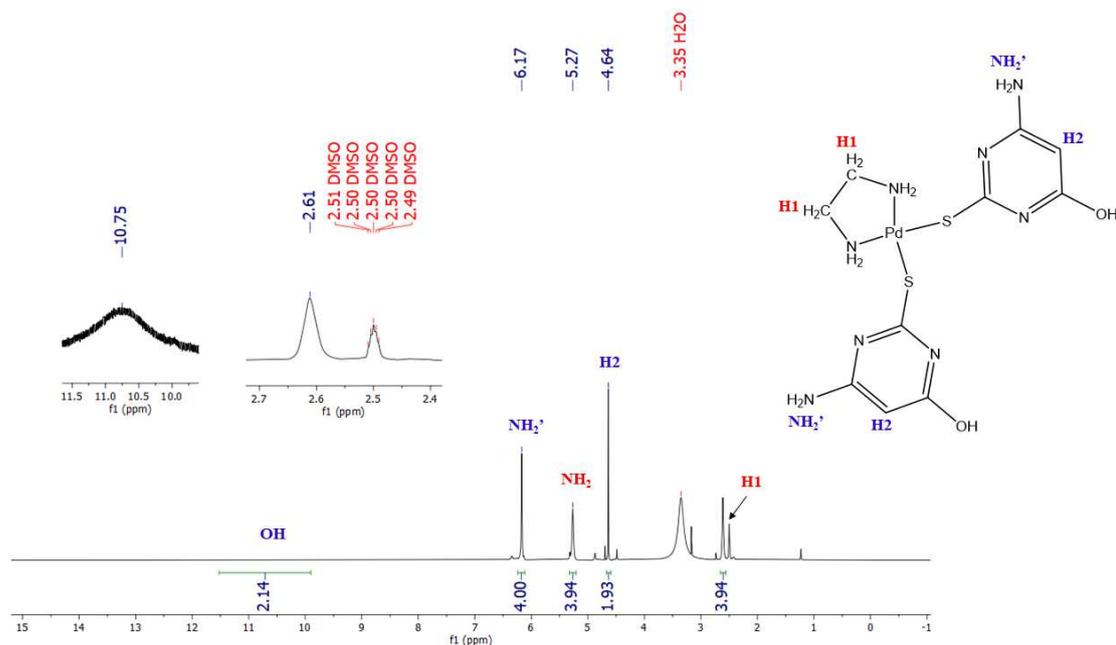
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 43A – RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO) para complexo 4.



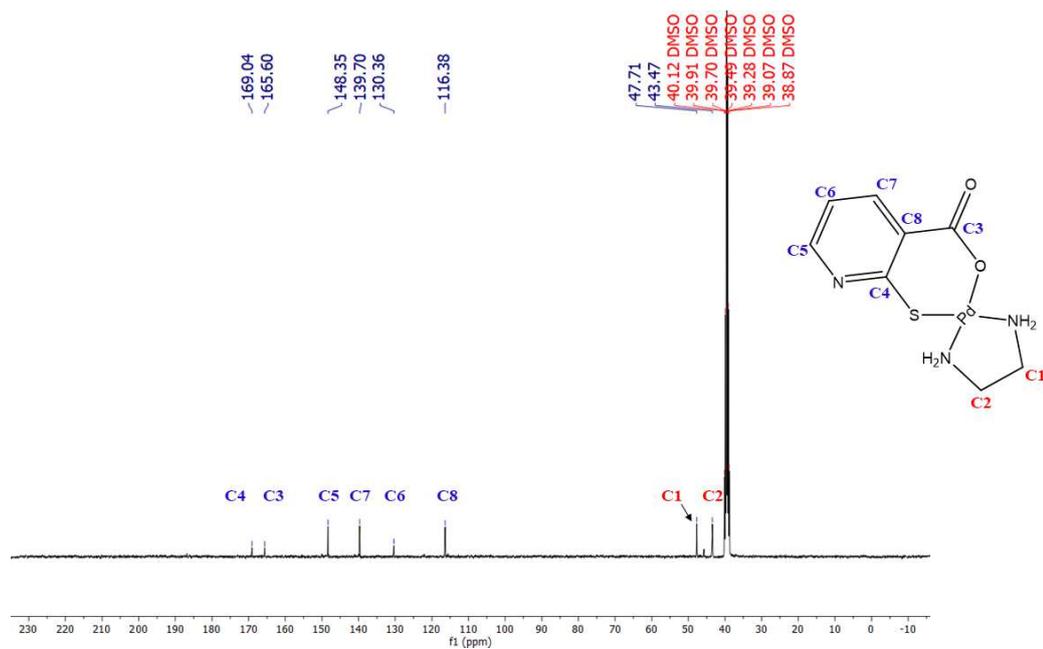
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 44A – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para complexo 4.



