

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

**DESENVOLVIMENTO DE COMPLEXOS DE PD(II) E PT(II) COM LIGANTES
N,N,O-DOADORES DERIVADOS DO NITROFENOL COM APLICAÇÃO
ANTICÂNCER**

MARCUS VINICIUS SILVA OLIVEIRA

Dissertação de mestrado

Uberlândia

2023

MARCUS VINICIUS SILVA OLIVEIRA

**DESENVOLVIMENTO DE COMPLEXOS DE PD(II) E PT(II) COM LIGANTES
N,N,O-DOADORES DERIVADOS DO NITROFENOL COM APLICAÇÃO
ANTICÂNCER**

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

Área de concentração: Química

Orientadora: Dra. Carolina Gonçalves Oliveira

Uberlândia

2023

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

O48
2023

Oliveira, Marcus Vinícius Silva, 1996-
Desenvolvimento de complexos de Pd(II) e Pt(II) com
ligantes N,N,O-doadores derivados do Nitrofenol com
aplicação anticâncer [recurso eletrônico] / Marcus
Vinícius Silva Oliveira. - 2023.

Orientador: Carolina Gonçalves Oliveira.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de
Uberlândia, Pós-graduação em Química.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2023.543>
Inclui bibliografia.

1. Química. I. Oliveira, Carolina Gonçalves, 1988-,
(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, 385, PPGQUI				
Data:	Nove de novembro de dois mil e vinte e três	Hora de início:	8h	Hora de encerramento:	11:30
Matrícula do Discente:	12122QMI006				
Nome do Discente:	Marcus Vinicius Silva Oliveira				
Título do Trabalho:	“Desenvolvimento de complexos de Pd(II) e Pt(II) com ligantes N,N,O-doadores derivados do nitrofenol com aplicação anticâncer”				
Área de concentração:	Química				
Linha de pesquisa:	Química Bioinorgânica, Fotoquímica e Fotobiologia				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	“Design de compostos de coordenação para obtenção de novos metalofármacos”				

Reuniu-se, por webconferência, [link Meet: zuw-jwiy-yry \(google.com\)](https://meet.google.com/zuw-jwiy-yry), a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Química, assim composta: Professores Doutores: **Wendell Guerra**, da Universidade Federal de Uberlândia; **Legna Andreina Colina Vegas**, do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e **Carolina Gonçalves Oliveira**, orientadora do candidato.

Iniciando os trabalhos a presidenta da mesa, Dr^a. **Carolina Gonçalves Oliveira**, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao 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 **Carolina Gonçalves Oliveira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 06/12/2023, às 19:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Wendell Guerra, Professor(a) do Magistério Superior**, em 07/12/2023, às 08:33, 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 **Legna Andreina Colina Vegas, Usuário Externo**, em 07/12/2023, às 17:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5024806** e o código CRC **01800200**.

Dedico este trabalho a todos que contribuíram
com sua execução.

AGRADECIMENTOS

Inicio meus agradecimentos primeiramente aos meus pais, Tânia Maria e Ocimar por todo apoio e incentivo em todos os momentos. Agradeço todos os cuidados que tiveram comigo durante o mestrado.

À minha irmã, Letícia, por todo apoio e acreditar em mim.

Aos meus avós, Maria Milhorim e Abadio (*In memoriam*), Irene e Augusto, pelo carinho, força e paciência.

À minha Orientadora, Prof^a. Dr^a. Carolina, por ter aceitado me orientar nesta etapa, que por muitas vezes abriu mão dos momentos de descanso para me ensinar e ajudar. Obrigado por todos os ensinamentos e experiências compartilhadas comigo. Obrigado pela paciência, carinho e dedicação. Serei eternamente grato.

Aos colegas do grupo GQBIO, Lucas, Vito, Thais, Ana.

Aos amigos de jornada da graduação e pós-graduação, Gabriela, Bárbara, Taynara e Meiry, por me acolherem em Uberlândia, por todo apoio, carinho, pelos momentos de descontração. Agradeço cada momento de risada, as brincadeiras e desabafos que passamos juntos.

Aos amigos da vida, Fernando, Renany, João, Flaviana, William e Alexandre, por vibrarem junto comigo, por estarem dispostos a ouvir sobre os momentos alegres e tristes sobre a minha jornada na pós-graduação. Obrigado por sempre apoiarem minhas decisões e aconselharem a nunca desistir dos meus sonhos.

À toda a equipe do projeto de extensão Prosa Científica, pela paciência, carinho e amizade.

À Prof^a. Dr^a. Elaine Kikuti, por me acompanhar desde a disciplina de seminários, pelos conselhos, pela oportunidade de trabalhar e melhorar meu medo de falar em público. Obrigado pelos ensinamentos e pela tranquilidade.

Ao Prof. Dr. Bruno Garcês do IFTM, por vibrar as minhas conquistas, pelos conselhos. Agradeço por sempre ter me incentivado a crescer e melhorar, sou muito grato por servir de inspiração para mim.

Às amigas que fiz durante a minha trajetória no mestrado, Thaís, Rayana, Josiele e Juliana, obrigado pela amizade cheia de leveza e alegria que construímos no decorrer desta

trajetória, sou grato pelos ensinamentos e por todo apoio durante o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Ms. Raphael Tristão, pela ajuda em realizar o infravermelho. Agradeço por estar de prontidão para realizar análises das minhas amostras quando eu não estava em Uberlândia.

À Rede de Laboratórios Multiusuários da UFU (RELAM), por disponibilizar os equipamentos de análises.

Ao Laboratório de pesquisas em Química Bioinorgânica e Medicinal da Universidade Estadual de Campinas, em especial, à Ms. Gabriele de Menezes e ao Prof. Dr. Pedro Paulo Corbi, pela realização dos experimentos de espectrometria de massas dos compostos sintetizados.

Ao Ms. Victor Maia Miranda e seu orientador Dr. Victor Marcelo Deflon por auxiliarem na obtenção do ligante usado neste trabalho.

Ao Instituto de Química da Universidade Federal de São Carlos em especial ao Prof. Dr. Fillipe Vieira Rocha, e aos professores Dra. Isolda Romero Canelon e o Dr. James Coverdale da Universidade de Birmigham pela realização dos ensaios de citotoxicidade dos compostos sintetizados.

Aos membros da Banca Examinadora, Prof. Dr. Wendell Guerra e Prof^a. Dr^a. Legna, pela disponibilidade e contribuição com meu trabalho. As sugestões de vocês serão de grande importância para o aprimoramento do trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro concedido por meio de bolsa de Mestrado.

Às demais pessoas que contribuíram direta ou indiretamente na elaboração deste trabalho ou participaram da minha vida, e que, porventura, eu tenha me esquecido de agradecer.

“Aquele que luta com monstros deve acautelarse para não tornar-se também um monstro. Quando se olha muito tempo para um abismo, o abismo olha para você.”

(Friedrich Nietzsche)

RESUMO

O câncer emergiu como uma significativa preocupação global, resultando em quase 10 milhões de óbitos em 2020, de acordo com dados do IARC. A quimioterapia envolve a utilização de metalofármacos de Pt(II), como a cisplatina, que apesar de apresentarem alta eficiência possuem efeitos colaterais indesejáveis bem como a resistência intrínseca e adquirida. Desde a implementação da cisplatina no tratamento de câncer, vários íons metálicos, como Pt(II) e Pd(II) vêm sendo empregado para a síntese de novos complexos com potencial atividade antineoplásica, neste sentido, o presente trabalho consiste na preparação e caracterização estrutural de quatro complexos, sendo dois de Pd(II), e dois de Pt(II) contendo o ligante 2-(metil(2-(piridin-2-il)etil)amino)-4-nitrofenol (HL1) e coligantes cloreto e tiocianato visando promissores metalofármacos para atuarem como agentes antitumorais. Os complexos [PdCl(L1)] (**1**), [PdSCN(L1)] (**2**), [PtCl(L1)] (**3**), e [PtSCN(L1)] (**4**) foram caracterizados por análise elementar, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, espectroscopia UV-visível, espectroscopia de ressonância magnética nuclear ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas e por difração de raios X em monocristal. Os resultados obtidos das técnicas de caracterização confirmaram as estruturas propostas nas quais os complexos possuem geometria quadrada planar, em que os centros metálicos estão coordenados via três sítios pelos átomos *N,N,O* do ligante HL1, sendo o quarto sítio de coordenação ocupado por um íon Cloreto ou íon tiocianato. Testes de estabilidade dos complexos foram realizados frente à várias matrizes e observou-se que somente o complexo **1** é capaz de manter a estrutura nos meios testados. A atividade antiproliferativa *in vitro* dos compostos de Pd(II) e Pt(II) foi determinada, sendo que em alguns casos as atividades observadas foram melhores do que a o ligante livre. Os dados obtidos indicam ainda efeitos diferentes nos resultados de atividade biológica para os centros metálicos (Pd vs Pt), sendo o complexo **4** o mais ativo dentre eles.

Palavras-chave: Câncer, complexos de Pd(II) e Pt(II), metalofármacos, atividade citotóxica.

ABSTRACT

Cancer has emerged as a significant global concern, resulting in nearly 10 million deaths in 2020, according to IARC data. Chemotherapy involves the use of Pt(II) metallodrugs, such as cisplatin, which, despite being highly efficient, have undesirable side effects as well as intrinsic and acquired resistance. Since the implementation of cisplatin in cancer treatment, several metal ions, such as Pt(II) and Pd(II) have been used for the synthesis of new complexes with potential antineoplastic activity. In this sense, the present work consists on the preparation and structural characterization of four complexes, two of Pd(II), and two of Pt(II) containing the ligand 2-(methyl(2-(pyridin-2-yl)ethyl)amino)-4-nitrophenol (HL1) and chloride and thiocyanate coligands targeting promising metallodrugs to act as antitumor agents. The complexes [PdCl(L1)] (**1**), [PdSCN(L1)] (**2**), [PtCl(L1)] (**3**), and [PtSCN(L1)] (**4**) were characterized by elemental analysis, absorption in the infrared region, UV-visible spectroscopy, ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy, mass spectrometry and single-crystal X-ray diffraction. The results obtained from the characterization techniques confirmed the proposed structures in which the complexes have a square geometry, in which the metallic centers are coordinated via three sites by the *N,N,O* atoms of the HL1 ligand, with the fourth coordination site being occupied by a chlorine or sulfur atom of the thiocyanate ligand atom. Stability tests of the complexes were evaluated against different matrixes and the results showed that only complex **1** can keep its structure. The *in vitro* antiproliferative activity of Pd(II) and Pt(II) compounds was determined, and in some cases the activities observed were better than the free ligand. The data obtained also indicate different effects on the results of biological activity for the metal centers (Pd vs Pt), with complex **4** being the most active.

Keywords: Cancer, Pd(II) and Pt(II) complexes, metallodrugs, cytotoxic activity.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – NÚMERO DE MORTES EM 2020 NO MUNDO, AMBOS OS SEXOS, TODAS AS IDADES SEGUNDO O IARC.	19
GRÁFICO 2 – NÚMERO DE NOVOS CASOS EM 2020 NO MUNDO, AMBOS OS SEXOS, TODAS AS IDADES SEGUNDO O IARC.	20

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO CICLO CELULAR.	21
FIGURA 2 – MORFOLOGIA DO CÂNCER.	23
FIGURA 3 – ETAPAS DA APOPTOSE CELULAR.....	25
FIGURA 4 – ESTRUTURA DO PADELIPORFIN TOOKAD®	27
FIGURA 5 – OUTROS COMPLEXOS DE Pt(II) REGISTRADOS PARA USO CLÍNICO.	30
FIGURA 6 – MECANISMO DE AÇÃO DA CIS	31
FIGURA 7 – TIPOS DE LIGAÇÃO DA CISPLATINA AO DNA.....	31
FIGURA 8 – ESTRUTURA QUÍMICA DOS COMPOSTOS A) 1,3-DIMETILPENTIL GLICINA (13DMPG) B) [Pt(BPY)(13DMPG)]NO ₃ E C) [Pt(DACH)(13DMPG)]NO ₃	33
FIGURA 9 – LIGANTES <i>N,N,O</i> -DOADORES ANÁLOGOS REPORTADOS NA LITERATURA.....	36
FIGURA 10 – LIGANTE HL1 2-(METIL(2-(IRIDINA-2 IL)ETIL)AMINO)-4-NITROFENOL UTILIZADO COMO AGENTE QUELANTE NESTE TRABALHO.	37
FIGURA 11 – ESTRUTURA QUÍMICA GERAL DOS COMPLEXOS ESTUDADOS NESTE TRABALHO....	37
FIGURA 12 – ESQUEMA REACIONAL DA SÍNTESE DO LIGANTE HL1.	42
FIGURA 13 – SÍNTESE PADRÃO DOS COMPLEXOS DE Pd(II).....	43
FIGURA 14 – SÍNTESE PADRÃO DOS COMPLEXOS DE Pt(II).	45
FIGURA 15 – ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO IV ENTRE 4000-200 cm ⁻¹ DO LIGANTE LIVRE E COMPLEXOS 1-4.....	49
FIGURA 16 – ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DO LIGANTE LIVRE HL1 EM SOLUÇÃO DE CDCl ₃ (Δ, PPM).	51
FIGURA 17 – ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C (APT) DO LIGANTE LIVRE HL1 EM SOLUÇÃO DE CDCl ₃ (Δ, PPM).....	52
FIGURA 18 – ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO 1 EM SOLUÇÃO DE DMSO- <i>D</i> ₆ (Δ, PPM).	53
FIGURA 19 – ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C (APT) DO COMPLEXO 1 EM SOLUÇÃO DE DMSO- <i>D</i> ₆ (Δ, PPM).	54
FIGURA 20 – ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO 3 EM SOLUÇÃO DE DMSO- <i>D</i> ₆ (Δ, PPM).	56
FIGURA 21 – ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO 4 EM SOLUÇÃO DE DMSO- <i>D</i> ₆ (Δ, PPM).	57
FIGURA 22 – ESTRUTURAS QUÍMICAS DOS COMPOSTOS L ¹ -OH E [(H ⁶ -C ₆ H ₆)Ru(L ¹ -O)][PF ₆] A CRITÉRIO DE COMPARAÇÃO.....	58

FIGURA 23 – ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DO LIGANTE HL1 E COMPLEXOS 1-4 OBTIDOS EM ACETONITRILA COM CONCENTRAÇÃO DE 10^{-5} M.	59
FIGURA 24 – ESPECTRO DE MASSAS PARA O COMPLEXO 1 ESI (+) QTOF DE m/z 100 A 1000... 61	61
FIGURA 25 – ESPECTRO DE MASSA AMPLIADO NA REGIÃO DE m/z 430 PARA O COMPLEXO 1. (A) COMPARAÇÃO DE PADRÃO ISOTÓPICO EXPERIMENTAL PARA O ÍON $[PdC_{15}H_{16}ClN_3O_3+H]^+$ EM m/z 427,9986 E (B) TEÓRICO (ESPERADO).	61
FIGURA 26 – ESPECTRO DE MASSAS PARA O COMPLEXO 2 ESI (+) QTOF DE m/z 100 A 1000... 62	62
FIGURA 27 – ESPECTRO DE MASSA NA REGIÃO DE m/z 450 PARA O COMPLEXO 2. (A) COMPARAÇÃO DE PADRÃO ISOTÓPICO EXPERIMENTAL PARA O ÍON $[Pd(C_{15}H_{16}N_3O_3)(SCN)^+H]^+$ EM m/z 451,0796 E (B) TEÓRICO (ESPERADO).	63
FIGURA 28 – ESPECTRO DE MASSAS PARA O COMPLEXO 3 ESI (+) QTOF DE m/z 300 A 800..... 63	63
FIGURA 29 – ESPECTRO DE MASSA AMPLIADO NA REGIÃO DE m/z 517 PARA O COMPLEXO 3. (A) COMPARAÇÃO DE PADRÃO ISOTÓPICO EXPERIMENTAL PARA O ÍON $[Pt(C_{15}H_{16}N_3O_3Cl)^+H]^+$ EM m/z 517,0605 E (B) TEÓRICO (ESPERADO).	64
FIGURA 30 – ESPECTRO DE MASSAS PARA O COMPLEXO 4 ESI (+) QTOF DE m/z 300 A 800..... 65	65
FIGURA 31 – ESPECTRO DE MASSA AMPLIADO NA REGIÃO DE m/z 540 PARA O COMPLEXO 4. (A) COMPARAÇÃO DE PADRÃO ISOTÓPICO EXPERIMENTAL PARA O ÍON $[Pt(C_{16}H_{16}N_4O_3S)+H]^+$ EM m/z 540,0660 E (B) TEÓRICO (ESPERADO).	65
FIGURA 32 – ESTRUTURAS CRISTALINAS DOS COMPLEXOS 1 E 2 DETERMINADAS POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X.	66
FIGURA 33 – VISÃO DA CELA UNITÁRIA DE 1 AO LONGO DO EIXO B E ESTRUTURA MOLECULAR COM A GEOMETRIA QUADRADO PLANAR DO ÁTOMO DE Pd.	67
FIGURA 34 – VISÃO DA CELA UNITÁRIA DE 2 AO LONGO DO EIXO C E ESTRUTURA MOLECULAR COM A GEOMETRIA QUADRADO PLANAR DO ÁTOMO DE Pd.	68
FIGURA A4 – ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (cm^{-1}) COMPARATIVO PARA O COMPLEXO 3 (LINHA PRETA) E O LIGANTE HL1 (LINHA VERMELHA).	93

LISTA DE TABELAS

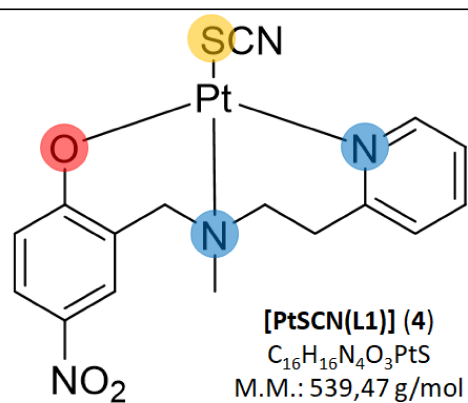
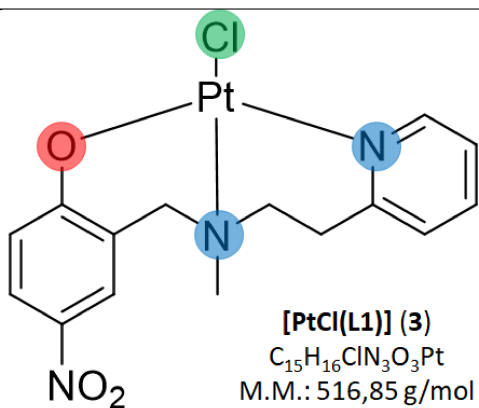
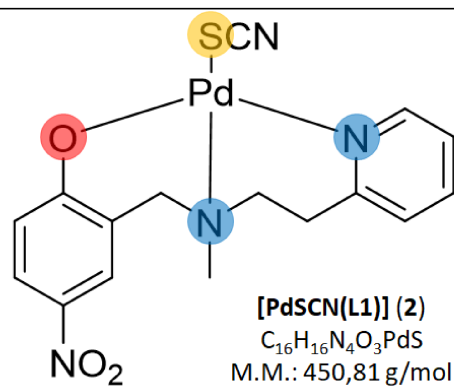
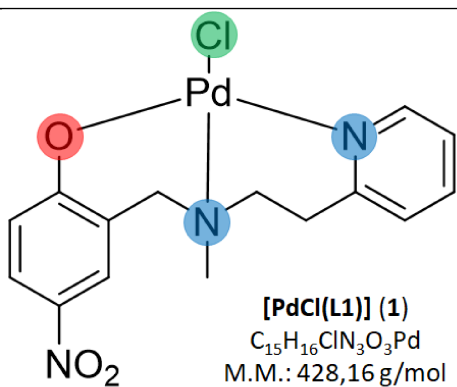
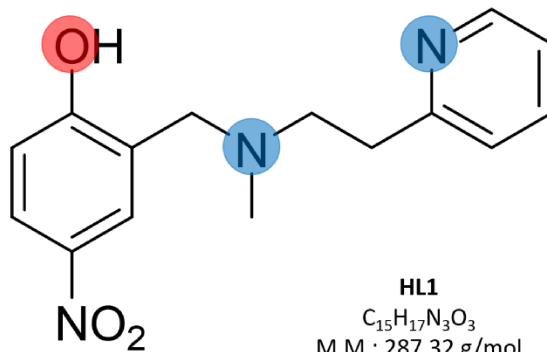
TABELA 1 – RENDIMENTOS DAS REAÇÕES DE SÍNTESE DO LIGANTE HL1 E DOS COMPLEXOS 1- 4 E ALGUMAS CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS.....	47
TABELA 2 – RESULTADOS DE ANÁLISE ELEMENTAR PARA OS COMPLEXOS 1- 4	47
TABELA 3 – PRINCIPAIS BANDAS DOS ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO PARA O LIGANTE LIVRE E RESPECTIVOS COMPLEXOS.	49
TABELA 4 – COMPRIMENTOS DE ONDA (λ , NM) E ABSORTIVIDADE MOLAR (ϵ , L MOL ⁻¹ CM ⁻¹) PARA OS MÁXIMOS DE ABSORÇÃO ENCONTRADOS NOS ESPECTROS ELETRÔNICOS DO LIGANTE E COMPLEXOS.....	60
TABELA 5 – DIFERENTES ESPÉCIES DO PADRÃO ISOTÓPICO DO COMPLEXO 1	62
TABELA 6 – DADOS DA DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM MONOCRISTAL PARA OS COMPLEXOS 1 E 2 ..	69
TABELA 7 – COMPRIMENTOS E ÂNGULOS DE LIGAÇÃO DOS COMPLEXOS 1 E 2	70
TABELA 8 – VALORES DAS CONCENTRAÇÕES DE IC ₅₀ (MMOL L ⁻¹) OBTIDOS PARA OS COMPLEXOS DE Pd(II), TEMPO DE INCUBAÇÃO DE 48 HORAS.....	72
TABELA 9 – VALORES DAS CONCENTRAÇÕES DE IC ₅₀ (MMOL L ⁻¹) OBTIDOS PARA OS COMPLEXOS DE Pd(II), TEMPO DE INCUBAÇÃO DE 72 H E VALORES DO FATOR DE RESISTÊNCIA (FR).	73
TABELA 10 – VALORES DE IC ₅₀ PARA OS COMPOSTOS EM ESTUDO. CDDP: CISPLATINA.	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