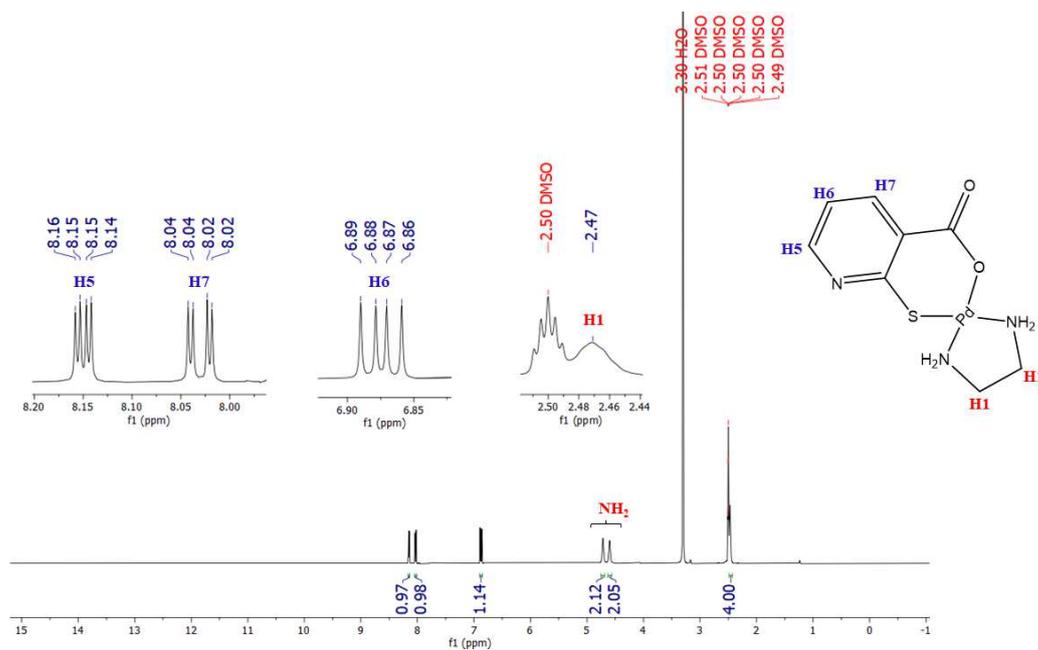
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 45A – RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO) para complexo 5.



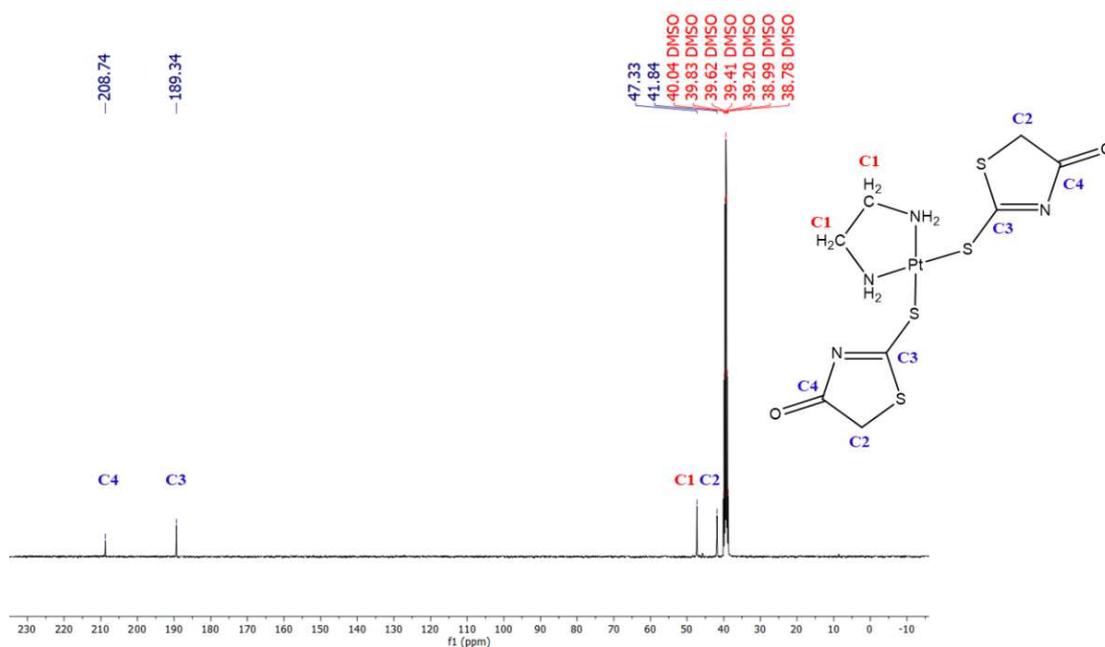
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 46A – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para complexo 5.



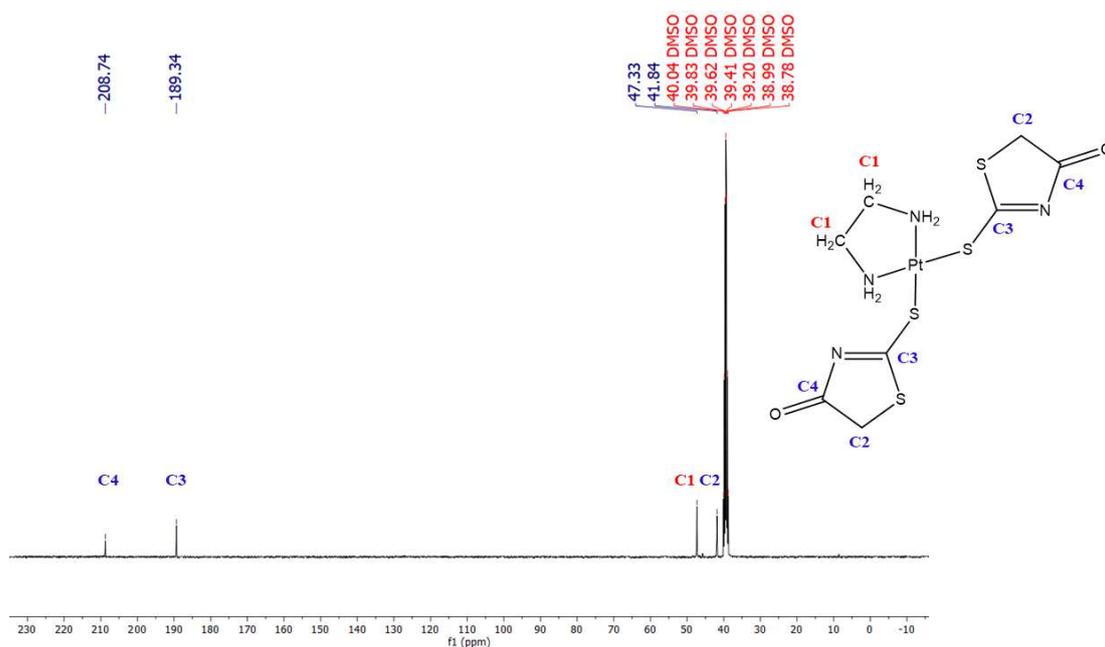
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 47A – RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO) para complexo 6.



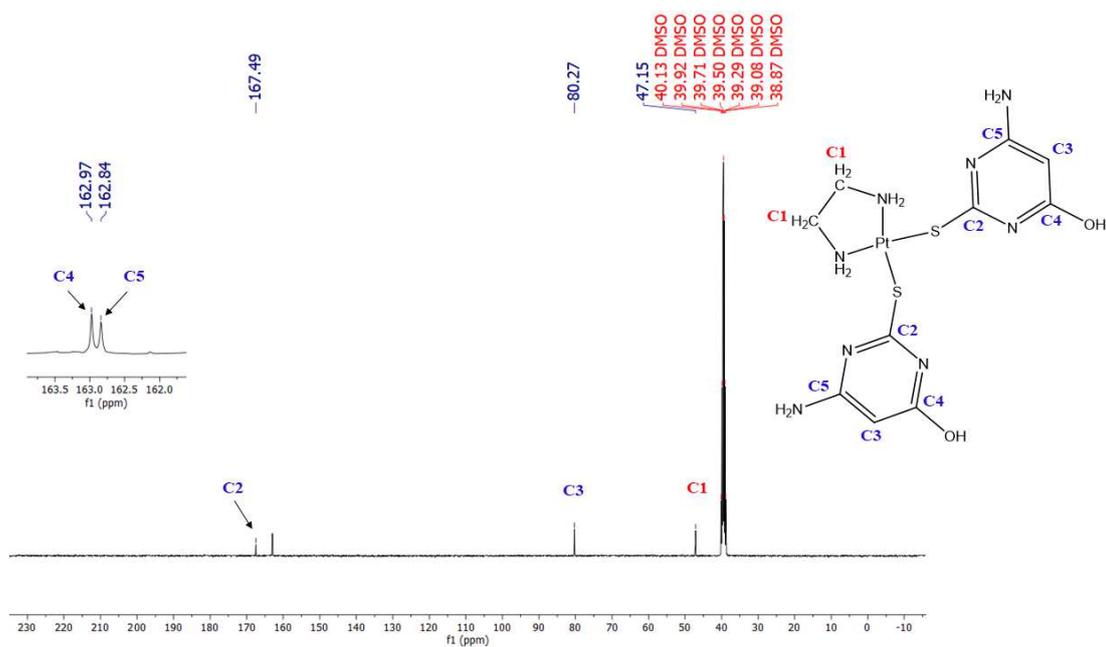
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 48A – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para complexo 6.



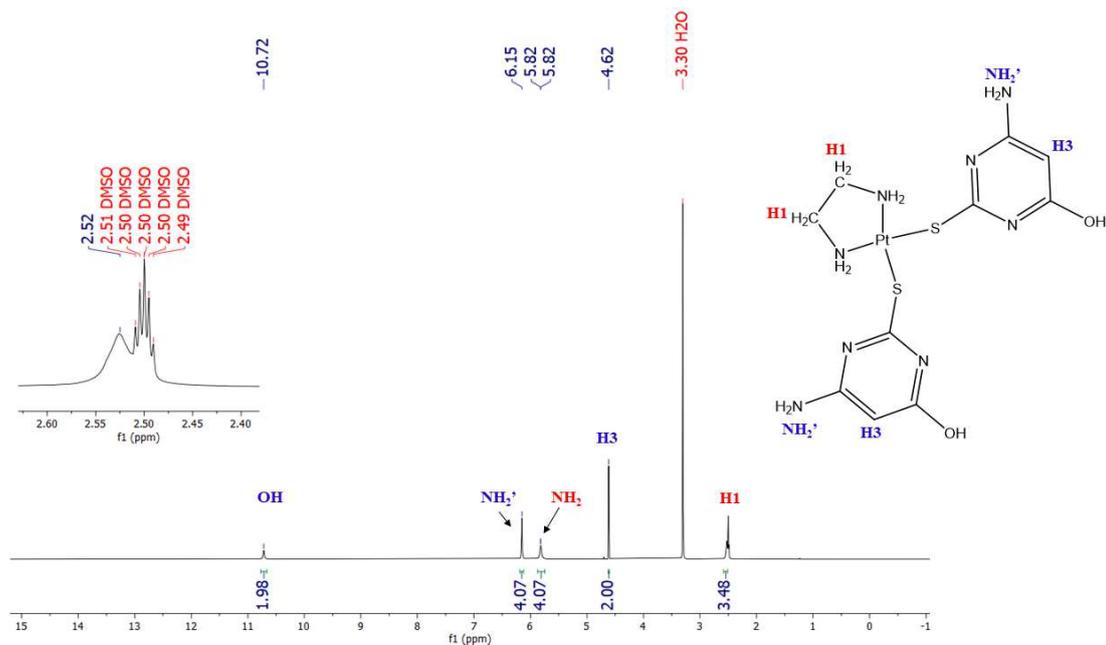
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 49A – RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO) para complexo 7.