WHO	<i>World Health Organization</i>
APT	<i>Attached proton test</i>
DMSO	Dimetilsufóxido
ATR	Reflectância total atenuada
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
DNA	<i>Deoxyribo nucleic acid</i>
ESI	<i>Electrospray ionization</i>
IV	Infravermelho
FTIR	Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho com transformada de Fourier
UV-VIS	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível
RMN	Ressonância magnética nuclear
MeOH	Metanol
RPMI-1640	<i>Roswell park memorial institute</i>
ECACC	<i>European collection of cell culture</i>
MTT	(3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-di-fenil brometo de tetrazolina)
FBS	Soro fetal bovino
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
FCS	<i>Fetal calf sérum</i> (Soro fetal de bezerro)
FPM	<i>Fully preparation medium</i> (meio de preparação completo)
PBS	Tampão fosfato-salino
IC ₅₀	50% da inibição da concentração de crescimento
CDDP	Cisplatina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
HeLa	Carcinoma cervical
A2780	Carcinoma ovariano humano
HEK293	Celula de rim de embrião humano

B16F10	Melanócitos murinos
ICP	<i>Induced Coupled Pasma</i> (Plasma de indução acoplado)
ϵ	Absortividade molar
λ	Comprimento de onda
J	Constante de acoplamento
^1H RMN	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
^{13}C RMN	Ressonância magnética nuclear de carbono

ESTRUTURAS E MASSAS MOLARES



SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	Câncer	19
1.2	Tratamentos para o câncer	26
1.2.1	Cirurgia	26
1.2.2	Radioterapia	26
1.2.3	Outros tratamentos.....	27
1.2.4	Quimioterapia.....	28
1.2.5	Metalofármacos como agentes anticancerígenos	28
1.3	Complexos de Paládio e Platina: propriedades químicas e atividade antitumoral	31
1.4	Sistema ligante de interesse	34
2	OBJETIVOS	38
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
3.1	Materiais	38
3.2	Instrumentos	39
3.2.1	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho	39
3.2.2	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	39
3.2.3	Análise elementar	39
3.2.4	Espectroscopia de absorção molecular na região do UV-Vis	39
3.2.5	Espectrometria de massas	39
3.2.6	Difração de raios X.....	40
3.2.7	Testes de estabilidade	40
3.2.8	Ensaio de viabilidade celular	41
4	METODOLOGIA.....	42
4.1	Preparação do agente quelante	42
4.2	Síntese padrão dos complexos de Pd(II)	43
4.3	Síntese padrão dos complexos de Pt(II)	45
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
5.1	Sínteses	46
5.2	Análise elementar	47

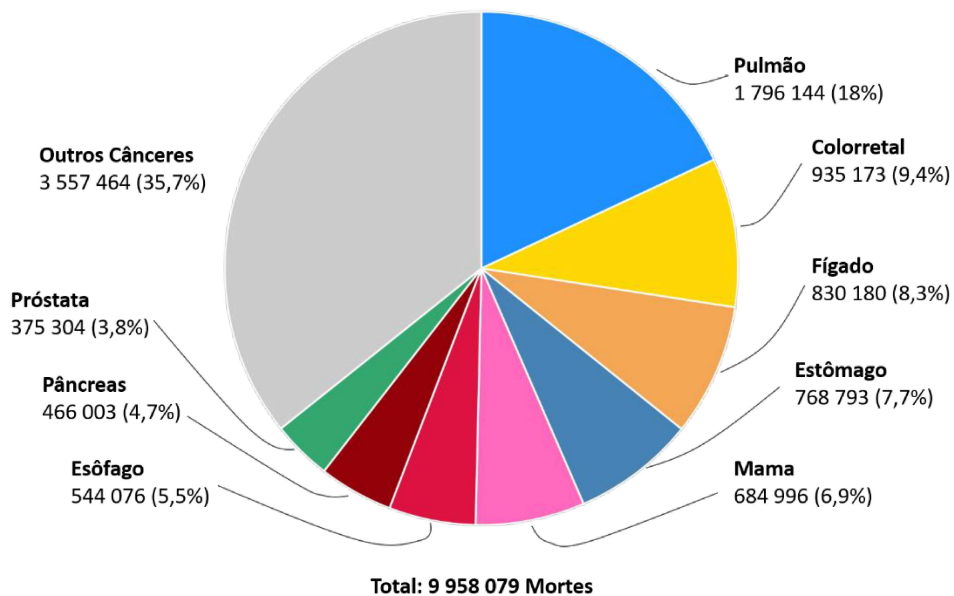
5.3	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	48
5.4	Ressonância Magnética Nuclear	50
5.5	Espectroscopia de absorção na região do UV-Visível.....	58
5.6	Difração de raios X em monocristal.....	66
5.7	Testes de estabilidade	71
5.8	Ensaio biológico	72
6	CONCLUSÃO	75
	REFERÊNCIAS.....	76

1 INTRODUÇÃO Câncer

O câncer se caracteriza pelo crescimento desordenado e anômalo das células que passam a se dividir de forma exacerbada conseguindo se infiltrar em outros tipos de tecidos próximos e disseminar-se para outras regiões do corpo (INCA, 2022). Mesmo com os esforços para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento, o câncer é a segunda principal causa de morte no mundo, respondendo por cerca de 9,6 milhões de mortes em 2020 (**Gráfico 1**) (OPAS, 2020).

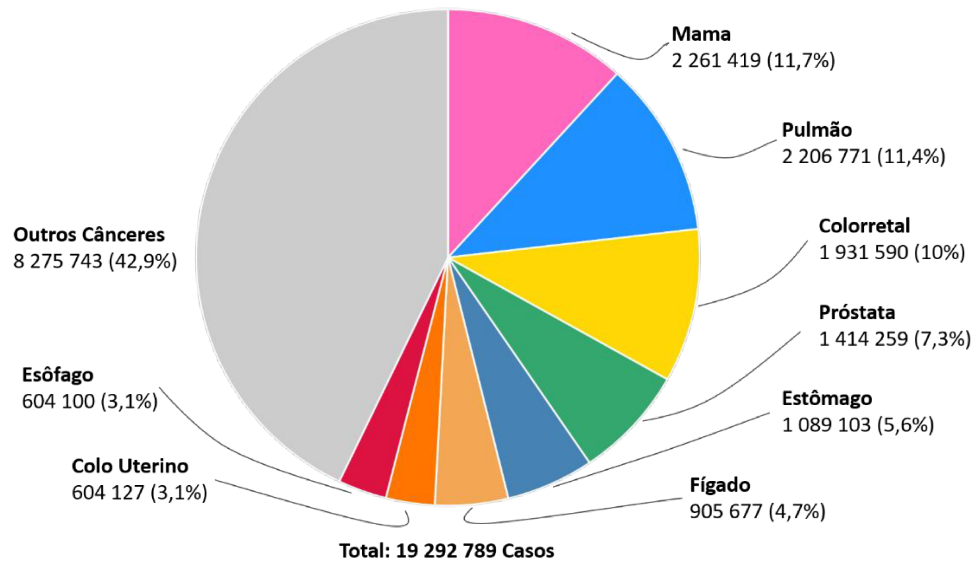
As estatísticas do *Global Cancer Observatory* da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), órgão vinculado a Organização Mundial da Saúde (WHO), mostram que em 2020 foram registrados 19.292.789 novos casos sendo eles: câncer mama 2.261.419 (11,7%); pulmão 2.206.771 (11,4%); colorretal 1.931.590 (10%); próstata 1.414.259 (7,3%); estômago 1.089.103 (5,6%); fígado 905.677 (4,7%); colo uterino 604.127 (3,1%); esôfago 604.100 (3,1%); outros cânceres 8.275.743 (42,9%). e 9.958.133 casos de mortes, sendo as causas câncer mama 684.996 (6,9%); pulmão 1.796.144 (18%); Colorretal 935.173 (9,4%); próstata 375.304 (3,8%); estômago 7687.39 (7,7%); fígado 830.180 (8,3); Pâncreas 466.003 (4,7%); esôfago 544.076 (5,5%); outros cânceres 3.557.464 (35,7%), como mostrado no **Gráfico 2**. (IARC, 2020).

Gráfico 1 – Número de mortes em 2020 no mundo, ambos os sexos, todas as idades segundo o IARC.



Fonte: IARC, (2020).

Gráfico 2 – Número de novos casos em 2020 no mundo, ambos os sexos, todas as idades segundo o IARC.



Fonte: IARC, (2020).

A carcinogênese é um processo em que as células normais passam por uma transformação para se tornarem tecido neoplásico interrompendo eventos celulares essenciais como proliferação, diferenciação e desenvolvimento devido à falha na resposta aos mecanismos normais de controle celular (YIN et al., 2021). A progressão tumoral é o resultado de dez eventos conhecidos nos mecanismos celulares: I) Crescimento celular descontrolado II) Resistência a sinais de inibição do crescimento III) Evasão da morte celular programada IV) Potencial de replicação imortal V) Estímulo de formação de novos vasos sanguíneos VI) Invasão de tecidos e metástase VII) Evasão do sistema imunológico VIII) Reprogramação do metabolismo energético IX) Instabilidade genômica X) Ativação de vias de sinalização proliferativa (HANAHAN and WEINBERG, 2000; HANAHAN and WEINBERG, 2011; HANAHAN, 2022).

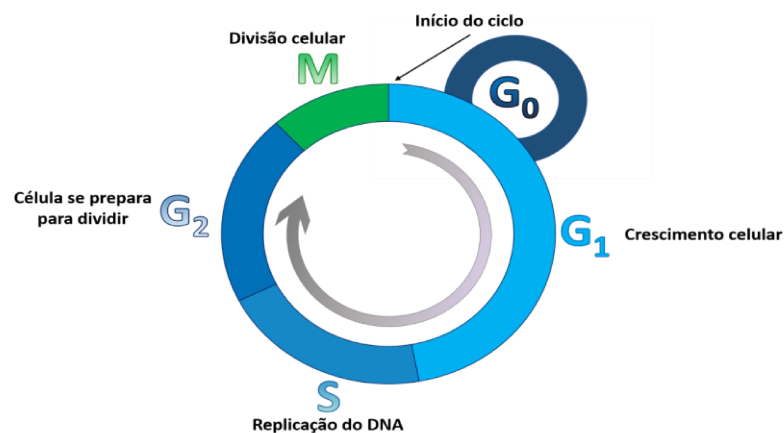
A formação do tecido neoplásico é um processo complexo e multifatorial que envolve uma série de eventos celulares e moleculares. Conforme o tumor se desenvolve outras mutações e alterações genéticas podem ocorrer e em certas situações, ocorrem alterações genéticas e epigenéticas que podem levar ao desenvolvimento de uma neoplasia. Neste caso, as células apresentam condições morfológicas e funcionais alteradas (GIROTTI et al., 2020).

O ciclo celular é um processo de cinco etapas: G1, S, G2 e M e G0, que permite o crescimento, desenvolvimento e manutenção dos tecidos celulares (**Figura 1**). Esse ciclo é

constituído por uma sequência ordenada de eventos que levam a uma célula mãe a se dividir em duas células filhas, cada uma contendo o mesmo material genético. Fase G1 (Gap 1): É a primeira fase do ciclo celular após a divisão celular. Nessa fase a célula cresce e realiza suas funções específicas. Também ocorrem verificações de qualidade para garantir que as condições adequadas estejam presentes para a progressão para a próxima fase. Fase S (Síntese): Nesta fase, ocorre a síntese ou replicação do DNA (*deoxyribo nucleic acid*, ácido desoxirribonucléico). As moléculas de DNA são duplicadas para que cada célula filha receba uma cópia completa do material genético. Fase G2 (Gap 2): Após a replicação do DNA, a célula entra na fase G2. Nesta fase, ocorre um crescimento adicional e preparação para a divisão celular. Verificações são feitas para garantir que a replicação do DNA tenha ocorrido corretamente e que não haja danos ao DNA. Na fase M (Mitose) ocorre a divisão celular real. Ela é composta por várias etapas, incluindo prófase, metáfase, anáfase e telófase. Durante a mitose, os cromossomos se separam e são distribuídos igualmente entre as células filhas (ALMEIDA et al., 2005). No entanto, em células de câncer esse processo é alterado e desregulado levando a um crescimento celular descontrolado e formação de tumores (PHAN and CROUCHER, 2020).

As células cancerígenas exibem uma série de características distintas que as diferenciam das células normais. Uma das características fundamentais do câncer é a capacidade das células tumorais de evitar a apoptose (morte celular programada). Além disso, as células de câncer são capazes de se replicar indefinidamente ignorando os mecanismos de controle do ciclo celular (DESHPANDE et al., 2005; KAR, 2016; ICARD et al., 2019).

Figura 1 – Representação esquemática do ciclo Celular.

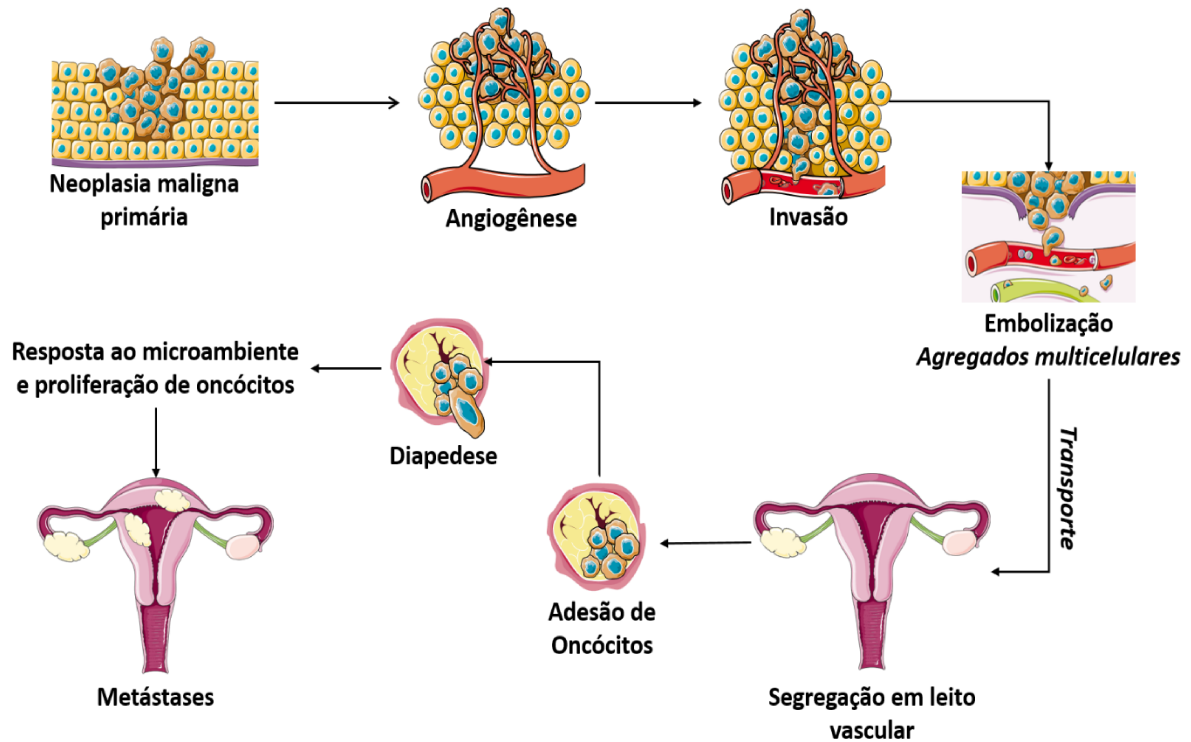


Fonte: DESHPANDE and SICINSKI,HINDS, 2005.

A morfologia do câncer refere-se às características visuais e estruturais dos tecidos e células cancerosas como mostrado na **Figura 2**. Essa análise é geralmente realizada por meio de exames microscópicos como a histologia que permite observar as alterações nas células e tecidos tumorais. As células cancerígenas apresentam uma série de características morfológicas distintas em comparação com as células normais citados na sequência (VASCONCELOS, 2000). Essas alterações incluem maior variação de tamanho e forma das células aumento do tamanho do núcleo celular (hiperplasia nuclear), aumento da relação núcleo-citoplasma, cromatina condensada e irregular, e presença de nucléolos proeminentes. Outro fator observado na morfologia das células doentes é a desorganização tecidual. Os tecidos normais têm uma arquitetura organizada e uma disposição regular das células. Quando ocorre o câncer uma desorganização da estrutura tecidual é observada. As células cancerígenas podem se acumular em aglomerados desordenados formando massas tumorais com limites irregulares, sendo a perda da estrutura tecidual normal um sinal de malignidade (KLEIN, 2020).

As células cancerígenas têm a capacidade de invadir e penetrar em tecidos adjacentes, fenômenos conhecidos como invasão e metástase. A invasão ocorre quando as células cancerígenas rompem a membrana basal que envolve os tecidos permitindo sua disseminação para outras áreas do corpo, além disso, as células cancerígenas podem entrar na corrente sanguínea ou no sistema linfático possibilitando o crescimento do tumor em órgãos e/ou tecidos distantes (metástase). Outro marco importante do câncer é a angiogênese, processo que consiste na formação de novos vasos sanguíneos (PETERS and GONZALEZ, 2018). Neste caso as células tumorais secretam fatores que estimulam a formação de novos vasos sanguíneos, permitindo o suprimento de nutrientes e oxigênio para o crescimento do tumor. A presença de vasos sanguíneos anormais e irregulares é uma característica morfológica do câncer (LEVINE et al., 2001; INDRACCOLO et al., 2002; TEE and DISTEFANO, 2004; LI et al., 2018). É importante destacar que a morfologia do câncer pode variar amplamente entre diferentes tipos de câncer e estágios da doença.

Figura 2 – Morfologia do câncer.



Fonte: VASCONCELOS, 2000.

Alterações no metabolismo de células neoplásicas são conhecidas como efeito Warburg (LIBERTI and LOCASALE, 2016; VAUPEL et al., 2019). Neste processo, as células tendem a aumentar a taxa de glicólise, mesmo em presença de oxigênio suficiente para a respiração celular. Ao invés de utilizar predominantemente a via metabólica aeróbica (Ciclo de Krebs e cadeia de transporte de elétrons), as células preferem a via anaeróbica (glicólise), que converte glicose em ácido láctico, mesmo em condições aeróbicas (TEE and DISTEFANO, 2004; CASSIM et al., 2020; PARK et al., 2020). As células demandam altas concentrações de glicose para sustentar a rápida proliferação, então aumentam a captação de glicose por meio de transportadores de glicose, para garantir um suprimento adequado de energia e precursores metabólicos. Também ocorrem alterações no metabolismo dos lipídeos como a lipogênese para produzir componentes celulares essenciais, aumentando assim a captação de lipídeos circulantes principalmente ácidos graxos (GHANAVAT et al., 2021; TANG et al., 2021).

Dentro ainda da morfologia celular, a glutamina que é um aminoácido não essencial pode se tornar essencial para as células neoplásicas. O metabolismo da glutamina supre neste caso a demanda de nucleotídeos, intermediários do ciclo de Krebs e antioxidantes. As células neoplásicas começam a apresentar desregulação no equilíbrio de espécies reativas de oxigênio

(EROs) e antioxidantes celulares, esse estado de estresse oxidativo contribui para a proliferação e sobrevivência das células neoplásicas, as quais liberam fatores de crescimento que promovem a vascularização local para garantir o suprimento adequado de nutrientes para o desenvolvimento neoplásico. Como processo de sobrevivência, as células liberam inibidores apoptóticos para impedir que a célula passe pelo processo apoptótico (KIM and DEBERARDINIS, 2019; WILLIAMS and FINGLETON, 2019).