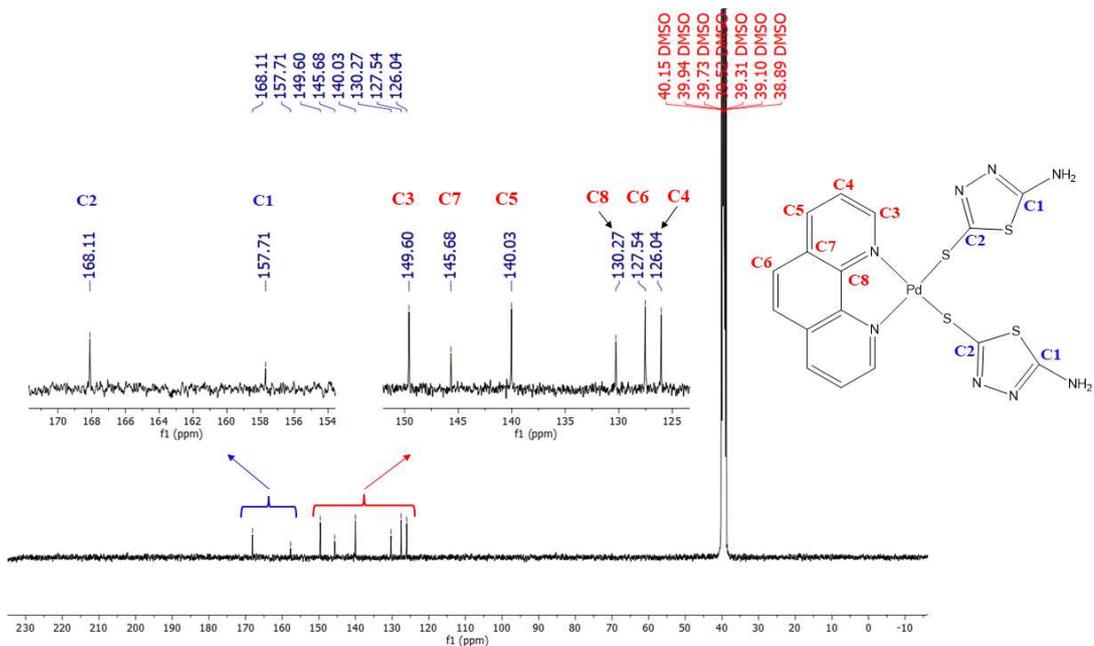
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 50A – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para complexo 7.



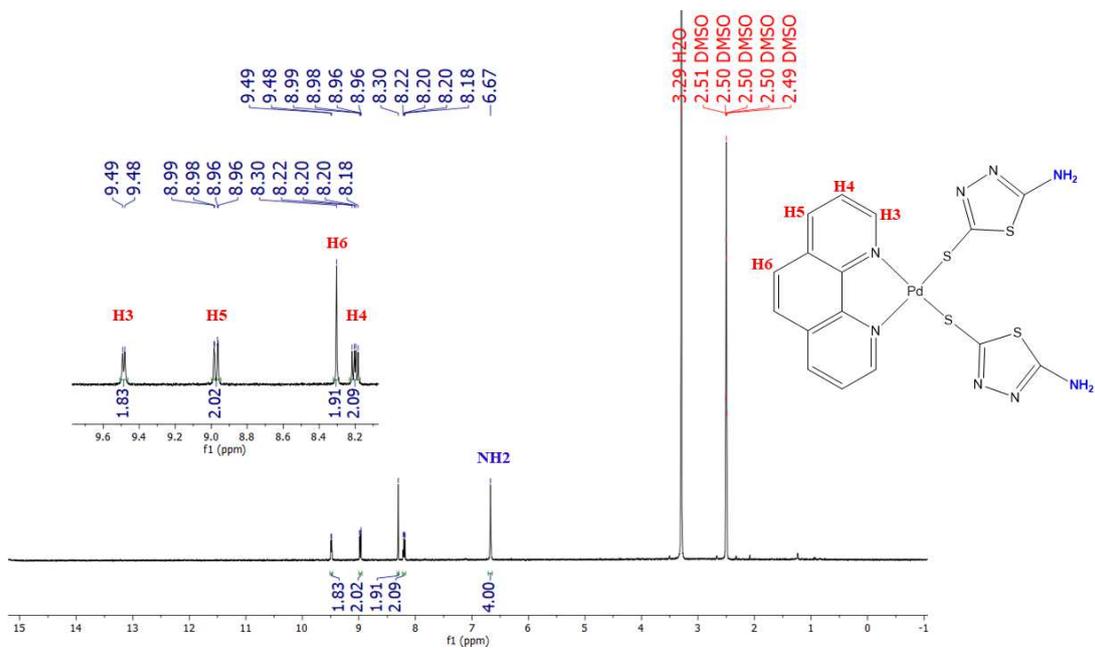
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 51A – RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO) para complexo 8.



Fonte: Dados da Pesquisa.

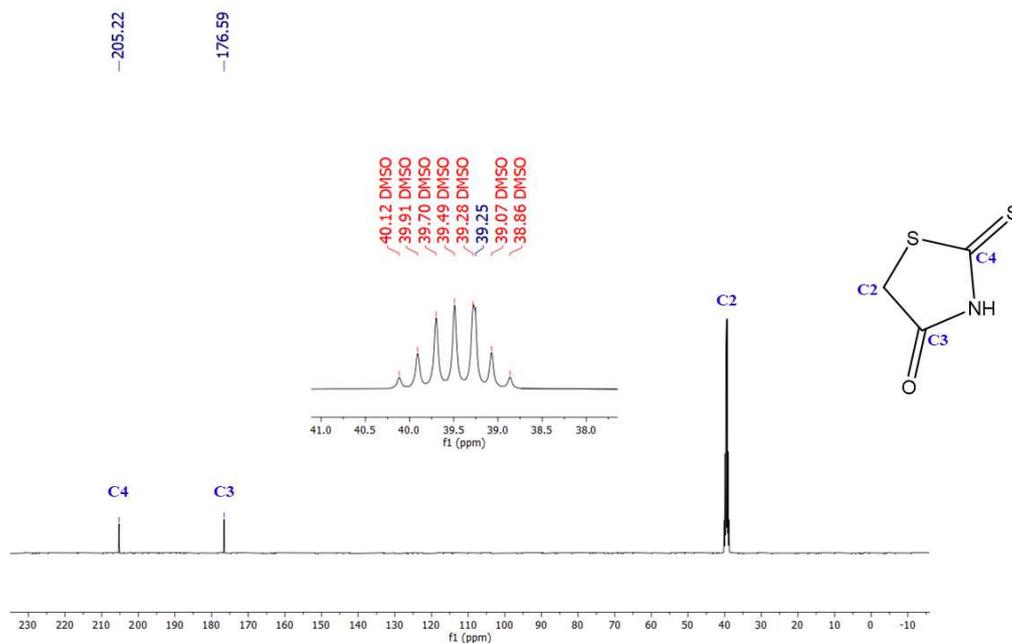
Figura 52A – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para complexo 8.



Fonte: Dados da Pesquisa.

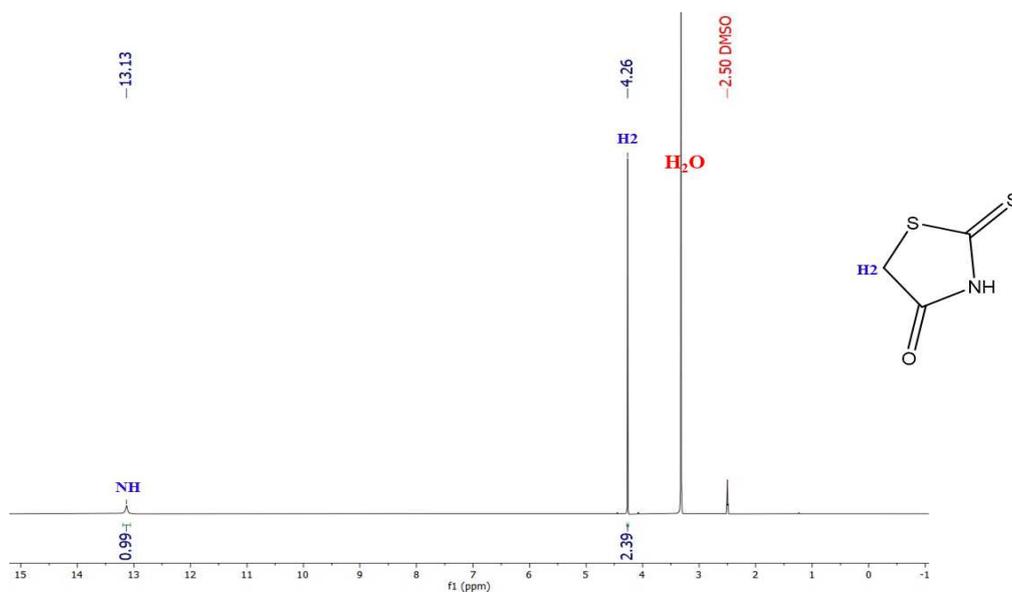
## ANEXO F – ESPECTROS DE RMN $^{13}\text{C}$ , $^1\text{H}$ DOS LIGANTES (L1) - (L5)

Figura 53A – RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO) para o ligante (L1).



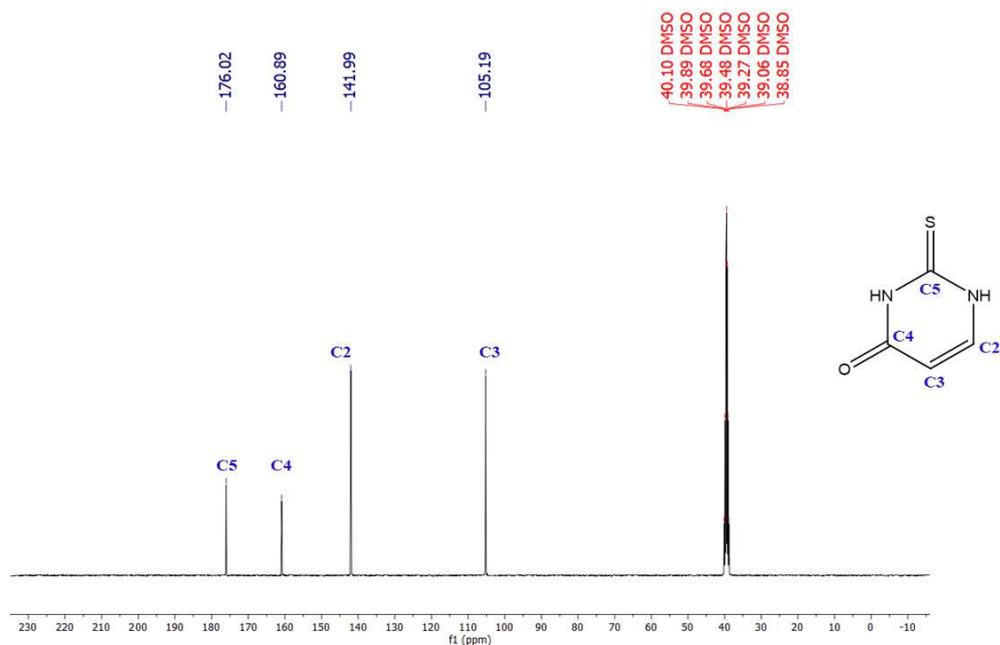
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 28A – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para o ligante (L1).