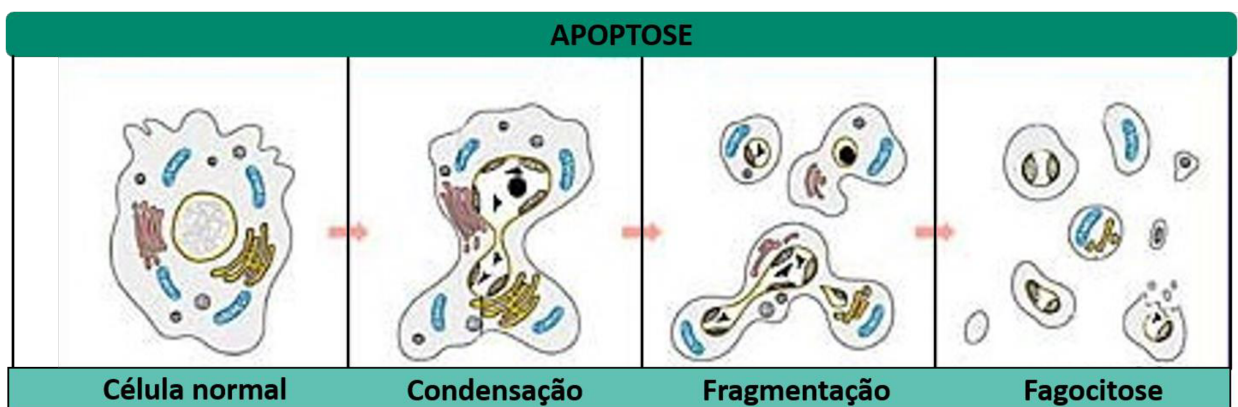
A apoptose celular, também conhecida como morte celular programada, é um processo fisiológico que ocorre normalmente no organismo para eliminar células danificadas, envelhecidas ou indesejadas (GUO et al., 2019). No entanto, nas células cancerosas, o processo de apoptose muitas vezes é defeituoso ou suprimido, o que contribui para a sobrevivência e proliferação descontrolada dessas células. A apoptose é regulada por uma complexa rede de sinalizações que envolvem várias proteínas e vias de sinalização intracelulares (YURGELUN et al., 2015). Nas células neoplásicas, esses mecanismos podem estar alterados devido a mutações genéticas, alterações epigenéticas ou desregulação de genes-chave envolvidos na apoptose. Isso pode levar a uma redução da capacidade das células cancerosas de responder a sinais pró-apoptóticos ou a uma maior expressão de proteínas antiapoptóticas. Inibição das caspases são enzimas-chave envolvidas na cascata de sinalização da apoptose (AL-RUBEAI and SINGH, 1998; MORANA et al., 2022).

Nas células neoplásicas, pode ocorrer uma inibição das caspases, impedindo a ativação e execução do processo de apoptose. Proteínas inibidoras de apoptose (IAPs) podem ser super expressas nas células cancerosas, bloqueando a atividade das caspases e conferindo resistência à apoptose. Também pode ser causada mutações em genes supressores de tumor que desempenham um papel crucial na regulação do ciclo celular e na indução da apoptose (HARRINGTON et al., 1994; SHI, 2002; FAN et al., 2005). Mutações em genes como TP53 (p53), importante supressor de tumor, podem levar a uma redução na capacidade das células cancerosas de passar pelo processo de apoptose, essas células também podem ativar vias de sinalização que promovem a sobrevivência celular e inibem a apoptose. Por exemplo, a via de sinalização do fator de crescimento insulina-símile (IGF) e a via do fator de crescimento epidérmico (EGF) podem ser ativadas nas células cancerosas, fornecendo sinais de sobrevivência que suprimem a apoptose (CHRISTOFORI and HANAHAN, 1994; LOWE and LIN, 2000; FINK and COOKSON, 2005; ELMORE, 2007). A resistência à apoptose é um dos principais fatores que contribuem para a falha de tratamentos anticancerígenos. Muitas terapias contra o câncer têm como alvo a indução da apoptose nas células cancerosas. No entanto, as

células cancerosas podem desenvolver mecanismos para resistir à apoptose, tornando-se resistentes aos tratamentos (FINK and COOKSON, 2005).

O processo apoptótico é desencadeado por uma variedade de sinais, como estresse celular, danos ao DNA, falta de nutrientes, sinais hormonais ou sinalização de outras células. Esses sinais ativam vias de sinalização que levam à indução da apoptose. Um dos primeiros eventos visíveis na apoptose é a condensação do núcleo (**Figura 3**) (WHITE et al., 1984). O DNA da célula começa a se condensar e fragmentar em pequenos fragmentos. O DNA da célula em apoptose sofre clivagem controlada em múltiplos fragmentos. Esse processo é mediado por enzimas chamadas caspases, que são ativadas durante a apoptose. A célula em apoptose se retrai e formam corpos apoptóticos, que contêm os componentes celulares condensados. Esses corpos apoptóticos são então fagocitados por células vizinhas ou por células do sistema imunológico. Durante a apoptose, ocorrem alterações na membrana plasmática da célula. Isso inclui a exposição de fosfatidilserina na membrana externa que serve como um sinal para as células fagocíticas. As caspases são proteases que desempenham um papel central na apoptose. Elas são ativadas em cascata por meio de vias de sinalização específicas (WONG, 2011). As caspases promovem a clivagem de proteínas-chaves na célula, resultando em sua desmontagem e morte celular. A célula sofre então alterações morfológicas importantes como contração e posterior rompimento da membrana plasmática, resultando na fragmentação em corpos apoptóticos menores. Os corpos apoptóticos formados são fagocitados por células vizinhas ou células do sistema imunológico, como macrófagos. Essas células especializadas englobam e digerem os corpos apoptóticos, removendo-os do tecido (VAN OPDENBOSCH and LAMKANFI, 2019; GREEN, 2022).

Figura 3 – Etapas da apoptose celular.



Fonte: Adaptado de VAN OPDENBOSCH and LAMKANFI, 2019.

É importante destacar que a apoptose em células cancerosas pode ser um processo complexo e multifacetado, com várias vias e mecanismos envolvidos. A compreensão desses processos é fundamental para o desenvolvimento de terapias mais eficazes que visem induzir a apoptose seletivamente em células cancerosas, permitindo a supressão do crescimento tumoral e a eliminação das células cancerosas indesejadas.

1.2 Tratamentos para o câncer

1.2.1 Cirurgia

A cirurgia é frequentemente considerada o tratamento primário para tumores sólidos, como os encontrados no câncer de mama, cólon, pulmão e próstata. Este processo envolve a remoção completa do tecido neoplásico, juntamente com margens de tecido saudável ao redor, com o objetivo de eliminar ou reduzir a carga tumoral no corpo do paciente, no entanto, é importante destacar que a viabilidade da cirurgia como tratamento primário depende de vários fatores, incluindo o tipo de câncer, o órgão afetado e o estágio da doença. Nem todos os tipos de câncer podem ser tratados exclusivamente com cirurgia, pois alguns tumores podem apresentar características que os tornam inoperáveis. Tumores em estágio de metástases podem exigir uma abordagem terapêutica mais abrangente, como quimioterapia, radioterapia ou terapia-alvo, antes ou após a cirurgia, uma vez que o tumor pode ter-se espalhado para outros tecidos (INCA, 2023).

1.2.2 Radioterapia

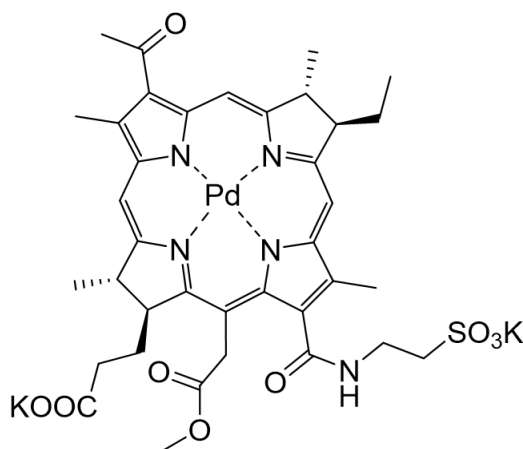
A radioterapia é uma modalidade de tratamento do câncer que utiliza radiação ionizante para destruir células cancerígenas, causando danos ao seu material genético. A radioterapia é dividida em teleterapia, nesse tipo de radioterapia, a fonte de radiação é localizada fora do corpo do paciente. Um aparelho chamado acelerador linear é utilizado para direcionar feixes de radiação de alta energia para a área do corpo que precisa ser tratada. Os feixes de radiação são direcionados para o tumor a partir de diferentes ângulos, isso permite que a radiação seja entregue com precisão ao tumor, enquanto se minimiza a exposição de tecidos saudáveis circundantes, já na braquiterapia, envolve a colocação de fontes de radiação diretamente no tumor ou próximo a ele, dentro ou perto do corpo do paciente. Essas fontes podem ser permanentes ou temporárias. Na braquiterapia de baixa taxa de dose, são utilizados implantes permanentes, como sementes radioativas, que liberam radiação gradualmente ao longo do tempo. Já na braquiterapia de alta taxa de dose, a fonte de radiação é temporária e é inserida

por um curto período de tempo, geralmente alguns minutos, diretamente no tumor (INCA, 2023; NCI, 2017).

1.2.3 Outros tratamentos

Outras terapias para o tratamento do câncer incluem: Imunoterapia, que envolve o estímulo do sistema imunológico do paciente para reconhecer e combater as células cancerígenas, essa terapia pode envolver o uso de anticorpos monoclonais, que são proteínas produzidas em laboratório que se ligam a proteínas específicas encontradas nas células cancerígenas, marcando-as para destruição pelo sistema imunológico (ROSENBERG et al., 2019; ZENG et al., 2021). Também pode incluir a terapia com células T, na qual as células T do próprio paciente são modificadas em laboratório para aumentar sua capacidade de reconhecer e atacar as células cancerígenas (AGOSTINIS et al., 2011; BARISIC et al., 2015; TERRANOVA-BARBERIO et al., 2020). Também é importante destacar o tratamento por terapia fotodinâmica ela envolve a administração de um agente fotossensibilizador no paciente, seguido pela ativação dessa substância por meio de uma fonte de luz especial (AGOSTINIS, BERG et al., 2011; DE LIMA et al., 2017). Essa ativação resulta na produção de oxigênio reativo, que danifica as células cancerígenas, levando à sua destruição, como é o caso do padeliporfin (Tookad®, **Figura 4**) primeiro fármaco a base de Pd(II) aprovado pela União Europeia usado no tratamento de câncer localizado no trato urotelial superior por terapia fotodinâmica (LEBDAI et al., 2017; HAMBLIN, 2020; OSUCHOWSKI et al., 2021).

Figura 4 – Estrutura do padeliporfin Tookad®.



Fonte: LEBDAI et al., 2017.

1.2.4 Quimioterapia

A quimioterapia é o tratamento que se baseia no uso de fármacos para combater o crescimento de células cancerosas, seja através da sua destruição direta ou da inibição da sua capacidade de se dividir (ALLEN, 2002). Os quimioterápicos podem ser administrados de diferentes formas, como por via oral, por meio de injeções, infusões intravenosas ou até mesmo aplicada diretamente sobre a pele, dependendo do tipo e estágio do câncer (INCA, 2022).

Como parte da quimioterapia do câncer destaca-se os metalofármacos de platina como uma grande classe de compostos. Desde a descoberta da cisplatina, complexo *cis*-diaminodicloroPt(II) (CDDP) há uma extensa pesquisa voltada para o desenvolvimento de fármacos que possivelmente possuem a capacidade de combater especificamente a proliferação de tecido maligno. Esses avanços científicos e clínicos têm sido fundamentais para melhorar a cura e/ou aumentar a expectativa de vida de pacientes com câncer, no entanto, a quimioterapia apresenta algumas desvantagens significativas. Uma delas é a falta de seletividade dos medicamentos quimioterápicos, ou seja, sua capacidade limitada de distinguir células cancerosas de células saudáveis. Isso resulta em efeitos colaterais indesejáveis, uma vez que as células saudáveis também podem ser afetadas pela ação dos medicamentos (CERAMELLA et al., 2020;)

Os efeitos colaterais mais comuns dos fármacos de platina incluem náuseas, queda de cabelo, fadiga, danos ao sistema imunológico e distúrbios gastrointestinais. Além disso, a seletividade dos fármacos quimioterápicos é uma questão complexa (INCA, 2023). As células cancerosas são altamente heterogêneas e podem apresentar diferenças genéticas e moleculares entre si, dificultando a identificação de alvos terapêuticos específicos. Isso significa que a ação dos medicamentos quimioterápicos pode variar de paciente para paciente, e nem todos os tipos de câncer respondem igualmente bem à quimioterapia. Apesar dessas limitações, a quimioterapia continua a desempenhar um papel fundamental no tratamento do câncer, seja como tratamento único ou em combinação com outras modalidades terapêuticas, como a cirurgia e a radioterapia. A pesquisa contínua, buscar desenvolver novos fármacos quimioterápicos mais seletivos e eficazes, bem como estratégias para minimizar os efeitos colaterais e aumentar a eficácia do tratamento (CHABNER and ROBERTS, 2005).

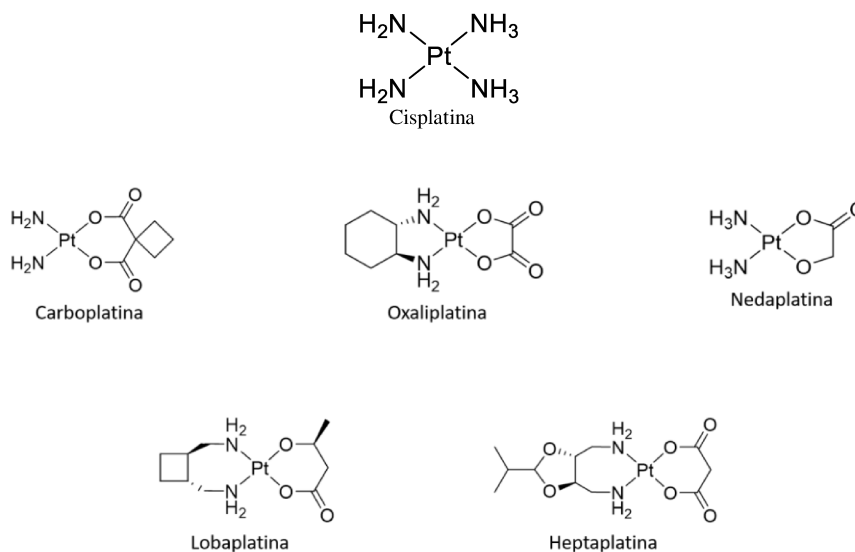
1.2.5 Metalofármacos como agentes anticancerígenos

A cisplatina (CDDP, **Figura 5**) foi sintetizada pela primeira vez em 1844 por Michel Peyrone, e sua estrutura elucidada por Alfred Werner em 1893, mas somente na década de 1960 Barnet Rosenberg em estudos utilizando um eletrodo de platina em meio de cultura rico em sais

de amônio levou a formação de complexos, sendo eles a cisplatina que apresentava atividade biológica e a transplatina isômero da CDDP mostrava-se inerte (KARTALOU and ESSIGMANN, 2001; ROSENBERG; VAN CAMP; KRIGAS, 1965; ROSENBERG; VANCAMP, 1970). Em 1978 a CDDP foi aprovada pela FDA como o primeiro fármaco de platina com atividade antineoplásica (DASARI and TCHOUNWOU, 2014). Atualmente, seu uso é aceito em combinação com outros fármacos para tratar câncer de bexiga e colo do útero, especialmente em casos em que a cirurgia ou a radioterapia não são opções viáveis. Além disso, a cisplatina desempenha um papel crucial no tratamento de câncer de pulmão e ovário, especialmente em estágios avançados ou quando há grande chance de metástase (GRAHAM et al., 2004; FREZZA et al., 2010).

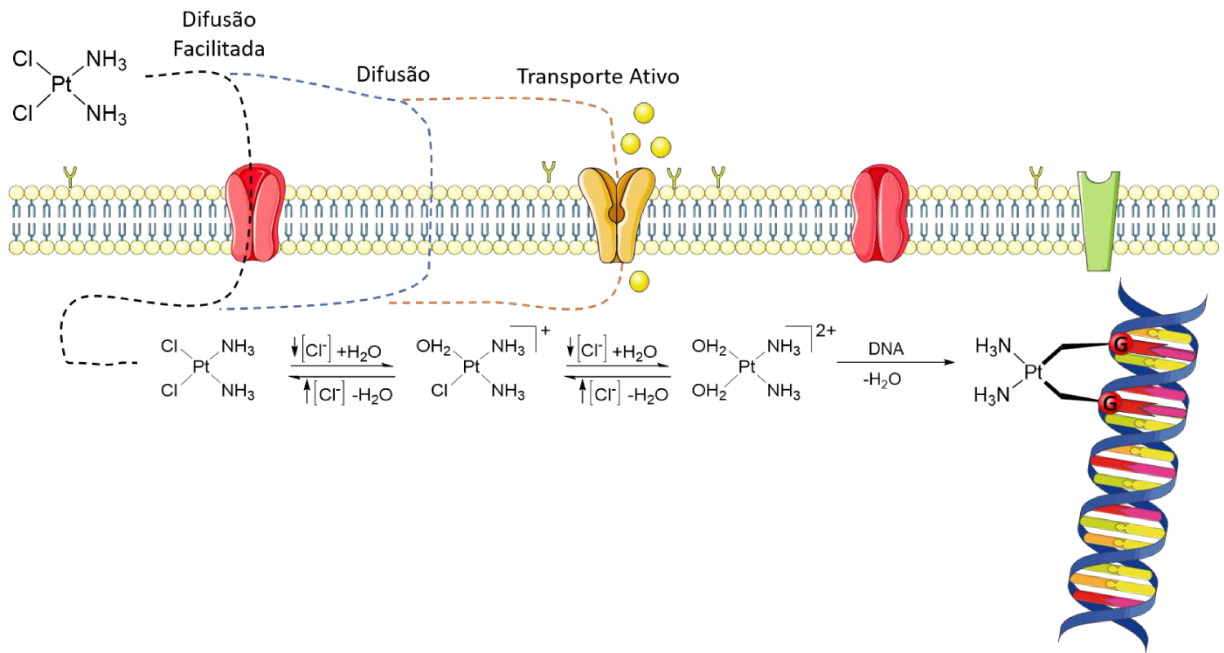
No entanto, a cisplatina também pode causar efeitos colaterais significativos, como náuseas, vômitos, supressão da medula óssea e danos renais (MADHULAXMI et al., 2017). Como resultado, pesquisadores têm explorado o desenvolvimento de novos agentes de platina e modificações na administração da cisplatina para reduzir os efeitos colaterais e melhorar sua eficácia. Apesar dos desafios e limitações, a cisplatina representou um marco importante na história do tratamento do câncer, abrindo caminho para o desenvolvimento de outros metalofármacos com menor potencial de efeitos colaterais no organismo (CEPEDA et al., 2007). Desde a descobertas dos efeitos antineoplásicos promissores da CDDP, aumentou-se o interesse pelo design de novos metalofármacos de platina e de outros metais como paládio. Estes compostos vêm desde então sendo desenvolvidos e estudados como potenciais agentes antineoplásicos. Entretanto poucos deles tenham sido aprovados para o tratamento do câncer. É importante ressaltar a aprovação de dois compostos pela FDA contendo a estrutura semelhante ao CDDP, sendo a carboplatina aprovada em 1989, oxaliplatina aprovada em 2002 (**Figura 5**) (GRAHAM et al., 2004; KELLAND, 2007). Outros metalofármacos de platina são usados para tratar o câncer como a nedaplatina, a lobaplatina e a heptaplatina (**Figura 5**), cuja comercialização é restrita ao Japão, China e Coréia, respectivamente (WHEATE et al., 2010).

Figura 5 – Cisplatina e outros complexos de Pt(II) registrados para uso clínico.

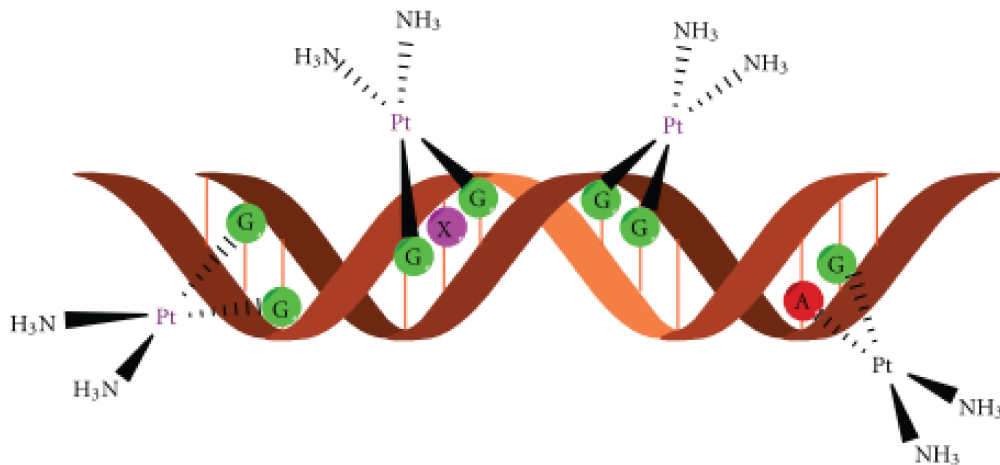


Fonte: GRAHAM et al., 2004; KELLAND, 2007; WHEATE et al., 2010.