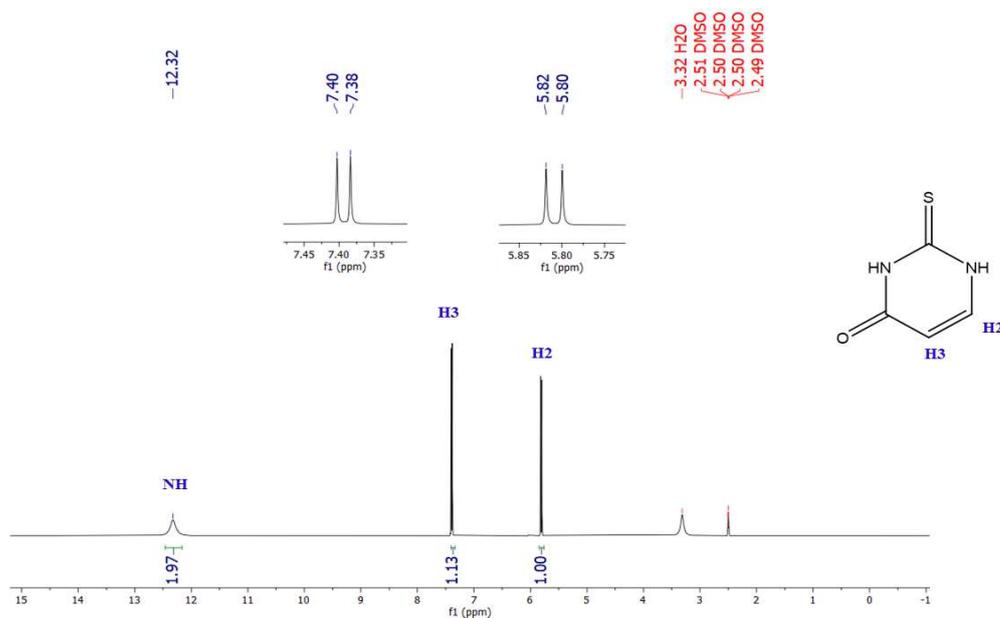
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 29A – RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO) para o ligante (L2).



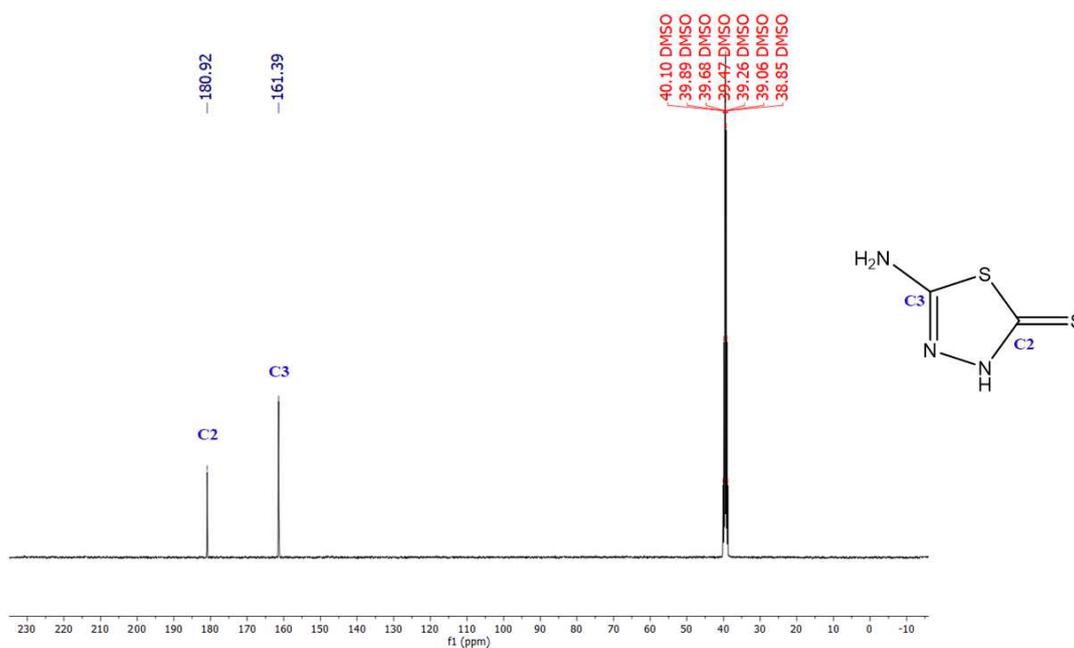
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 30A – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para o ligante (L2)



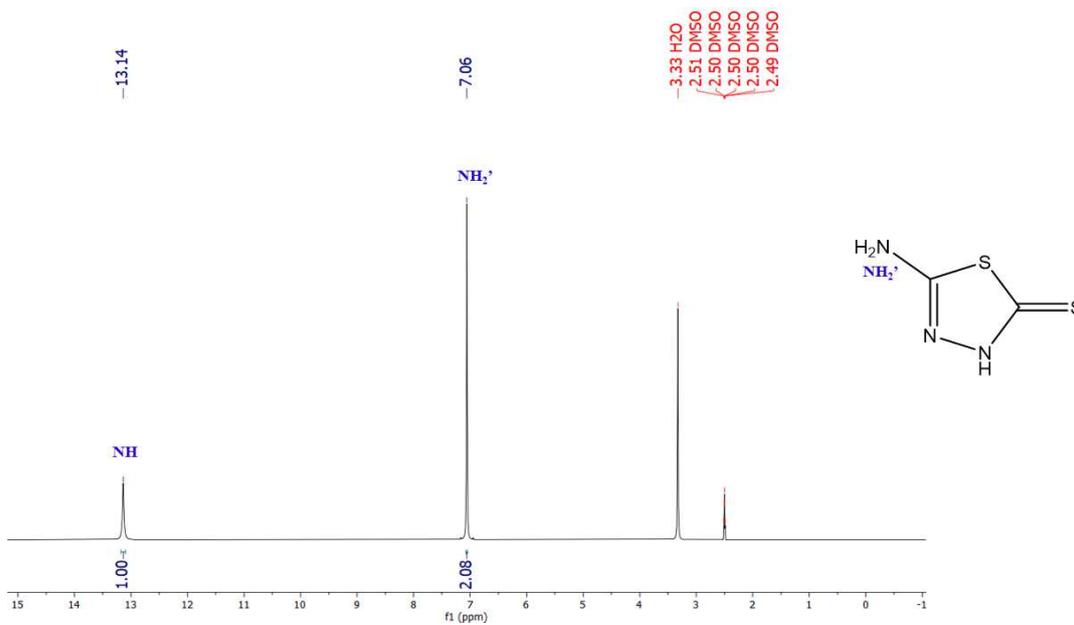
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 31A – RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO) para o ligante (L3).



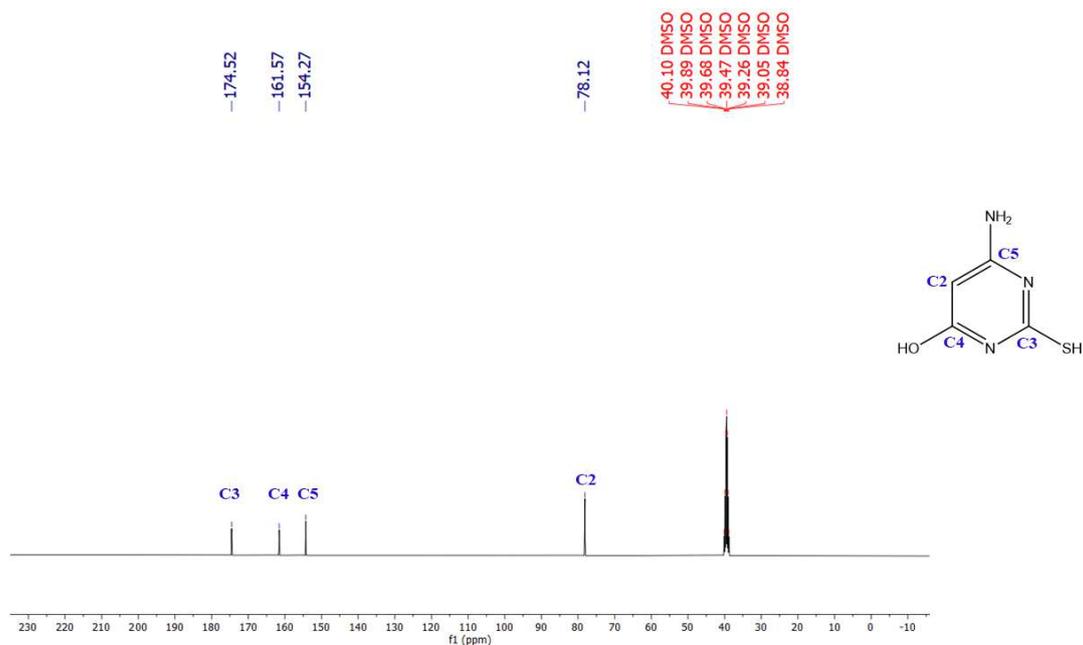
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 32A – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para o ligante (L3)



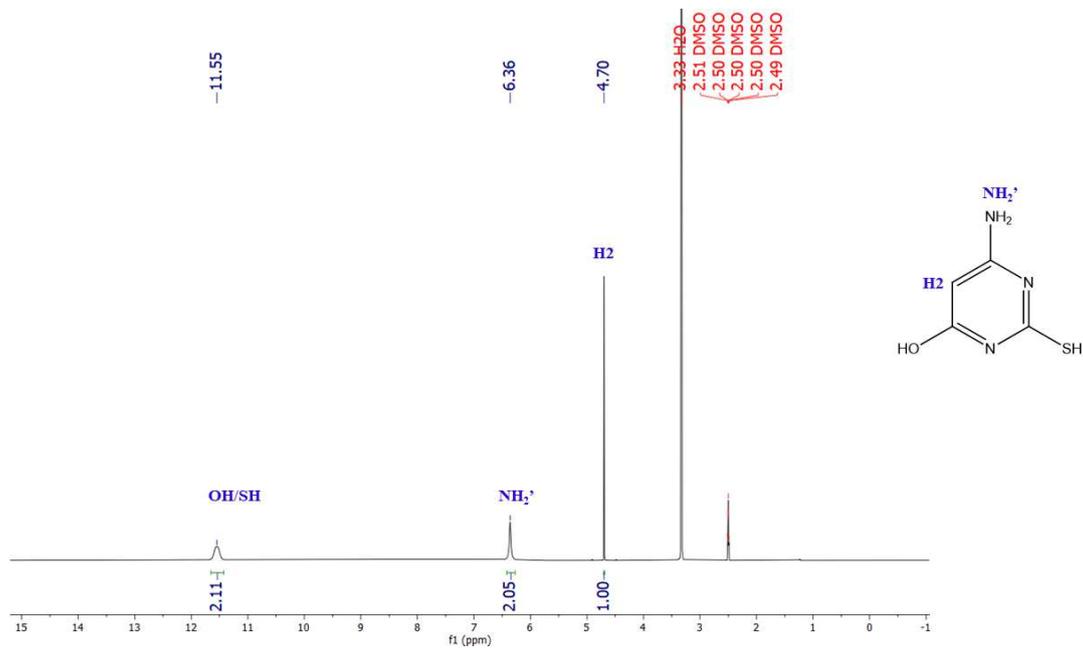
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 33A – RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO) para o ligante (L4).