Um dos mecanismos de ação reconhecidos da CDDP (**Figura 6**) envolve o seu transporte para o interior da célula cancerígena por meio de transportadores específicos presentes na membrana celular. Dentro da célula, a cisplatina sofre modificações químicas para se tornar ativa (NEVES and VARGAS, 2011). Os cloretos são substituídos por moléculas de água, gerando íons de aqua-cisplatina. Essa reação é favorecida pela baixa concentração de íons cloreto no meio intracelular. Os íons de aqua-cisplatina podem se ligar covalentemente ao DNA nuclear da célula. A platina forma ligações covalentes com os sítios dos ácidos nucleicos de adenina e guanina no DNA, formando adutos de platina-DNA. Além do mais, a cisplatina pode interagir com duas moléculas de DNA adjacentes, formando ligações cruzadas entre elas. As ligações cruzadas ocorrem preferencialmente entre duas moléculas de guanina em cadeias de DNA opostas, interrompendo a estrutura helicoidal normal do DNA, causando interferência nos processos de replicação e transcrição do DNA. As formas de ligação da cisplatina com o DNA são mostradas na **Figura 7**. O resultado desta interação é a distorção na estrutura do DNA, impedindo a sua correta função biológica (COSTA et al., 2003; COSTA et al., 2004; LUCAS et al., 2009). Os danos no DNA ativam vias de sinalização que desencadeiam respostas celulares, como a parada do ciclo celular nos estágios G1 e G2 e induz a ativação de vias de sinalização intracelular que levam à apoptose (MURRAY, 1994; GÓMEZ-RUIZ et al., 2012).

Figura 6 – Mecanismo de ação da cisplatina.

Fonte: NEVES and VARGAS, 2011; ZHANG et al., 2021.

Figura 7 – Tipos de ligação da cisplatina ao DNA.

Fonte: GÓMEZ-RUIZ et al., 2012.

1.3 Complexos de Paládio e Platina: propriedades químicas e atividade antitumoral

Os íons metálicos Pd(II) e Pt(II) apresentam várias semelhanças, como por exemplo a mesma configuração eletrônica d^8 , o que significa que eles têm oito elétrons d disponíveis em sua camada de valência. Essa configuração eletrônica permite que ambos os íons formem complexos estáveis com ligantes doadores de elétrons. Estes íons metálicos formam complexos

com geometria quadrada e segundo a definição de Pearson, tanto o Pd(II) quanto o Pt(II) são considerados ácidos macios de Lewis. Isso se deve ao fato de que esses íons metálicos são grandes e possuem elétrons prontamente disponíveis para formar ligações π aceptoras com ligantes doadores como os íons Cl^- , Br^- , OH^- , O_2^- e H_2O (MIESSLER; FISCHER; TARR, 2014). Apesar de apresentarem tais semelhanças, em termos reacionais, o paládio possui maior labilidade quando comparado com a Pt(II). Complexos de Pt(II) são cineticamente mais estáveis que complexos análogos de Pd(II) que apresentam trocas de ligantes da ordem de 10^4 - 10^5 vezes mais rápida que complexos de Pt(II) (JONES and THORNBACK, 2007; ATKINS et al., 2010; BUGARČIĆ et al., 2015; MEDICI et al., 2015).

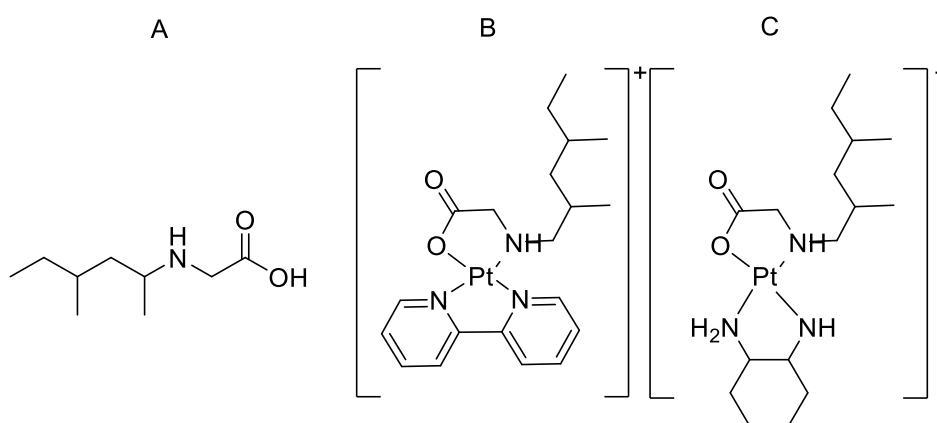
Devido a rápida velocidade de troca, a interação dos complexos de Pd(II) com proteínas impedem que fármacos de paládio alcancem o alvo biológico. Estudos com complexos paládio *in vivo* demonstram que o complexo pode sofrer a troca de ligantes quando estão em meio biológico (TIMERBAEV et al., 2006; SHOUKRY and VAN ELDIK, 2023). Outro fator é o impedimento por proteínas formadas por aminoácidos que contem grupos sulfidrilas em sua estrutura, como a cisteína, que interagem com o Pd(II) pelo íon tiocianato impedindo-o de interagir com o DNA. Desta forma, é desejado que um metalofármacos de paládio seja suficientemente estável para manter sua integridade estrutural. Isso demonstra que é necessário o design de complexos de Pd(II) mais estáveis para que mantenham sua estrutura no meio biológico (JONES and THORNBACK, 2007).

Há décadas, os complexos de paládio têm sido alvo de intensa investigação, revelando uma ampla gama de aplicações em diversas áreas. Entre essas aplicações, destacam-se a catálise homogênea, química supramolecular, ciência de materiais e até mesmo a utilização medicinal como agente antitumoral (OLIVEIRA et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2020; CHERNYSHEV and ANANIKOV, 2022; POOLE III et al., 2022). Além disso, os testes toxicológicos com compostos de paládio têm apresentado resultados promissores, mostrando até 10 vezes menos toxicidade do que compostos à base de platina (BUGARČIĆ, BOGOJESKI et al., 2015).

Compostos de Pd(II) com ligantes aromáticos contendo *N*-doador e *N,N*-doadores, como derivados de piridina, quinolina, pirazol e 1,10-fenantrolina, e ligantes quelantes como derivados de tiossemicarbazidas, benzilaminas, ditiocarbamatos, mostraram características antitumorais muito promissoras. Complexos derivados de tiossemicarbazonas e Pd(II) apresentaram resultados interessantes contra linhagens celular tumoral de ovário resistente à cisplatina, resultados que justificam o uso do paládio como metal alternativo (SENG and TIEKINK, 2013; ZHANG et al., 2020).

Os compostos derivados da platina também são bons candidatos na busca por novos agentes antitumorais. Um trabalho recente (2023) investigou a atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo* de dois complexos de platina contendo o ligante 1,3-dimetil pentil glicina (DMPG, estrutura A) e os coligantes bipyridina (estrutura B, **Figura 8**) e dach (estrutura C, **Figura 8**) contra células de câncer de mama. Ambos os complexos apresentaram valores de IC₅₀ promissores, sendo o complexo com o derivado de dach o mais ativo. Os experimentos de citometria de fluxo indicaram que ambos os complexos causam a morte celular por meio do processo de apoptose. Interessantemente, os resultados *in vivo*, experimento realizado em modelo de camundongos BALB/c reafirmaram a análise obtida *in vitro* mostrando a atividade anticâncer dos compostos. No geral, o composto C foi o candidato mais promissor do estudo (BAZSEFIDPAR et al., 2023).

Figura 8 – Estrutura química dos compostos a) 1,3-dimetilpentil glicina (13DMPG) b) [Pt(bpy)(13DMPG)]NO₃ e c) [Pt(dach)(13DMPG)]NO₃.



Fonte: Adaptado de BAZSEFIDPAR et al., 2023.

Logo, nota-se que complexos contendo ambos os íons metálicos Pd(II) e Pt(II) são uma alternativa atraente devido às suas propriedades antitumorais e promissores como agentes anticâncer. Na busca em proporcionar uma maior estabilidade para o centro de paládio, complexos contendo ligantes com átomos doadores como *N* e *O* se mostram interessantes. Uma introdução a classe de ligantes de interesse neste trabalho, sua química e revisão bibliográfica estão descritos no próximo tópico.

1.4 Sistema ligante de interesse

As propriedades dos complexos são em grande parte dependentes da classe de ligante utilizada. Nesta abordagem é possível se usar ligantes biologicamente ativos nos quais os centros metálicos possam operar como carreadores da espécie ativa, ou ligantes não ativos que podem fornecer estabilidade para o centro metálico. A complexação por si só pode ser uma estratégia interessante para fornecer a atividade biológica, visto que os complexos de metais de transição podem atuar por mecanismos de ação alternativos devido à sua alta versatilidade química que inclui variação do estado de oxidação, alteração da geometria, geração de espécies reativas de oxigênio e interagir com macroproteínas essenciais para o funcionamento das células.

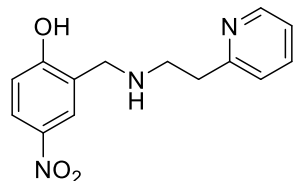
O interesse pela química dos ligantes derivados de piridina e de seus complexos metálicos é devido as suas propriedades farmacológicas atraentes, que podem ser encontradas em vários estudos na literatura (TYLIŃSKA et al., 2021; ABDOLMALEKI et al., 2023). A presença do anel piridínico na estrutura do ligante comumente potencializa o poder quelante devido ao seu forte caráter básico em decorrência do par de elétrons livres no nitrogênio, gerando complexos estáveis. Adicionalmente, a presença do grupamento nitrofenol em ligantes, além de ser um sítio de coordenação, têm apresentado resultados de atividade anticâncer interessantes (BUZUN et al., 2021). Desta forma, ligantes *N,N,O*-doadores derivados de fenol, nitrofenol, aminas, piridina vem sendo estudado na literatura e são de grande interesse.

Em 2011, foi publicado um trabalho sobre síntese, caracterização de complexos octaédricos de Co(III) com os ligantes 1-4 (**Figura 8**). Neste artigo, os complexos sintetizados com estequiometria 1:2 (metal:ligante) foram caracterizados por análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho, difração de raios X e eletroquímica. Os compostos de cobalto relatados são catiônicos, apresentando o perclorato como contra íon. Observou-se que as substituições do grupo na posição para do fenol (estruturas 1 e 2) e da imina no lugar da amina (3 e 4) promoveram alterações no potencial redox dos complexos. Os complexos e ligantes tiveram sua atividade antitumoral avaliada frente a linhagem celular B16F10 (melanoma murino). Os ligantes livres não apresentaram atividade citotóxica (todos apresentaram $IC_{50} > 125 \mu M$), porém a coordenação ao centro de Co(III) resultou em uma melhora razoável da atividade antitumoral, sendo que o complexo mais ativo apresentou IC_{50} de aproximadamente $60 \mu M$ (complexo contendo o ligante que corresponde a estrutura 1, **Figura 9**).

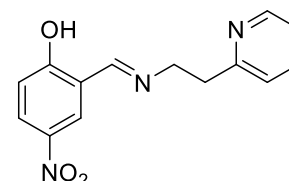
Estudos com ligantes *N,N,O* com ênfase nos efeitos citotóxicos vêm sendo reportados (ADAMS et al., 1996; KAWADE et al., 2011). Por exemplo, um complexo de Cu(II) com ligante derivado de nitrofenol e piridina foi preparado e caracterizado. Ensaio de citotoxicidade *in vitro* em linhagens celulares de carcinoma cervical (HeLa), carcinoma ovariano humano (PA1) e em células de rim de embrião humano (HEK 293) foram realizados. Os resultados mostraram atividade antiproliferativas relevantes para as linhagens celulares HeLa e PA1 e baixa toxicidade para células saudáveis (DAS et al., 2022). Ainda neste trabalho, o complexo foi submetido a ensaios de com DNA e HSA via intensidade da fluorescência com brometo de etídio e os resultados mostraram que o complexo é capaz de interagir com ambas as biomoléculas.

Em 2007, Mishra e Mukherjee relataram a síntese, caracterização estrutural de quatro complexos de rutênio(II) semi-sanduiche com o ligante 2-(metil(2-(iridina-2 il)etil)amino)-4-nitrofenol (**Figura 10**) e derivados análogos (compostos 5 e 6 da **Figura 9**) com foco na estabilização de espécies reativas de oxigênio (MISHRA and MUKHERJEE, 2007). Neste trabalho a atividade biológica dos complexos não foi investigada.

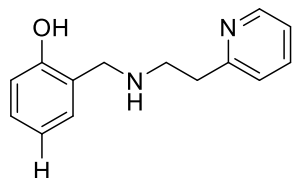
Figura 9 – Ligantes *N,N,O*-doadores análogos reportados na literatura.



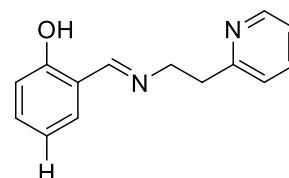
[(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)(2-(pyridil-2-yl)ethyl)amine] (**1**)
Souza et al., 2011



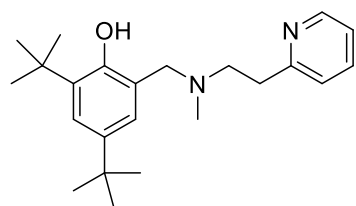
[(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)(2-(pyridil-2-yl)ethyl)imine] (**2**)
Souza et al., 2011



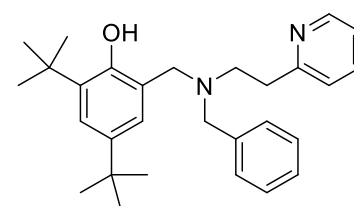
[(2-hydroxybenzyl)(2-(pyridil-2-yl)ethyl)amine] (**3**)
Souza et al., 2011



[(2-hydroxybenzyl)(2-(pyridil-2-yl)ethyl)imine] (**4**)
Souza et al., 2011



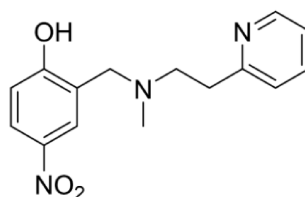
2,4-Di-tert-butyl-6-{[(2-(pyridin-2-yl)ethyl)-methylamino]methyl}-phenol (**5**)
Mishra e Mukherjee, 2007



2,4-Di-tert-butyl-6-{[2-((pyridin-2-yl)benzylamino)methyl]-phenol} (**6**)
Mishra e Mukherjee, 2007

Fonte: Adaptado de MISHRA and MUKHERJEE, 2007 and SOUZA et al., 2011.

Figura 10 – Ligante HL1 2-(metil(2-(piridina-2-il)etil)amino)-4-nitrofenol utilizado como agente quelante neste trabalho.



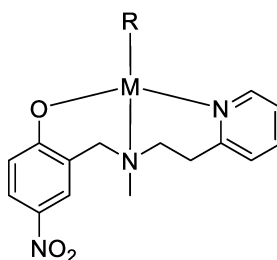
Fonte: MISHRA and MUKHERJEE, 2007.

Diante do exposto, baseado na versatilidade química e estudos biológicos reportados, o uso do ligante *N,N,O* derivado de nitrofenol e piridina é prontamente justificado. Nota-se ainda que complexos de paládio e platina com esse tipo de ligante, bem como a atividade biológica voltada para agentes anticâncer, é um estudo pioneiro.

A Química Inorgânica medicinal é uma das áreas mais produtivas na busca por novos metalofármacos com maior seletividade com fins terapêuticos para o combate ao câncer, fato justificado pelo grande número de artigos científicos publicados em revistas de alto impacto com este foco (NDAGI et al., 2017; HUSSAIN et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2020). Desta forma, como os ligantes tridentados *N,N,O* são de grande interesse por formarem sistemas quelantes estáveis, neste trabalho estudou-se a química de coordenação envolvendo o sistema ligante 2-(metil(2-(piridina-2-il)etil)amino)-4-nitrofenol com os íons metálicos Pd(II) e Pt(II). De forma geral, quatro complexos inéditos foram preparados sendo dois de paládio e dois de platina com o quarto sítio de coordenação ocupado por ligantes cloreto ou tiocianato, visando verificar a influência do centro metálico na atividade antiproliferativa, assim como as consequências da variação do grupo abandonador. A estrutura geral dos complexos está mostrada na **Figura 11**.

Figura 11 – Estrutura química geral dos complexos estudados neste trabalho.

M = Pd(II), Pt(II), R = Cl⁻, SCN⁻



Fonte: Dados da pesquisa.

2 OBJETIVOS

Este projeto tem como objetivo geral a síntese e caracterização de novos complexos de Pt(II) e Pd(II) com o ligante *N,N,O*-doadores do composto 2-(metil(2-(piridin-2-il)etil)amino)-4-nitrofenol para posteriormente avaliar sua aplicação como agentes antineoplásicos. Os objetivos específicos são:

1. Sintetizar complexos de Pd(II) e Pt(II) contendo o ligante 2-(metil(2-(piridin-2-il)etil)amino)-4-nitrofenol;
2. Caracterizar todos os compostos preparados por vários métodos, como ponto de fusão, análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho e do UV-visível, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas e difração de raios X em monocristal quando possível;
3. Realizar o teste de estabilidade para analisar se o complexo sofre hidrólise ou substituição em solução frente às seguintes matrizes: PBS; água; glutatona; RPMI; FPM; albumina de soro bovino; albumina de soro humano; FCS
4. Avaliar a atividade antitumoral *in vitro* (IC_{50}) dos compostos frente às linhagens de células tumorais A2780, A2780Cis, A549 e MRC-5;
5. Determinar a citotoxicidade (IC_{50}) dos compostos sobre a proliferação de células não cancerígenas.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

A descrição das técnicas usadas deve ser precisa e clara permitindo ao leitor a compreensão do trabalho, e tornar possível que outros pesquisadores repitam na íntegra o mesmo método.

3.1 Materiais

Neste estudo, os solventes foram utilizados sem tratamento prévio, sendo todos obtidos por meio comercial (Aldrich). O ligante foi sintetizado utilizando carbonato de potássio anidro e acetonitrila anidra, sendo posteriormente adicionado 2 2-clorometil-4-nitrofenol e 2-(2-metilaminoetil)piridina, novamente obtidas de maneira comercial.

3.2 Instrumentos

Os instrumentos do estudo subdividem-se em espectroscopia vibracional da região do infravermelho; espectroscopia de ressonância magnética nuclear; análise elementar; espectroscopia de massas; difração de raios X em monocristal; ensaio de viabilidade celular, descritos a seguir.

3.2.1 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Os espectros foram adquiridos por meio de um espectrofotômetro do tipo Perkin Elmer modelo FT-IR Frontier Single Range – MIR, na região de 4000 a 220 cm^{-1} . As medidas foram realizadas com auxílio do acessório (ATR) com cristal de diamante, com amostras em estado sólido.

3.2.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro Bruker modelo Ascend 400 (400 MHz) do Laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ-UFU). As amostras foram dissolvidas em solventes deuterados (DMSO- d_6) (Aldrich) e os picos residuais do solvente foram utilizados como padrões internos.

3.2.3 Análise elementar

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram analisados no Laboratório Multiusuário do Instituto de Química – UFU –, utilizando o equipamento da Perkin-Elmer, modelo 2400 (série II) CHNS/O Elemental Analyser.

3.2.4 Espectroscopia de absorção molecular na região do UV-Vis

Os espectros de absorção molecular na região do UV-Vis foram obtidos nos espectrofotômetros Shimadzu modelo UV-2501 BC e Thermo Scientific modelo EVELUTION 201. Na leitura dos ensaios foram utilizadas cubetas de quartzo no formato retangular com caminho óptico de 1,000 cm.

3.2.5 Espectrometria de massas

Os espectros de massas obtido em um HPLC-ESI-QTOF-MS (Liquid chromatography-electrospray ionization-quadrupole time-of-flight-mass spectrometry) foram realizados em

colaboração com o professor Dr. Pedro Paulo Corbi do IQ/UNICAMP (LIEM), utilizando-se o equipamento Orbi-trap Thermo Q-Exactive, sem coluna, com vazão de 200 uL min^{-1} de acetonitrila e água em proporção 1/1 (volume) com 0,1% de ácido fórmico, também em 1/1 (volume). A resolução utilizada foi de 70 103, com polaridade positiva e m/z de 100 a 1000. Foi feita uma injeção de 20 uL, e o tempo de análise foi de 2 minutos.