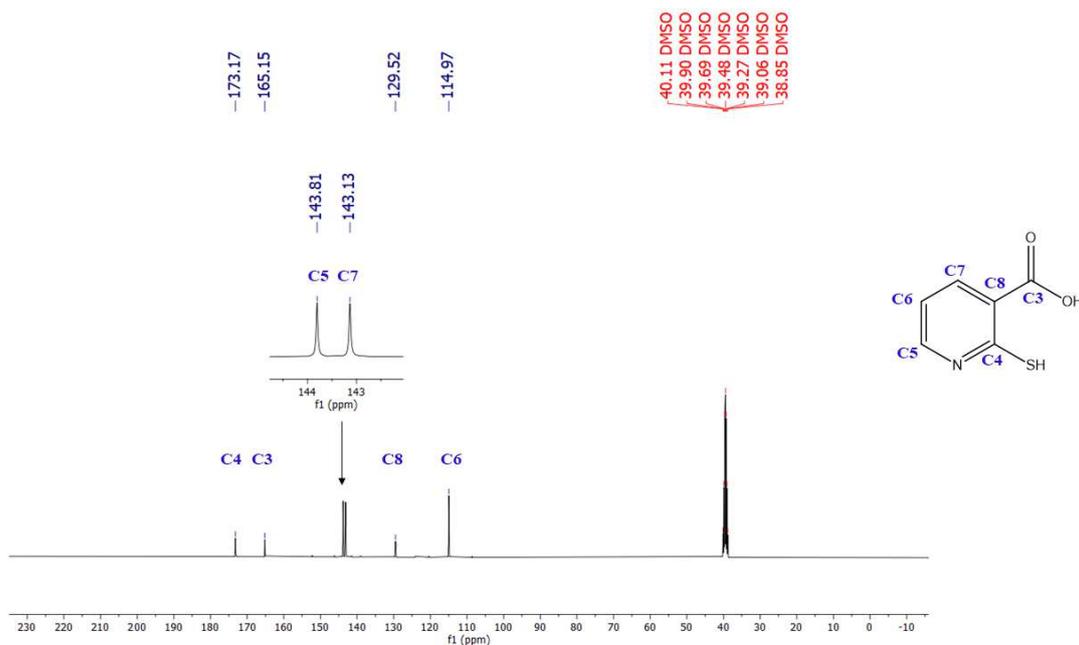
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 34A – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para o ligante (L4)



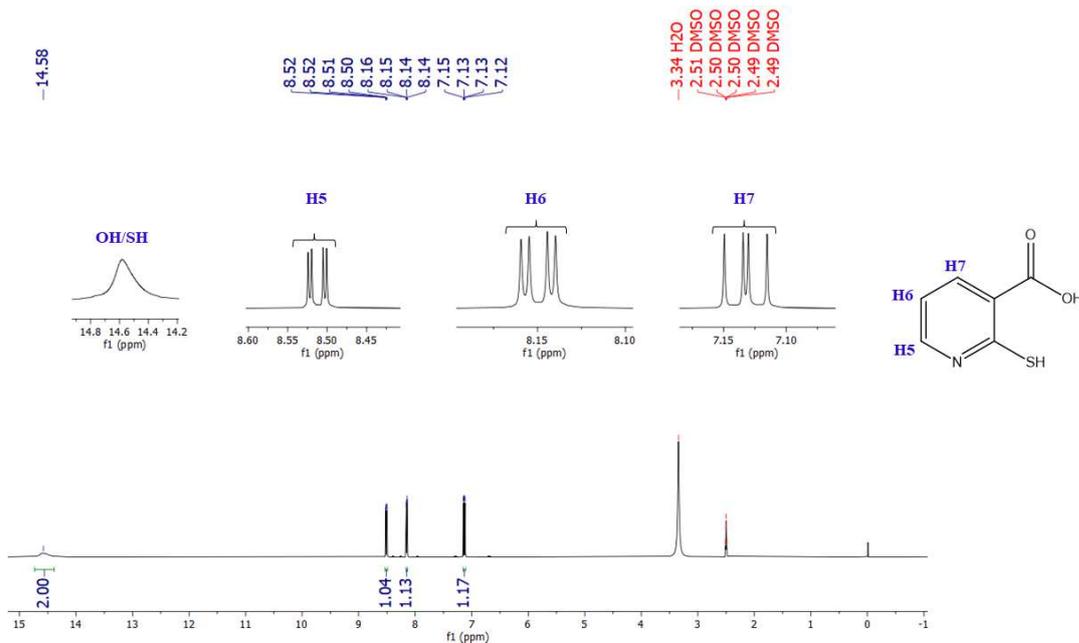
Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 35A – RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO) para o ligante (L5).



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 36A – RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) para o ligante (L5)



Fonte: Dados da Pesquisa.