3.2.6 Difração de raios X

A medida de difração de raios X foi realizada em colaboração com o professor Dr. Javier Ellena do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo. O cristal foi mantido a $T = 100 \text{ K}$ constante durante a coleta de dados. A estrutura foi resolvida com o programa de solução de estrutura ShelXT 2018/2, utilizando o método de solução *Intrinsic Phasing* e usando Olex2. como interface gráfica. O modelo foi refinado com a versão 2019/2 do ShelXL 2019/2, utilizando a minimização de mínimos quadrados. O equipamento utilizado foi o difratômetro XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix.

3.2.7 Testes de estabilidade

A estabilidade dos complexos foi estudada ao longo de 24 h usando a técnica de espectroscopia UV-visível em matrizes biológicas: a) PBS, b) água, c) glutationa (GSH) concentração 1 mM, d) RPMI-1640, e) RPMI-1640 totalmente preparado que inclui a adição de 5% v/v de soro fetal bovino e 2,5% v/v de antibióticos (FPM – “*fully prepared medium*”), e f) albumina de soro bovino concentração 1 mg mL^{-1}) soro fetal bovino (FCS – *fetal calf serum*) e h) HSA (albumina do soro humano) concentração 1 mg mL^{-1} . As soluções estoques de DMSO dos complexos testados foram preparadas e posteriormente diluídas nas referidas matrizes. Os complexos foram adicionados a uma placa de 96 poços (200 uL cada poço) cada com concentrações finais de $100 \text{ }\mu\text{M}$ a 2% de DMSO. Os espectros UV-Vis foram obtidos imediatamente após a preparação de soluções e após 24 h entre 250 e 850 nm usando varreduras de feixe único com correção de fundo. Entre esses dois pontos de tempo de medição, as amostras foram mantidas em placas de 96 poços seladas a 310,15 K. As medidas foram feitas em triplicatas.

3.2.8 Ensaio de viabilidade celular

Os estudos preliminares de atividade citotóxica foram realizados para os complexos **1** e **2** em colaboração com o Prof. Dr. Fillipe Vieira Rocha do Instituto de Química da Universidade Federal de São Carlos através do uso do reagente MTT [3-(4,5-dimetiltiozol-2-brometo de il)-2,5-difeniltetrazólio] (MTT). Os ensaios de citotoxicidade foram realizados utilizando as seguintes linhagens celulares humanas: A2780 (tumoral de ovário), A549 (tumoral de pulmão) e MRC5 (não tumoral de pulmão de origem fetal). A linhagem celular A2780 foi cultivada em meio RPMI-1640 e as demais linhagens em meio DMEM, ambos meios de cultura foram suplementados com 10% (v/v) de FBS (soro fetal bovino). O cultivo foi realizado dentro de garrafas de plástico armazenadas em estufa a 37 °C com atmosfera de 5% de CO₂.

A contagem das células foi realizada utilizando o contador automático TC20 (Bio Rad) com auxílio do corante Azul de Tripano. Após a contagem da suspensão, foram adicionadas às placas de 96 poços alíquotas com 150 µL, contendo $1,5 \times 10^4$ células. As placas foram mantidas por 24 horas na estufa e, em seguida, foi adicionado a cada poço 0,75 µL de uma solução de DMSO contendo os compostos de interesse. As concentrações finais dos compostos nos poços foram de 1,56; 3,13; 6,25; 12,50; 25,00; 50,00; 100,00; 200; 400 µmol L⁻¹. Em seguida, as placas foram incubadas novamente na estufa por mais 48 horas com atmosfera de 5% de CO₂. Após a incubação das microplacas, foi adicionada a cada poço 50 µL de uma solução de MTT (3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)2,5-Difenil Brometo de Tetrazolio) (1 mg mL⁻¹) e incubada novamente na estufa por 4 horas. Por fim, retirou-se a solução de cada poço e adicionou-se 100 µL de Álcool Isopropílico com 10% de DMSO; em seguida, foram realizadas as medidas de absorvância em cada poço com o leitor de microplacas híbrido da BioTek modelo EPOCH. Os dados obtidos foram tratados utilizando Excel 360 e GraphPadPrism 8.0.2.

Ensaio citotóxicos adicionais dos quatro complexos frente células A2780 de carcinoma do ovário humano foram realizados na Universidade de Birmingham utilizando o mesmo método. As células foram obtidas da *European Collection of Cell Cultures* (ECACC). A linhagem celular foi cultivada em meio de *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI-1640) suplementado com 10% de soro fetal de vitelo, 1% de glutamina 2 mM e penicilina / estreptomicina a 1%. Elas foram cultivadas como monocamadas aderentes a 310 K numa atmosfera umidificada com CO₂ a 5% e passadas a aproximadamente 70-80% de confluência.

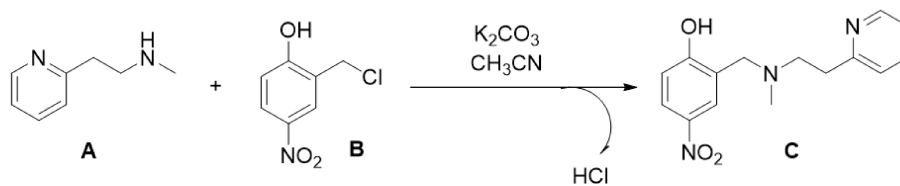
A emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES) foi utilizada para quantificar o metal contido nas amostras celulares foram realizadas em um PerkinElmer Optima

5300 DV. A água (18,2 MΩ·cm) utilizada para análise foi duplamente desionizada (DDW) utilizando um sistema de purificação de água Millipore Milli-Q e um deionizador de água USF Elga UHQ. O ácido nítrico ultra-puro (72% v / v) foi destilado antes da utilização. Os padrões de ICP para platina (1001 ± 2 µg / ml, Fluka) e paládio (1015 µg / mL, Aldrich) foram diluídos com HNO₃ em DDW a 3,6% v / v para preparar novos calibradores a concentrações de 50-700 ppb, com adição padrão de cloreto de sódio (TraceSELECT) para corresponder ao teor de sal contido nas amostras.

4 METODOLOGIA Preparação do agente quelante

O ligante 2-(metil(2-(piridin-2-il)etil)amino)-4-nitrofenol (**Figura 12**) foi sintetizado utilizando 1,35 g (9,76 mmol) de carbonato de potássio anidro e 15 ml (287 mmol) de acetonitrila anidra em um balão de fundo redondo contendo uma barra magnética, o mesmo foi selado com septo de borracha e a suspensão ficou sob agitação em atmosfera inerte e banho de gelo por 5 minutos. Logo após foram adicionados à suspensão 0,90 ml (6,5 mmol) de N-metil-2-(piridin-2-il)etanamina, o balão foi selado com septo de borracha e mantido em agitação em atmosfera inerte e banho de gelo. Com uma seringa, 1,30 g (6,9 mmol) de 2-clorometil-4-nitrofenol foi adicionada gota a gota, durante 0,5 horas à suspensão. A reação foi mantida sob agitação e atmosfera inerte por 48 horas. A suspensão foi filtrada sob pressão reduzida e o óleo obtido é redissolvido em 30 mL de acetato de etila. Realizaram-se duas extrações utilizando uma solução aquosa de cloreto de sódio, seguidas pela separação da fase orgânica. A fase salina passou por uma lavagem com 25 mL de acetato de etila. Posteriormente, as fases orgânicas foram combinadas, e sulfato de sódio anidro foi adicionado para realizar a secagem. Diclorometano foi adicionado ao óleo até total solubilização e foi removido sob pressão reduzida em um dessecador. O óleo obtido apresenta uma coloração vermelho-alaranjado de alta viscosidade.

Figura 12 – Esquema reacional da síntese do ligante HL1.



A = *N*-metil-2-(piridin-2-il)etanamina

B = 2-clorometil-4-nitrofenol

C = 2-(metil(2-(piridin-2-il)etil)amino)-4-nitrofenol

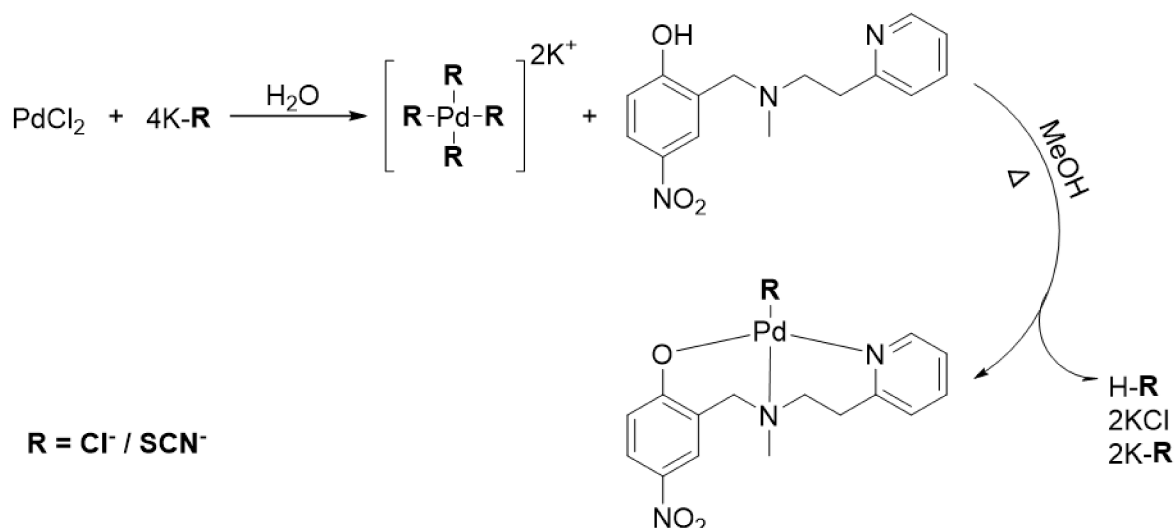
Fonte: Dados da pesquisa.

HL1: Cor: Vermelho-alaranjado; Rendimento: 78%; $IV(\nu_{\max}/\text{cm}^{-1})$: 3388 $\nu(\text{OH})$; 1617, 1584 $\nu(\text{C}=\text{C}) + \nu(\text{C}=\text{N})$; 1470 $\nu_{\text{as}}(\text{N}-\text{O})$; 1340 $\nu_{\text{s}}(\text{N}-\text{O})$; 1280 $\nu(\text{C}-\text{N})$; 1087 $\nu(\text{C}-\text{O})$; 752 $\nu(\text{N}-\text{O})$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (d; $J = 4,9$ Hz; 1H - Ph); 8,07 (dd; $J = 2,9$ e 8,9 Hz; 1H - Ph); 7,92 (d; $J = 2,8$ Hz; 1H - Ph); 7,64 (td; $J = 1,8$ e 7,6 e 7,6 Hz; 1H); 7,18 (t; 7,9 Hz; 2H); 6,78 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 3,83 (s; 2H); 3,05 (m; 4H); 2,38 (s; 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 164,7 (C); 158,7 (C); 149,5 (CH); 139,9 (C); 136,7 (CH); 125,3 (CH); 124,6 (CH); 123,3 (CH); 121,7 (C); 121,7 (CH); 116,5 (CH); 60,7 (CH_2); 56,6 (CH_2); 41,0 (CH_2); 35,2 (CH_3). UV – Vis, solução de MeCN concentração: $1,81 \times 10^{-5}$ M [λ_{\max} (ϵ , $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 231 nm ($4,0 \times 10^4$), 325 nm ($4,8 \times 10^4$).

4.2 Síntese padrão dos complexos de Pd(II)

Os complexos do tipo $[\text{PdR}(\text{L}1)]$ ($\text{R} = \text{Cl}^- / \text{SCN}^-$) (**Figura 13**) foram preparados pela adição de 0,564 mmol de PdCl_2 e 1,13 mmol de KCl / 1,12 mmol de KSCN em 3 ml de água. A reação permaneceu em refluxo por dez minutos gerando os precursores tetracloropaladato(II) de potássio / tetra(tiocianato)paladato(II) de potássio *in situ*. Logo após, 0,564mmol de ligante dissolvido em 3 ml de metanol, foi adicionado ao balão gota a gota. Posteriormente, foram adicionados mais 3 ml de metanol e a mistura reacional foi mantida em refluxo a 65°C por 3h. O sólido laranja foi filtrado sob pressão reduzida em um filtro de placa sinterizada número 4, e posteriormente lavados sob pressão reduzida no aparato de filtração com 2 ml de água e em seguida 2 ml de n-Hexano, sendo seco em uma estufa à 45°C .

Figura 13 – Síntese padrão dos complexos de Pd(II).



Fonte: Dados da pesquisa.

[PdCl(L1)] (1): Cor: Laranja. Rendimento: 75%. Análise elementar calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{Pd}$ ($428,18 \text{ g mol}^{-1}$): C, 42,08; H, 3,77; N, 9,81%. Encontrado: C, 41,84; H, 3,86; N, 9,81%. IV($v_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1594, 1567 $v(\text{C}=\text{C}) + v(\text{C}=\text{N})$; 1477 $v_{\text{as}}(\text{N}-\text{O})$; 1294 $v_{\text{s}}(\text{N}-\text{O})$; 1226 $v(\text{C}-\text{N})$; 1093 $v(\text{C}-\text{O})$; 667 $v(\text{N}-\text{O})$, 315 $v(\text{Pd}-\text{Cl})$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,86 (d; $J = 5,3 \text{ Hz}$; 1H - Ph); 8,01 (m; 2H - Ph); 7,90 (dd; $J = 3,0$ e $9,0 \text{ Hz}$; 1H - Ph); 7,58 (d; $J = 6,1 \text{ Hz}$; 1H); 7,40 (ddd; $J = 1,6$ e $5,6$ e $7,6 \text{ Hz}$; 1H); 6,67 (d; $J = 9,1 \text{ Hz}$; 1H); 4,94 (d; $J = 14,1 \text{ Hz}$; 1H); 3,97 (m; 1H); 3,36 (d; $J = 5,5 \text{ Hz}$; 1H); 3,29 (s; 1H); 2,86 (m; 1H); 2,54 (d; $J = 11,6 \text{ Hz}$; 1H); 2,36 (s; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170,5 (C); 160,4 (C); 155,3 (CH); 140,6 (CH); 135,2 (C); 127,6 (CH); 126,5 (CH); 125,2 (CH); 123,2 (CH); 122,1 (C); 118,9 (CH); 61,4 (CH_2); 59,3 (CH_2); 49,6 (CH_2); 36,6 (CH_3). UV – Vis, solução de MeCN concentração: $1,12 \times 10^{-5} \text{ M}$ [λ_{max} (ϵ , $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 230 nm ($13,7 \times 10^4$), 380 nm ($8,9 \times 10^4$). MS (ESI+): m/z para $[\text{PdC}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}+\text{H}]^+$: calculado: 427,9988 encontrado: 427,9986.

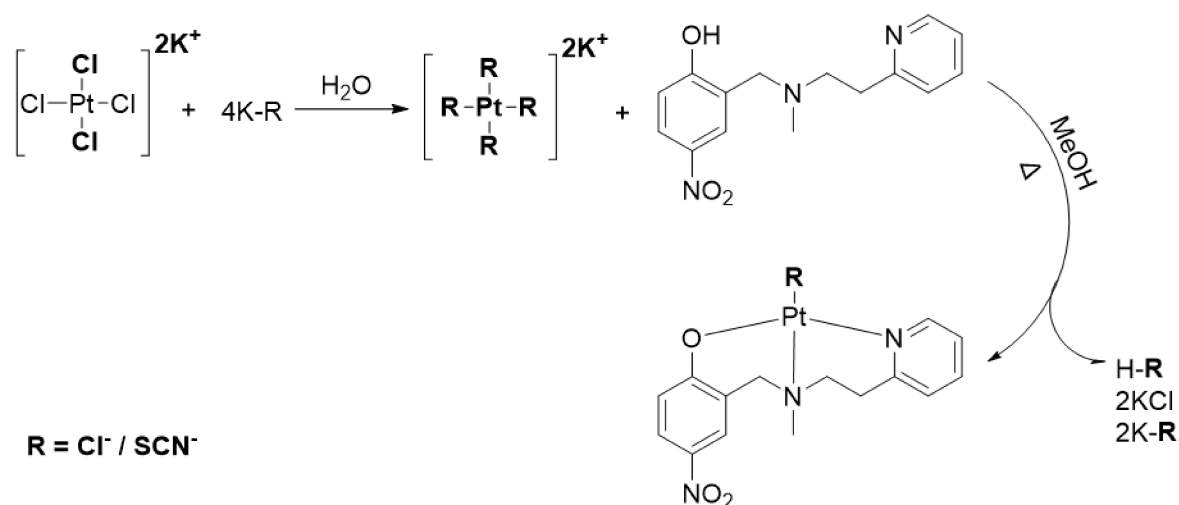
[PdSCN(L1)] (2): Cor: Laranja claro. Rendimento: 27%. Análise elementar calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{PdS}$ ($450,81 \text{ g mol}^{-1}$): C, 42,63; H, 3,58; N, 12,43%. Encontrado: C, 42,85; H, 3,76; N, 12,39%. IV($v_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2082 $v(\text{C}\equiv\text{N})$, 1598, 1568 $v(\text{C}=\text{C}) + v(\text{C}=\text{N})$; 1486 $v_{\text{as}}(\text{N}-\text{O})$; 1297 $v_{\text{s}}(\text{N}-\text{O})$; 1225 $v(\text{C}-\text{N})$; 1096 $v(\text{C}-\text{O})$; 670 $v(\text{N}-\text{O})$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,12 (d; $J = 4,9 \text{ Hz}$; 1H - Ph); 8,03 (dd; $J = 2,9$ e $9,1 \text{ Hz}$, 1H - Ph); 7,96 (d; $J = 2,9 \text{ Hz}$; 1H - Ph); 7,85 (m; 2H); 7,52 (s; 1H); 7,33 (m; 2H); 7,0 (d; $J = 9,0 \text{ Hz}$; 1H); 4,84 (d; $J = 13,2 \text{ Hz}$; 2H); 3,10 (d; $J = 13,5 \text{ Hz}$; 2H); 2,50 (s; 3H). UV – Vis, solução de MeCN concentração: $1,15 \times 10^{-5} \text{ M}$ [λ_{max} (ϵ ,

L mol⁻¹ cm⁻¹): 231 nm (10,0 x 10⁴), 372 nm (8,0 x 10⁴). MS (ESI+): *m/z* para [Pd(C₁₅H₁₆N₃O₃)(SCN)+H]⁺: calculado: 450,0067 encontrado: 450,0062.

4.3 Síntese padrão dos complexos de Pt(II)

O esquema de reação dos complexos do tipo [PtR(L1)] (R = Cl⁻ / SCN⁻) está mostrado na **Figura 14**. Os complexos foram obtidos a partir de reações entre 0,1 mmol de tetracloroplatinato(II) de potássio e 0,4 mmol de KSCN em 3 ml de água. O meio reacional permaneceu em refluxo por dez minutos gerando o precursor tetra(tiocianato)platinato(II) de potássio *in situ*. Logo após, 0,1 mmol de ligante dissolvido em 3 ml de metanol, foi adicionado ao balão gota a gota. Posteriormente, foram adicionados mais 3 ml de metanol e a mistura reacional foi mantida em refluxo a 65°C por 72 h. O sólido verde-amarelado foi filtrado sob pressão reduzida em um filtro de placa sinterizada número 4, e posteriormente lavados sob pressão reduzida no aparato de filtração com 2 ml de água e em seguida 2 ml de n-Hexano, sendo seco em uma estufa à 45°C.

Figura 14 – Síntese padrão dos complexos de Pt(II).



Fonte: Dados da pesquisa.

[PtCl(L1)] (3): Cor: verde-amarelado. Rendimento: 34%. Análise elementar calculada para C₁₅H₁₆N₃ClO₃Pt (516,85 g mol⁻¹): C, 34,86%; H, 3,12%; N, 8,13%. Encontrado: C, 33,85; H, 3,24; N, 7,68%. IV(v_{max}/cm⁻¹): 1598, 1574 v(C=C) + v(C=N); 1476 v_{as}(N-O); 1299 v_s(N-O); 1228 v(C-N); 1094 v(C-O); 754 v(N-O); 436 v(Pt-Cl). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (dd; *J* = 6,0 Hz; 1H - Ph); 8,00 (m; 2H - Ph); 7,92 (m; 1H - Ph); 7,54 (d; *J* = 6,9 Hz; 1H); 7,37

(m; 1H); 6,71 (d; $J = 9,2$ Hz; 1H); 5,20 (d; $J = 14,4$ Hz; 1H); 3,69 (m; 2H); 3,20 (m; 1H); 3,29 (s; 1H); 2,86 (dd; $J = 3,6$ e $13,2$ Hz; 1H); 2,70 (t; $J = 11,9$ e $11,9$ Hz; 1H); 2,60 (s; 3H). UV – Vis, solução de MeCN concentração: $1,01 \times 10^{-5}$ M [λ_{max} (ϵ , L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$): 229 nm ($20,4 \times 10^4$), 382 nm ($10,6 \times 10^4$). MS (ESI+): m/z para [Pt(C₁₅H₁₆N₃O₃Cl)+H]⁺ calculado: 517,0601 encontrado: 517,0605.

[PtSCN(L1)] (4): Cor: verde-amarelado. Rendimento: 73%. Análise elementar calculada para C₁₆H₁₆N₄O₃PtS (539,47 g mol $^{-1}$): C, 35,62 %; H, 2,99 %; N, 10,39 %. Encontrado: C, 35,70%; H, 3,01%; N, 10,45 %. IV($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2130 $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$, 1597, 1571 $\nu(\text{C}=\text{C}) + \nu(\text{C}=\text{N})$; 1477 $\nu_{\text{as}}(\text{N}-\text{O})$; 1293 $\nu_{\text{s}}(\text{N}-\text{O})$; 1288 $\nu(\text{C}-\text{N})$; 1090 $\nu(\text{C}-\text{O})$; 670 $\nu(\text{N}-\text{O})$; 436 $\nu(\text{Pt}-\text{Cl})$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (d; $J = 4,3$ Hz; 1H - Ph); 8,06 (m; 2H - Ph); 7,96 (dd; $J = 3,0$ e $9,1$ Hz; 1H - Ph); 7,64 (d; $J = 7,1$ Hz; 1H); 7,45 (t; $J = 6,9$ e $6,9$ Hz; 1H); 6,76 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 5,0 (d; $J = 13,4$ Hz; 1H); 3,76 (dd; $J = 6,6$ e $13,9$ Hz; 2H); 3,26 (d; $J = 3,0$ Hz; 1H); 3,09 (m; 1H); 2,78 (t; $J = 11,4$ e $11,4$ Hz; 1H); 2,50 (m; 3H). UV – Vis, solução de MeCN concentração: $9,64 \times 10^{-6}$ M [λ_{max} (ϵ , L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$): 372 nm ($5,6 \times 10^4$). MS (ESI+): m/z para [Pt(C₁₅H₁₆N₃O₃)(SCN)+H]⁺ calculado: 540,0664 encontrado: 540,0660.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Sínteses

A reação equimolar entre 2-(2-metilaminoetil)piridina e o 2-clorometil-4-nitrofenol em acetonitrila proporcionou a obtenção do ligante 2-(metil(2-(piridin-2-il)etil)amino)-4-nitrofenol na forma de um óleo viscoso alaranjado, codificado como HL1. O ligante preparado pode coordenar de forma tridentada via átomos *N,N,O*-doadores em modo monoaniônico. O HL1 é solúvel em todos os solventes orgânicos e após preparado é mantido em geladeira.

Os compostos de paládio e platina foram obtidos a partir de reações de HL1 com os precursores PdCl₂ e K₂PtCl₄ respectivamente em H₂O/MeOH, à temperatura ambiente, promovendo os compostos **1**, **2**, **3** e **4** que foram isolados em precipitados microcristalinos, com rendimentos satisfatórios. Os complexos foram caracterizados por análise elementar, FTIR, UV-Visível, ¹H e ¹³C RMN, espectrometria de massas e difração de raios X em monocristal, confirmando as estruturas propostas. Os precipitados obtidos são estáveis ao ar e a luz, solúveis em DMSO e pouco solúveis em CH₂Cl₂, CHCl₃, metanol e etanol. Os valores de condutividade molar obtidos para os complexos em DMSO foram próximo de zero o que está condizente com a obtenção de compostos neutros, do tipo [MX(L1)], onde M = Pd(II), Pt(II) e X = Cl⁻ e SCN⁻.

A **Tabela 1** apresenta o rendimento de cada reação e algumas propriedades físico-químicas dos compostos preparados neste trabalho.

Tabela 1 – Rendimentos das reações de síntese do ligante **HL1** e dos complexos **1- 4** e algumas características físico-químicas.

Ligante	Fórmula empírica	Massa molar	Cor	Rendimento
HL1	$C_{15}H_{17}N_3O_3$	$287,31 \text{ g mol}^{-1}$	Vermelho Alaranjado	78%
Complexos	Fórmula empírica	Massa molar	Cor	Rendimento
1	$C_{15}H_{16}ClN_3O_3Pd$	$428,16 \text{ g mol}^{-1}$	Laranja	75%
2	$C_{16}H_{16}N_4O_3PdS$	$450,81 \text{ g mol}^{-1}$	Laranja	27%
3	$C_{15}H_{16}ClN_3O_3Pt$	$516,85 \text{ g mol}^{-1}$	Amarelo	34%
4	$C_{16}H_{16}N_4O_3PtS$	$539,47 \text{ g mol}^{-1}$	Laranja	73%

Fonte: Dados da pesquisa.

5.2 Análise elementar

A pureza dos compostos foi avaliada para os compostos baseando-se nas porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio calculados e obtidos. Os resultados são mostrados na **Tabela 2**. É notável a concordância entre os percentuais teóricos e encontrados para o complexo **2** com variações de erro dentro de $\pm 0,5\%$ esperado para esta técnica. O percentual de CHN não sugere que o complexo contenha moléculas de água de hidratação, estes dados também evidenciam que não há impurezas presentes, como ligante livre. De forma geral, os dados obtidos foram condizentes com a composição dos complexos propostos, os quais indicaram a formação de complexos neutros.

Tabela 2 – Resultados de análise elementar para os complexos **1- 4**.

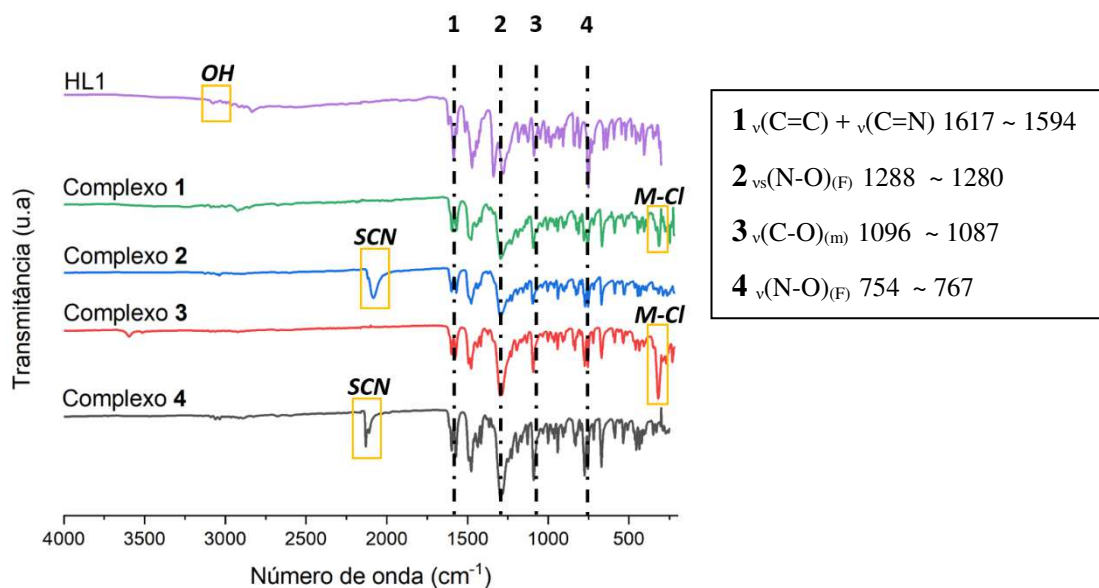
Complexo	Fórmula Molecular	Percentuais	Percentuais
		Esperados (C, H, N)	Encontrados (C, H, N)
1	$C_{15}H_{16}ClN_3O_3Pd$	C: 42,08%; H: 3,77%; N: 9,81%	C: 41,84%; H: 3,86%; N: 9,81%
2	$C_{16}H_{16}N_4O_3PdS$	C: 42,63%; H: 3,58%; N: 12,43%	C: 42,85%; H: 3,76%; N: 12,39%
3	$C_{15}H_{16}N_3ClO_3Pt$	C: 34,86%; H: 3,12%; N: 8,13%	C: 33,85%; H: 3,24%; N: 7,68%
4	$C_{16}H_{16}N_4O_3PtS$	C: 35,62%; H: 2,99%; N: 10,39%	C: 35,70%; H: 3,01%; N: 10,45%

Fonte: Dados da pesquisa.

5.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

A técnica de absorção na região do infravermelho foi realizada para os complexos obtidos com o intuito de avaliar os efeitos da coordenação através do deslocamento de bandas e/ou surgimento de novos modos vibracionais. A **Tabela 3** apresenta as principais atribuições para os compostos e a **Figura 15** mostra os espectros de IV do ligante e os respectivos complexos. Os espectros dos compostos estudados foram obtidos na região entre $4000-200\text{ cm}^{-1}$. Por meio dos espectros foi possível constatar que a síntese do ligante foi eficaz, pois é possível identificar as bandas de absorção características aos grupos funcionais presentes nas estruturas como discutido adiante.

Figura 15 – Espectros de absorção na região do IV entre 4000-200 cm^{-1} do ligante livre e respectivos complexos **1-4**.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 3 – Principais bandas dos espectros de absorção na região do infravermelho para o ligante livre e respectivos complexos.

Atribuição ^a (Intensidade) ^b	Banda (cm^{-1})				
	HL1	1	2	3	4
$\nu(\text{OH})_{(f)}$	3388	-	-	-	-
$\nu(\text{SCN})_{(F)}$	-	-	2082	-	2130
$\nu(\text{C}=\text{C}) + \nu(\text{C}=\text{N})$	1617	1594	1598	1598	1597
(F, m)	1584	1567	1568	1574	1571
$\nu_{as}(\text{N-O})_{(F)}$	1470	1477	1486	1476	1477
$\nu_s(\text{N-O})_{(F)}$	1340	1294	1297	1299	1293
$\nu(\text{C-N})_{(F)}$	1280	1226	1225	1228	1288
$\nu(\text{C-O})_{(m)}$	1087	1093	1096	1094	1090
$\nu(\text{N-O})_{(F)}$	752	667	670	754	670
$\nu(\text{M-Cl})^*_{(f)}$	-	315	-	436	-

*M = Pd(II) para os complexos **1** e **2** e Pt(II) para os complexos **3** e **4**. ^a ν designa vibração de estiramento; ^b **F**:forte, **m**:média, **f**:fraca. Fonte: Dados da pesquisa.

Na forma livre do ligante, como apresentado na **Tabela 3**, é possível observar o modo vibracional $\nu(\text{O-H})$ em 3388 cm^{-1} . (**Figura 15**), está ausente na sua forma coordenada do ligante, não sendo observada nos complexos, devido a desprotonação do ligante, fato que evidencia a coordenação. Com relação a coordenação, os estiramentos dos grupos $\text{C}=\text{C} + \text{C}=\text{N}$ sofrem variações. As frequências desses estiramentos sofrem deslocamento para menores número de onda nos complexos, devido ao enfraquecimento das ligações causada pela coordenação dos centros Pd(II) e Pt(II) ao nitrogênio da piridina (PAVIA et al., 2010). No espectro de IV do ligante livre, as bandas de estiramento antisimétrico e simétrico do grupo nitro aparecem com intensidade forte em 1470 e 1340 cm^{-1} , respectivamente, e está de acordo com a literatura (PAVIA, LAMPMAN et al., 2010). Outra evidência da complexação via átomo de oxigênio do grupo nitrofenol, é o estiramento simétrico $\nu_s(\text{N-O})$ que é afetado, deslocando para menores valores de energia nos complexos, como observado na literatura (GONÇALVES et al., 2017).

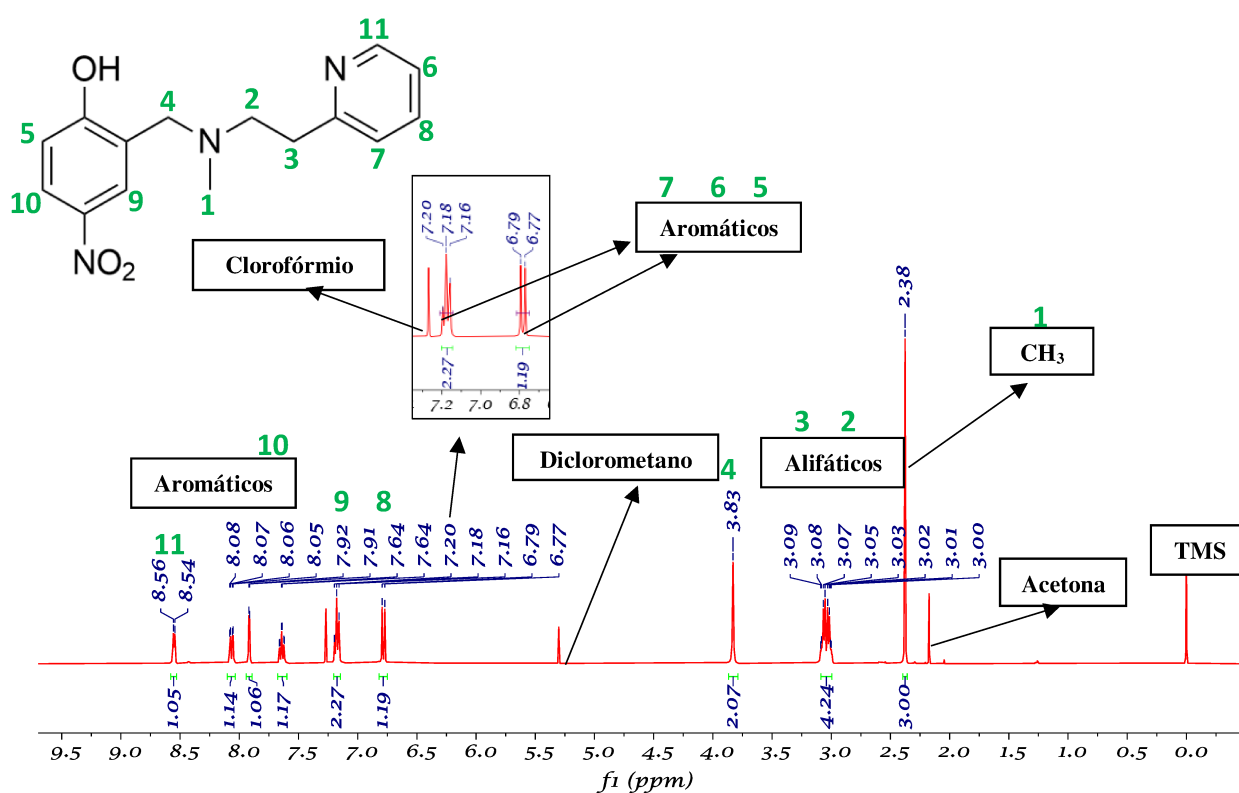
Nos espectros dos complexos, a presença dos ânions cloreto e tiocianato na esfera de coordenação dos complexos é evidenciada pelo aparecimento de bandas nas regiões de menor número de onda do espectro. Para os complexos **1** e **3**, aparecem os modos vibracionais de intensidade baixa correspondente ao estiramento $\nu(\text{M-Cl})$ em 315 [$\text{M} = \text{Pd(II)}$] e 436 cm^{-1} [$\text{M} = \text{Pt(II)}$], enquanto que para os complexos **2** e **4** é observado uma banda de intensidade forte referente ao estiramento $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ do grupamento tiocianato em 2082 e 2130 cm^{-1} , respectivamente.

5.4 Ressonância Magnética Nuclear

O espectro de RMN de ^1H do ligante livre está de acordo com a estrutura proposta e se encontra na **Figura 16**. A fim de obter uma melhor resolução de sinais, a análise de ^1H RMN do composto HL1 foi conduzida em uma solução de clorofórmio. Devido à baixa viscosidade do solvente empregado, o sinal característico do próton da hidroxila não pôde ser observado, devido à rápida troca deste hidrogênio com o deutério. Na região de campo alto do espectro foram observados os sinais referentes aos grupos metil e metileno. Os sinais presentes na região de maior deslocamento químico estão associados aos prótons aromáticos, cuja soma de suas integrais revela a presença de 7 hidrogênios. Um desses sinais é atribuído ao clorofórmio, com um deslocamento δ próximo a $7,25 \text{ ppm}$, conforme evidenciado na imagem. Os demais sinais aparecem em uma região de maior blindagem e estão relacionados aos prótons ligados à parte aberta da cadeia. Em $3,83 \text{ ppm}$, há um simpleto com uma integração de $2,07$, o qual corresponde

a um grupamento metileno próximo ao grupo fenol, neste caso os dois hidrogênios se encontram no mesmo ambiente químico. Os outros dois metilenos aparecem no deslocamento químico em 3,05 ppm com integração de 4,24, neste caso os hidrogênios não são equivalentes. Adicionalmente, em 2,38 ppm observa-se um simpleto com integração de 3,00, atribuído ao grupo metila. É relevante destacar o agrupamento dos sinais nesta região, fato este explicado pela maior liberdade de giro do ligante livre antes da coordenação.

Figura 16 – Espectro de RMN de ^1H do ligante livre HL1 em solução de CDCl_3 (δ , ppm).

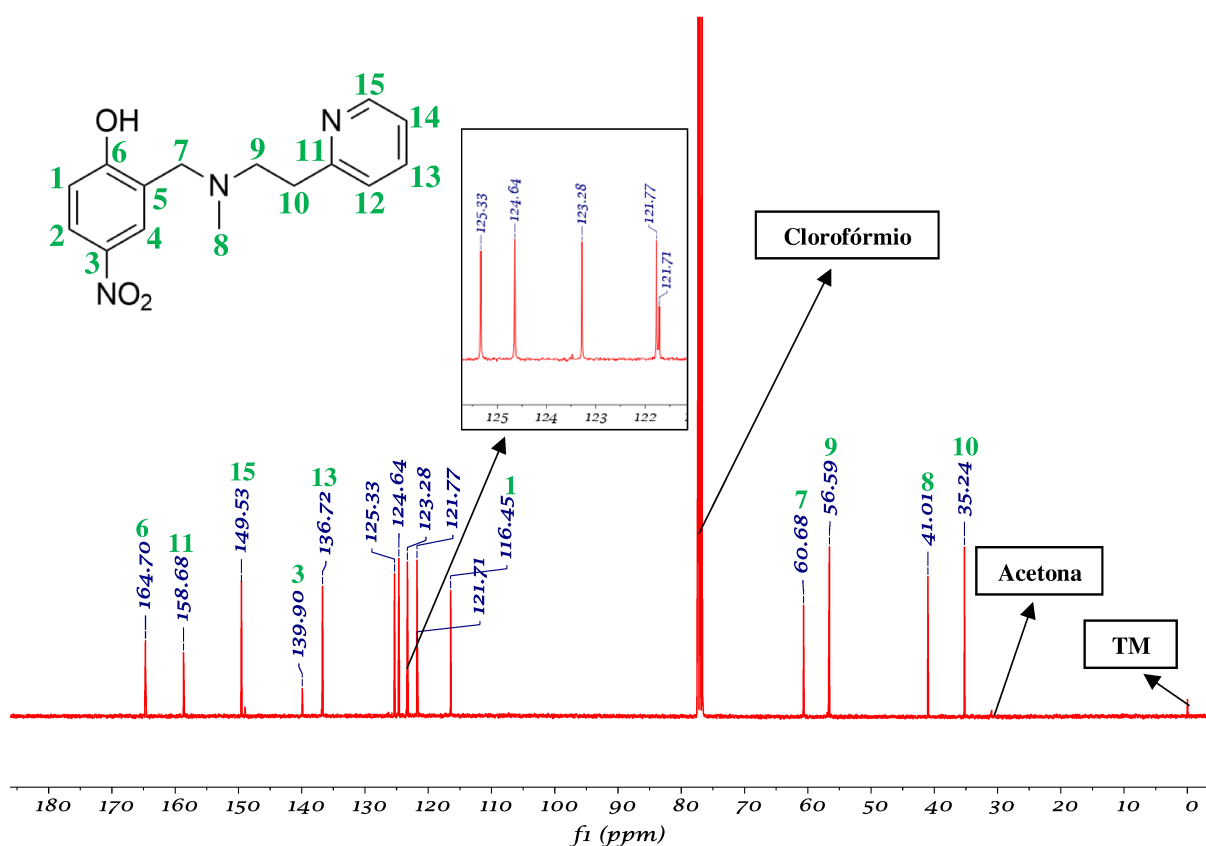


Fonte: Dados da pesquisa.

A técnica de RMN de ^{13}C em modo APT (*attached proton test*) desacoplado também foi realizada para a caracterização estrutural do ligante HL1 (Figura 19). O espectro do ligante não coordenado foi adquirido em solução clorofórmica, garantindo alta resolução dos sinais. Na região de alto campo, onde os carbonos apresentam deslocamentos químicos mais alto, foram identificados os carbonos numerados como 6, 3, 11 e 15 (destacados em verde na **Figura 17**). A presença de grupos mais eletronegativos nas proximidades desses carbonos reduz a densidade eletrônica nos hidrogênios, justificando seus deslocamentos químicos nessa região.

O carbono numerado como 6, ligado ao oxigênio, exibiu deslocamento químico de 164,70 ppm sendo o carbono mais desblindado, enquanto o carbono ligado ao grupo nitro (carbono 3) apresentou deslocamento a 139,90 ppm. Os carbonos 11 e 15, próximos ao átomo de nitrogênio da piridina, apresentaram deslocamentos químicos de 158,68 e 149,53 ppm, respectivamente.

Figura 17 – Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do ligante livre HL1 em solução de CDCl_3 (δ , ppm).

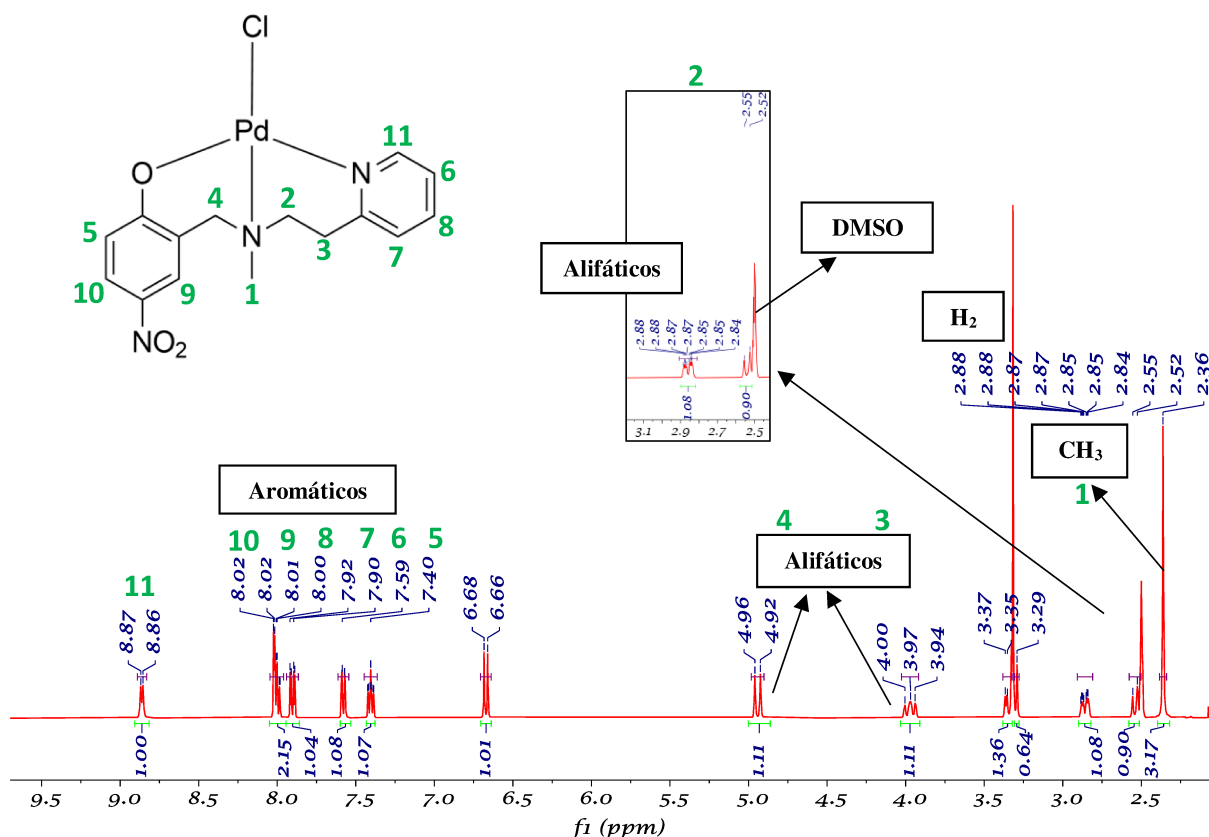


Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro de ^1H RMN do complexo **1** (**Figura 18**) foi realizado em solução de $\text{DMSO-}d_6$ e revela um conjunto de sinais bem resolvidos na região dos aromáticos com integração total de 7 prótons. Além disso, na região de maior blindagem, diversos sinais são observados referentes aos hidrogênios ligados a parte aberta da cadeia. Consistentemente com estrutura proposta, no deslocamento δ de 2,36 ppm, um simpleto de integração 3,17; atribuído ao grupo metila; em 2,54 ppm um duplete de integração 0,90; em 2,86 ppm um multiplete de integração 1,08; entre os deslocamentos 3,28 e 3,38 ppm um simpleto e um multiplete, cuja soma das

integrações resulta em 2,00; em 3,97 ppm um multipletto e em 4,94 ppm outro dupletto, ambos com valor de integração 1,11; totalizando nove prótons na região dos alifáticos. Ao analisar os sinais como um todo, pode-se constatar o afastamento dos picos, causado pelo enrijecimento do ligante após a complexação (HUANG et al., 2019).

Figura 18 – Espectro de RMN de ^1H do complexo **1** em solução de $\text{DMSO-}d_6$ (δ , ppm).

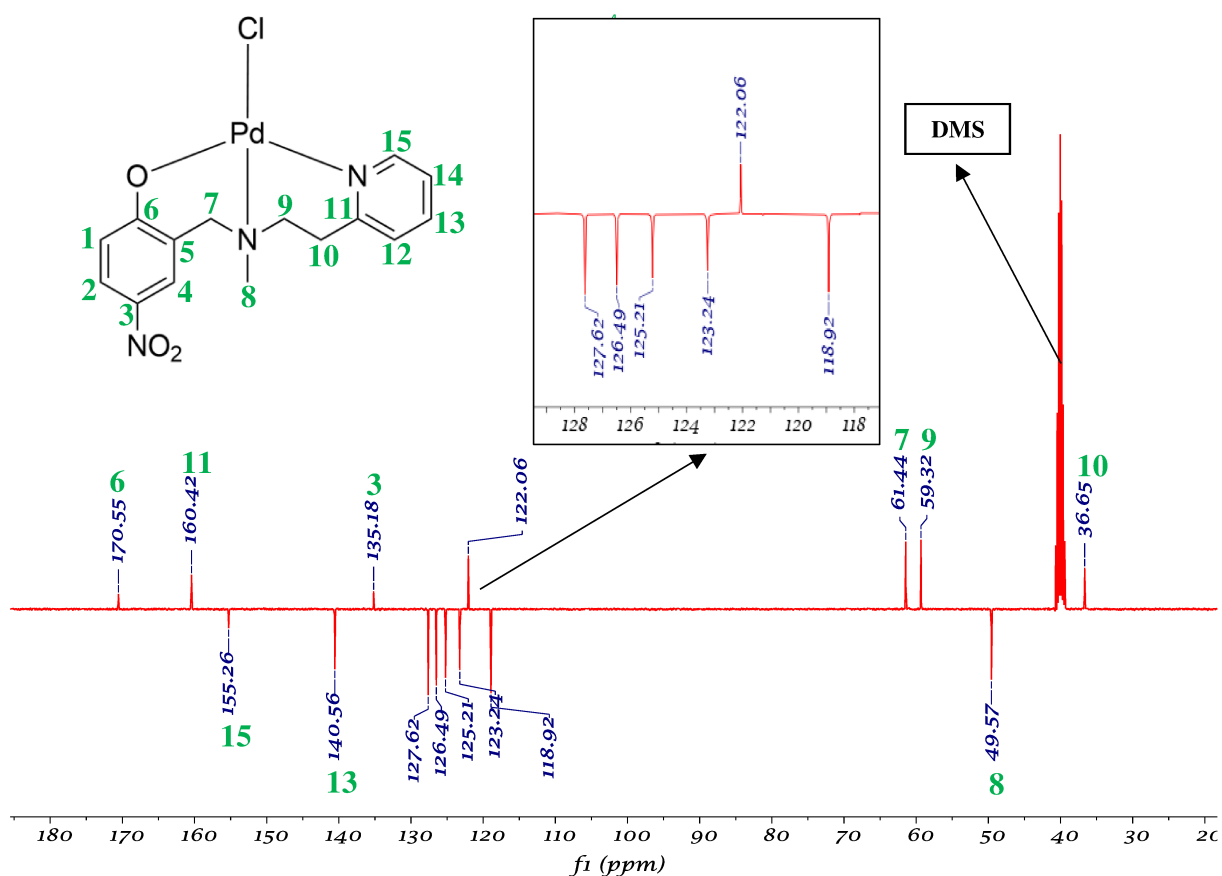


Fonte: Dados da pesquisa.

O complexo **1** também foi caracterizado pela técnica de ^{13}C RMN (**Figura 19**). Neste espectro, os carbonos 6 e 3 exibiram deslocamentos químicos em 170,55 e 135,18 ppm, respectivamente, enquanto os carbonos 11 e 15 apresentaram deslocamentos em 160,42 e 155,26 ppm. Comparando os espectros, é possível notar um aumento do deslocamento químico nos carbonos 6, 11 e 15 após a complexação, indicando mudanças no ambiente químico decorrentes da formação do complexo. Ademais, é importante destacar que o sinal correspondente ao grupo metila ligado ao átomo de nitrogênio da parte aberta da cadeia mostra-se mais deslocado para o complexo, com valor de 49,57 ppm, enquanto no ligante livre esse sinal é observado a 41,01 ppm. Outro aspecto relevante é a análise dos sinais referentes aos

carbonos 2, 4, 12, 14, 5 e 1, os quais se encontram em ambientes químicos semelhantes nos espectros do complexo e do ligante livre. Esses carbonos exibem deslocamentos químicos agrupados na faixa de 115 a 130 ppm para ambos os espectros. Essas observações fornecem informações valiosas sobre a interação entre o ligante e o centro metálico no complexo formado. O deslocamento químico do grupo metila sugere uma mudança na sua ambientação eletrônica devido à formação do complexo, enquanto os carbonos com ambientes químicos semelhantes indicam a manutenção de suas interações moleculares, independentemente da complexação.

Figura 19 – Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do complexo **1** em solução de $\text{DMSO-}d_6$ (δ , ppm).

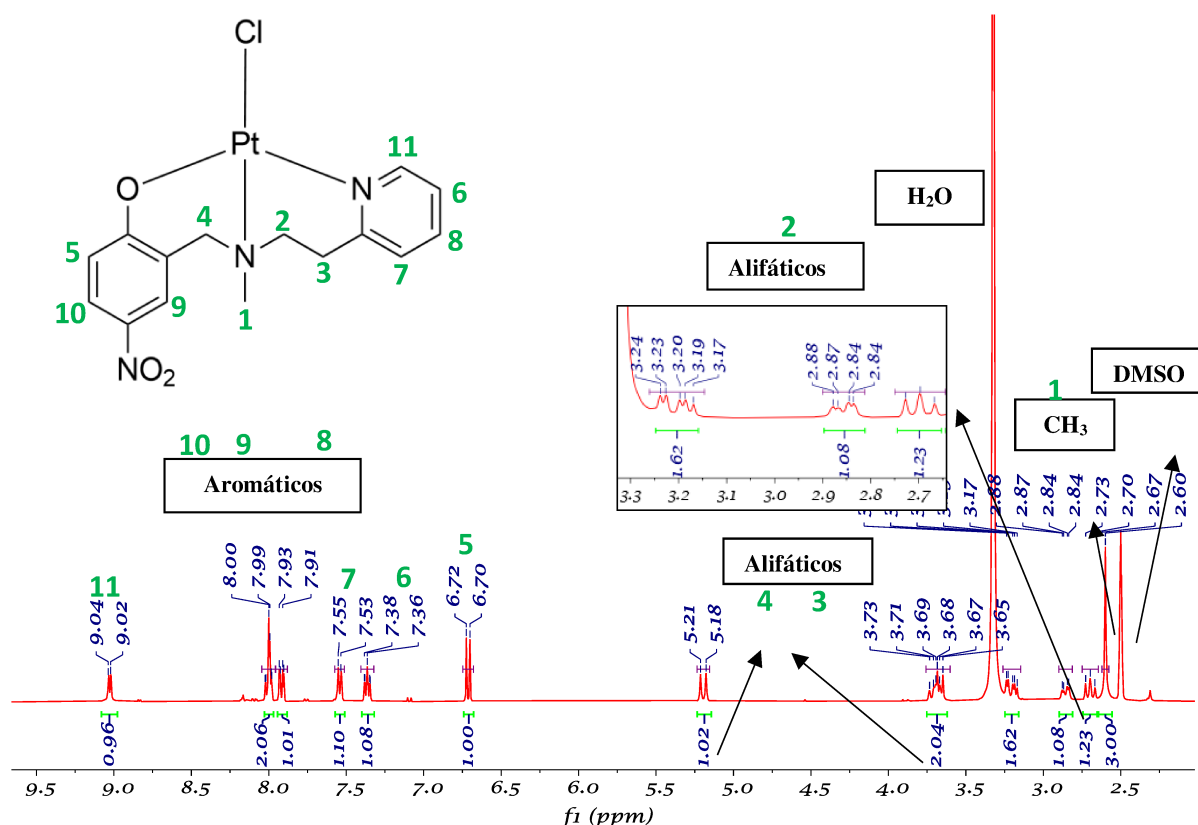


Fonte: Dados da pesquisa.

O complexo **3** foi submetido à análise por meio da técnica de ^1H RMN em solução de $\text{DMSO-}d_6$ (**Figura 20**). Na região de maior blindagem, foi possível identificar um simpleto de δ entre 2,73 ppm, atribuído ao grupo metila, apresentando uma integração correspondente a três prótons. Além disso, foram observados vários picos bem resolvidos referentes aos prótons

ligados à parte aberta da cadeia. Em 2,70 ppm, identificou-se um tripleto com integração de 1,23; em 2,86 ppm, um duplo duplete com integração igual a 1,08; em 3,20 ppm, um multiplete com valor de integração 1,62; em 3,69 ppm, outro multiplete com integral igual a 2,04; e em 5,20 ppm, um duplete com integração de 1,02. Esses picos totalizaram nove prótons alifáticos, cujos desdobramentos podem ser justificados pela interação com prótons adjacentes. Comparativamente ao espectro do ligante livre, os hidrogênios que antes se encontravam agrupados em uma região de deslocamento químico baixo agora estão dispersos no espectro do complexo. Por exemplo, a metila do ligante livre, que aparecia na posição de 2,38 ppm, agora foi desblindada, exibindo-se na posição de 2,60 ppm. Adicionalmente, no ligante, todos os prótons alifáticos eram observados na faixa entre 2,00 e 4,00 ppm, mas após a complexação, um desses prótons passou a ser detectado na posição de 5,20 ppm. Tais observações evidenciam a ocorrência de coordenação com o centro metálico, uma vez que esse deslocamento dos picos é causado pela redução da flexibilidade do ligante. Os demais picos estão relacionados aos hidrogênios aromáticos, e a integração de todos os sinais revela a presença de sete prótons, totalizando 16 hidrogênios, conforme previsto. Em comparação com os espectros dos complexos análogos $[MCl(L1)]$, nota-se que os prótons para o complexo de paládio sofrem um maior efeito de blindagem quando comparado ao complexo de platina.

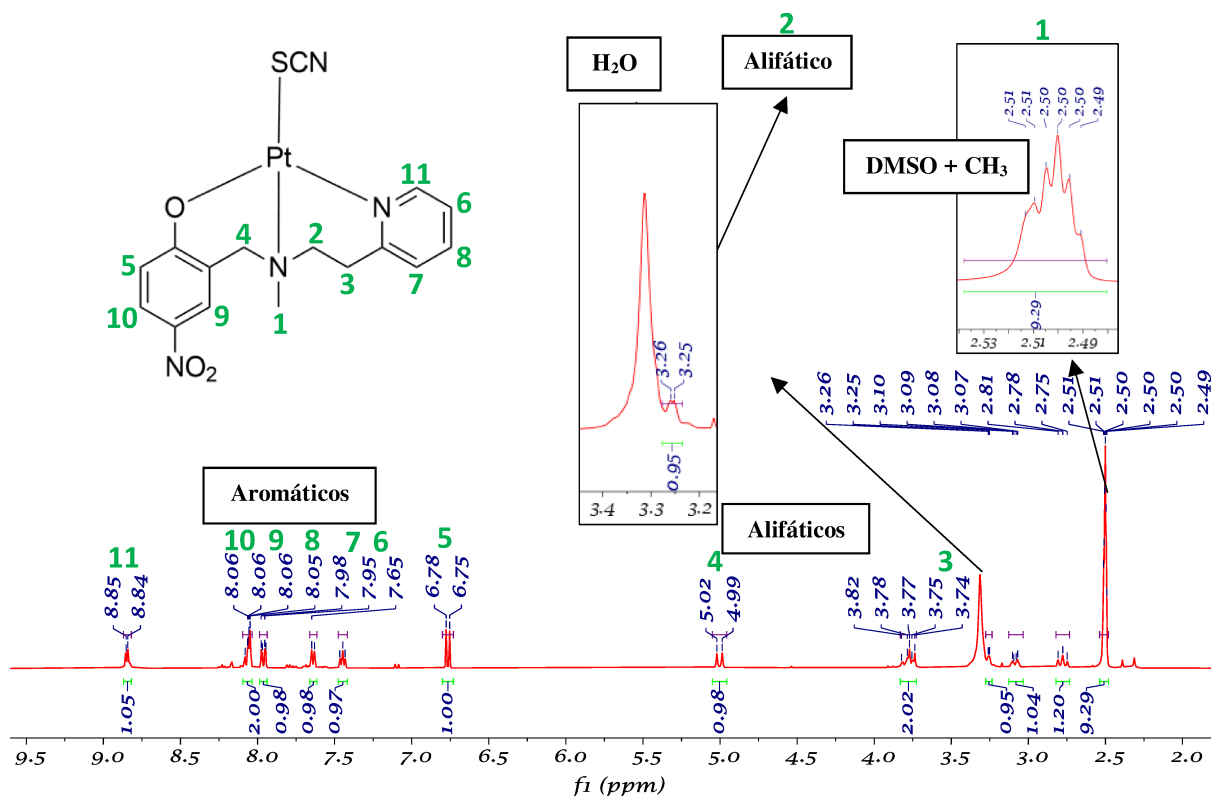
Figura 20 – Espectro de RMN de ^1H do complexo **3** em solução de $\text{DMSO-}d_6$ (δ , ppm).



Fonte: Dados da pesquisa.

Da mesma forma que os outros complexos, o espectro de ^1H RMN do composto **4** foi obtido em uma solução de $\text{DMSO-}d_6$ (**Figura 21**). O espectro do complexo de paládio análogo (**2**) se encontra em anexo (**Figura B1**, Apêndice B). Na região de alto campo, evidenciam-se um conjunto de sinais atribuídos aos prótons aromáticos da molécula, cuja totalidade das integrais confirma a presença de sete hidrogênios. Além disso, na região de maior efeito de blindagem, entre 2,48 e 2,54 ppm; pode-se observar um multipletto de integração igual a 9,24; este conjunto de picos é referente a superposição dos sinais dos seis prótons do $\text{DMSO-}d_6$ e dos três prótons do grupo metila. Ademais, o restante dos sinais são nítidos e integram 6 prótons na região de baixo campo, totalizando 9 prótons alifáticos.

Figura 21 – Espectro de RMN de ^1H do complexo **4** em solução de $\text{DMSO-}d_6$ (δ , ppm).

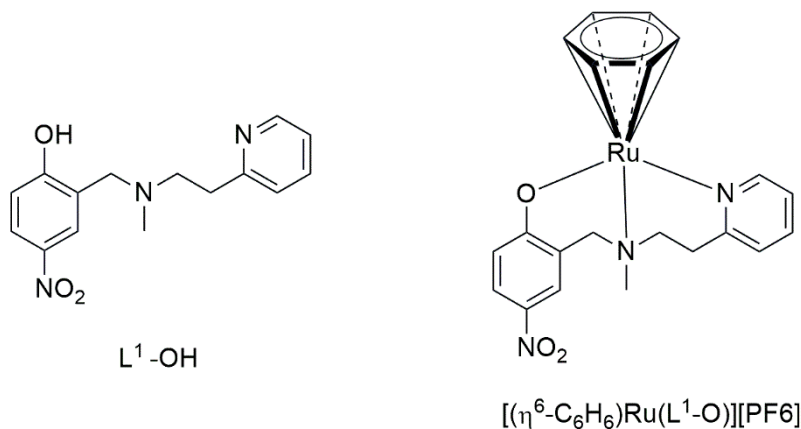


Fonte: Dados da pesquisa.

De maneira análoga aos padrões identificados na literatura científica, em semelhança ao estudo conduzido por Mishra e Mukherjee (2007)(MISHRA and MUKHERJEE, 2007), os compostos $\text{L}^1\text{-OH}$ e $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(\text{L}^1\text{-O})][\text{PF}_6]$ (**Figura 22**) foram submetidos a análise de ressonância magnética nuclear de prótons (^1H RMN) em acetonitrila. Inicialmente, observou-se que o simpleto característico da metila foi registrado a 2,38 ppm no espectro do HL1 e a 2,40 ppm no espectro do $\text{L}^1\text{-OH}$. Já o duplete característico do hidrogênio menos blindado do grupo piridina apareceu a 8,55 ppm para o HL1 a 8,63 ppm para o $\text{L}^1\text{-OH}$. Nota-se que as posições de deslocamento químico estão muito próximas, e a pequena diferença pode ser atribuída às características dos solventes utilizados. Além disso, verificou-se um aumento dos efeitos de campo sobre os hidrogênios do grupo metila em ambos os complexos, quando comparados com seus respectivos ligantes. No HL1, o sinal foi observado a 2,38 ppm, e após a complexação, deslocou-se para 2,60 ppm no **3**. Uma situação similar ocorreu entre o $\text{L}^1\text{-OH}$ e o $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(\text{L}^1\text{-O})][\text{PF}_6]$, onde antes da complexação o simpleto estava em 2,40 ppm e, posteriormente, deslocou-se para 3,66 ppm. Esse aumento do efeito de desblindagem sobre o

grupo de prótons indica que a complexação resulta em mudanças na densidade eletrônica ao redor desse grupo, diminuindo o efeito de blindagem.

Figura 22 – Estruturas químicas dos compostos L^1 -OH e $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(L^1\text{-O})][\text{PF}_6]$ a critério de comparação.

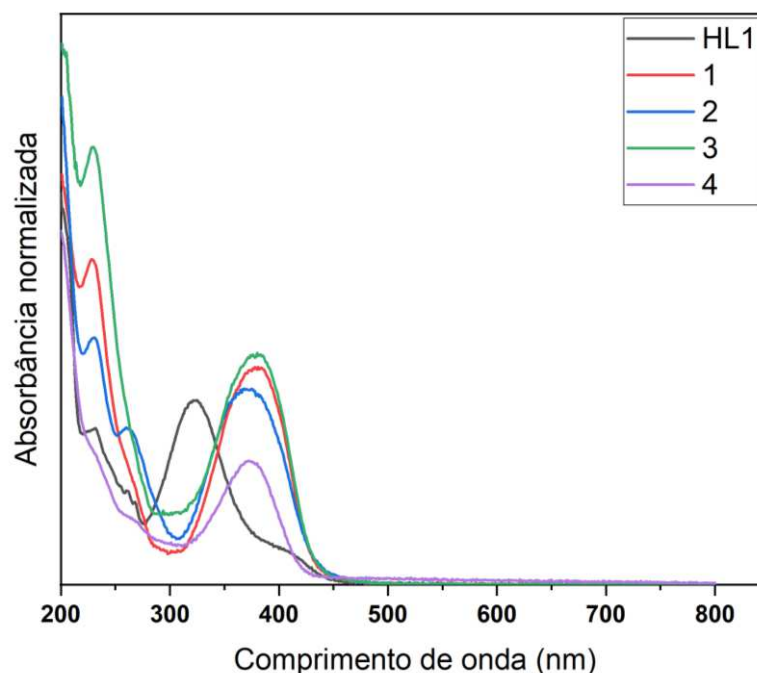


Fonte: Adaptada da referência MISHRA and MUKHERJEE, (2007).

5.5 Espectroscopia de absorção na região do UV-Visível

Os espectros de absorção na região do ultravioleta e visível foram coletados com o intuito de analisar as transições eletrônicas presentes nos complexos **1-4** e no ligante livre HL1. A **Figura 23** mostra os espectros dos complexos e ligante sobrepostos a critério de comparação. O espectro de absorção na região do UV-Visível do ligante HL1, obtido em acetonitrila, apresenta duas bandas de absorção com máximos em 231 e 325 nm com coeficientes de absorvidade molar acima de $40.000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Essas bandas são atribuídas a transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi^*$, respectivamente.

Figura 23 – Espectros de absorção na região do UV-Vis do ligante HL1 e complexos **1-4** obtidos em acetonitrila com concentração de 10^{-5} M.



Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros eletrônicos dos complexos obtidos para os complexos são bastante similares entre si, apresentando duas bandas de absorção. O conjunto de bandas observado em menor energia ocorre em torno de 230 nm possui em todos os casos coeficientes de absorvidade molar altos que variam de 56.000 até 204.000 $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$. Os espectros eletrônicos mostram ainda um segundo conjunto de bandas próximo de 380 nm com valores de absorvidade molares altos. Neste caso, uma atribuição precisa para esta absorção fica comprometida pela presença de bandas intensas de transferência de carga que surgem da presença dos grupos cromóforos imina e nitro ($-\text{NO}_2$), como citado por Souza e colaboradores (SOUZA et al., 2011). Os comprimentos de onda para os máximos de absorção encontrados nos espectros, assim como a correspondente absorvidade molar são apresentados na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Comprimentos de onda (λ , nm) e absorvidade molar (ϵ , L mol⁻¹ cm⁻¹) para os máximos de absorção encontrados nos espectros eletrônicos do ligante e complexos.

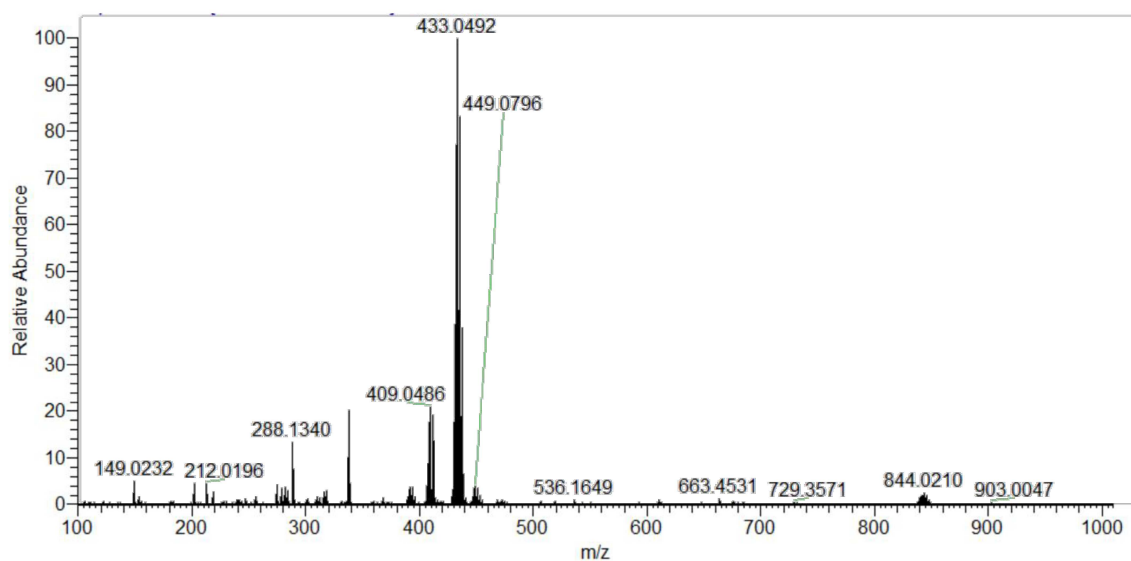
Compostos	λ (nm)	$\epsilon/10^4$ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)
HL1	231	4,0
	325	4,8
1	230	13,7
	380	8,9
2	231	10,0
	372	8,0
3	229	20,4
	382	10,6
4	372	5,6

Fonte: Dados da pesquisa.

6.6 Espectrometria de massas

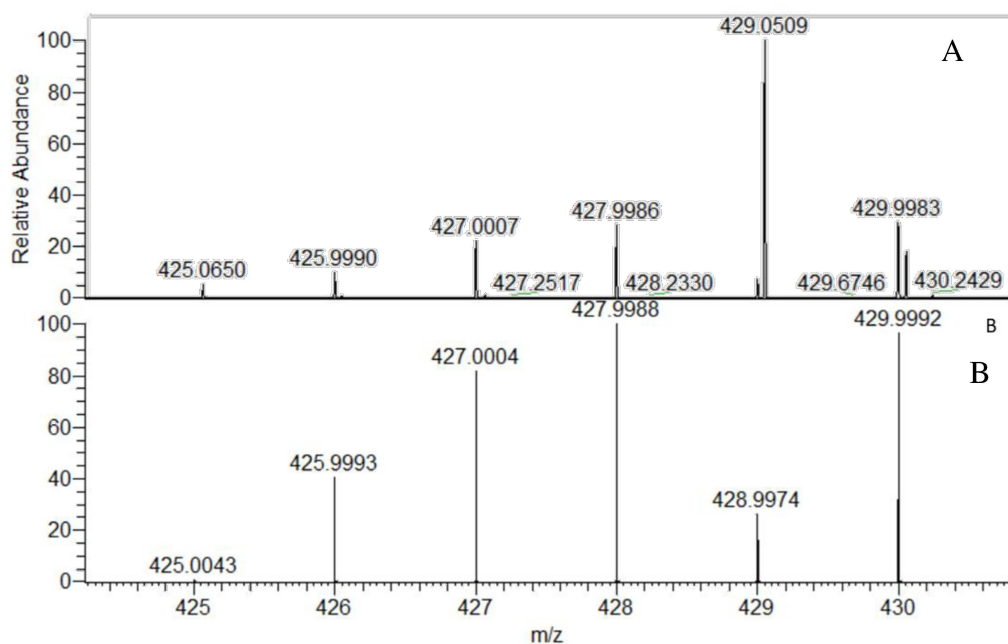
A técnica de espectrometria de massa de alta resolução por *Electrospray ionization* (ESI) foi aplicada para os complexos sintetizados. O espectro de massas em alta resolução do complexo **1** é mostrado na **Figura 24**. A espécie observada em m/z 433,0489 é referente a presença do complexo em sua forma catiônica $[\text{Pd}(\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3)(\text{CH}_3\text{CN})]^+$, o que está de acordo com a labilização do Cl^- e entrada do íon acetonitrila. Logo a seguir, é apresentada uma comparação entre o padrão isotópico teórico e experimental para o íon $[\text{PdC}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}+\text{H}]^+$ (que corresponde à composição proposta do complexo + H^+), conforme **Figuras 25A** e **25B**. O erro de massa para íon $[\text{PdC}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}+\text{H}]^+$ foi de -0,46 ppm (calculado m/z 427,9988, experimental m/z 427,9986). Os cátions detectados apresentaram o padrão isotópico do Pd, sendo os dois picos mais intensos referentes aos isótopos ^{106}Pd e ^{108}Pd , coerente com a abundância isotópica descrita na literatura (BAKKER et al., 2007; KOSTYUKOVICH et al., 2021). A **Tabela 5** apresenta as duas espécies de ^{106}Pd e ^{108}Pd com o padrão isotópico de paládio no complexo **1**.

Figura 24 – Espectro de massas para o complexo **1** ESI (+) QTOF de m/z 100 a 1000.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 25 – Espectro de massa ampliado na região de m/z 430 para o complexo **1**. (A) Comparação de padrão isotópico experimental para o íon $[\text{PdC}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$ em m/z 427,9986 e (B) teórico (esperado).



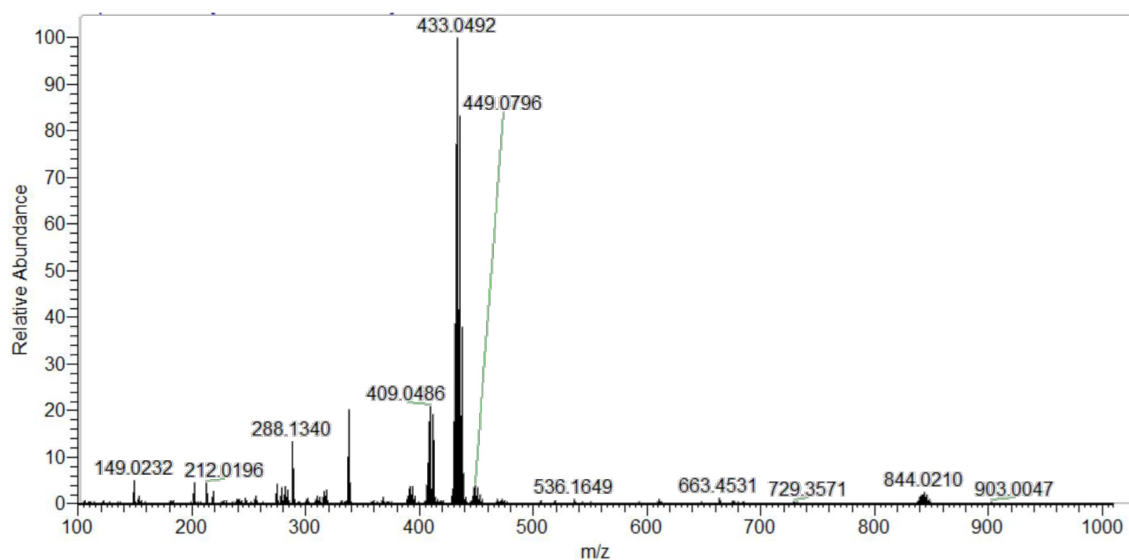
Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 5 – Diferentes espécies do padrão isotópico do complexo 1.

<i>m/z</i>	Espécies
427,9988	$^{106}\text{[PdC}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{+H}]^+$
429,9983	$^{108}\text{[PdC}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{+H}]^+$

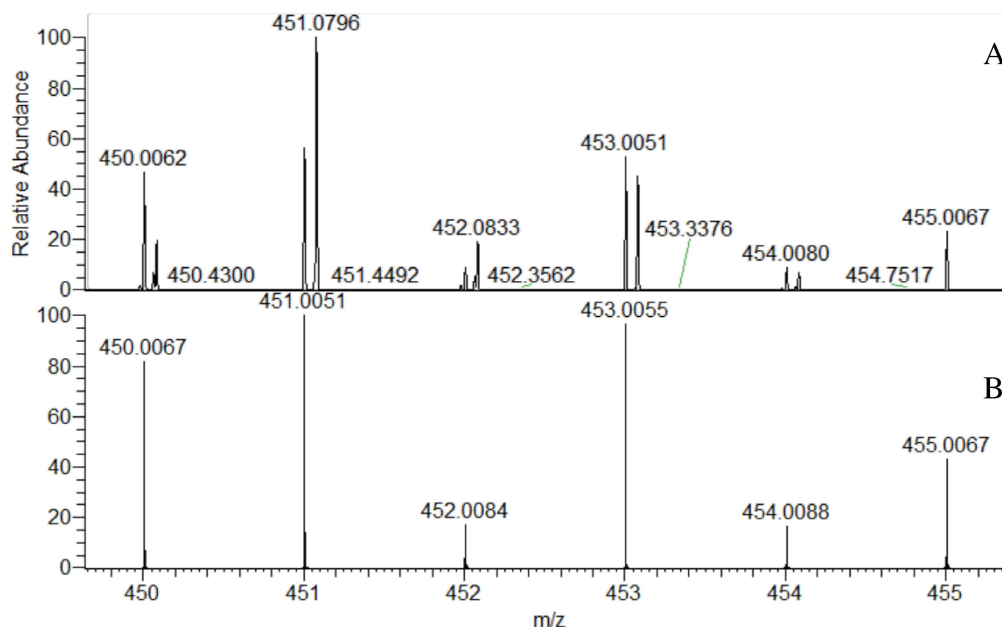
Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro de massas em alta resolução do complexo **2** é mostrado na **Figura 26**. A espécie observada em *m/z* 433,0491 foi atribuída a substituição do íon tiocianato pelo íon acetonitrila gerando a espécie $[\text{Pd}(\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3)(\text{CH}_3\text{CN})]^+$. A comparação entre o padrão isotópico teórico e experimental para o íon $[\text{Pd}(\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3)(\text{SCN})\text{+H}]^+$ é mostrada nas **Figuras 27A** e **27B**. Observa-se que a espécie $[\text{Pd}(\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3)(\text{SCN})\text{+H}]^+$ apresenta baixa abundância quando comparada à espécie gerada $[\text{Pd}(\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3)(\text{CH}_3\text{CN})]^+$. O erro de massa para íon $[\text{Pd}(\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3)(\text{SCN})\text{+H}]^+$ é de -1,11 ppm (calculado *m/z* 450,0067, experimental *m/z* 450,0062).

Figura 26 – Espectro de massas para o complexo **2** ESI (+) QTOF de *m/z* 100 a 1000.

Fonte: Dados da pesquisa.

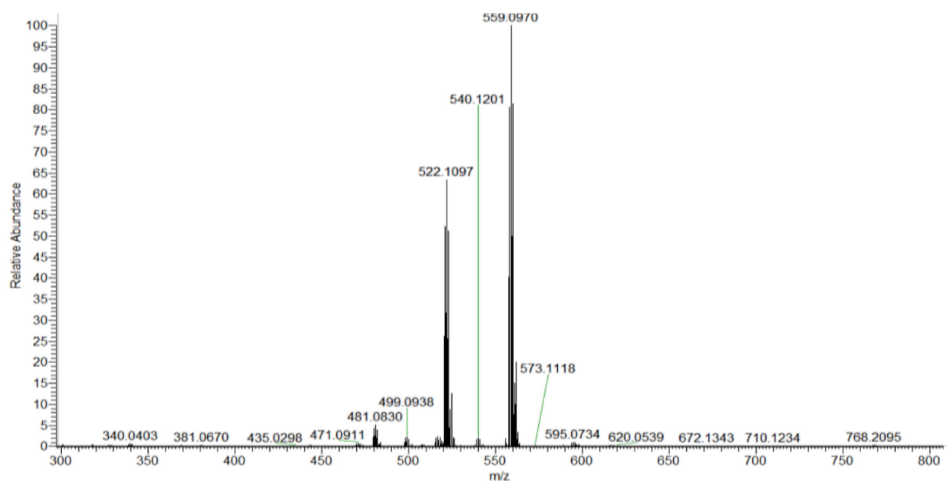
Figura 27 – Espectro de massa na região de m/z 450 para o complexo **2**. (A) Comparação de padrão isotópico experimental para o íon $[\text{Pd}(\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3)(\text{SCN})^+\text{H}]^+$ em m/z 451,0796 e (B) teórico (esperado).



Fonte: Dados da pesquisa.

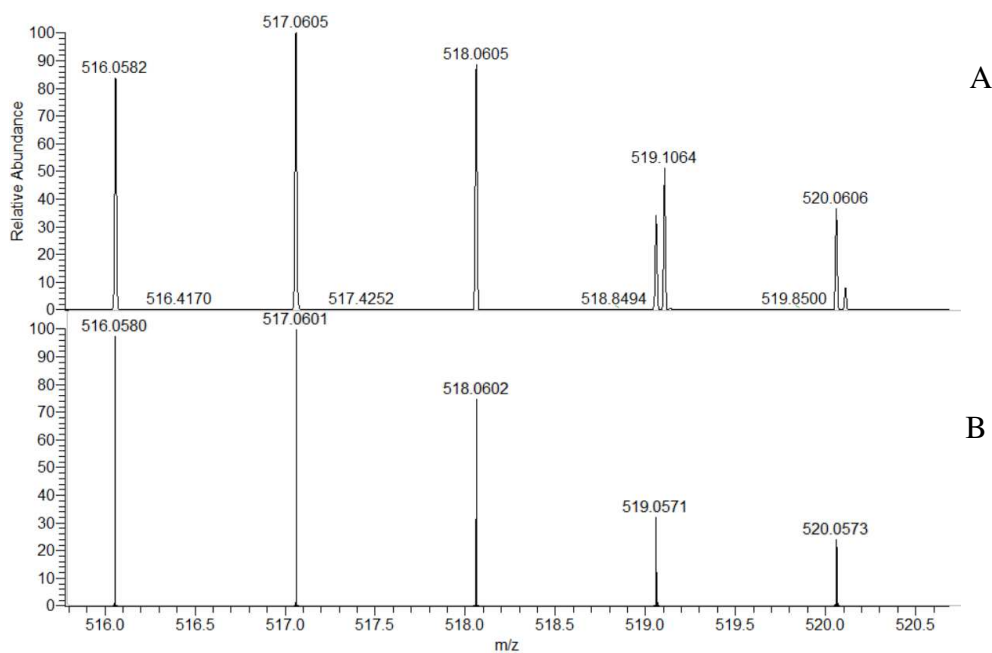
O espectro de massas em alta resolução do complexo **3** expandido é mostrado na **Figura 28**. Foram observadas três espécies em m/z 481,0830, 517,0605 e 559,0970 atribuídos respectivamente a formação dos íons $[\text{PtC}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3]^+$, $[\text{Pt}(\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl})+\text{H}]^+$ e $[\text{Pt}(\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_3\text{SO})]^+$. As **Figuras 29A** e **29B**, apresentam uma comparação entre o padrão isotópico teórico e experimental para o íon $[\text{Pt}(\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl})+\text{H}]^+$.

Figura 28 – Espectro de massas para o complexo **3** ESI (+) QTOF de m/z 300 a 800.



Fonte: Dados da pesquisa.

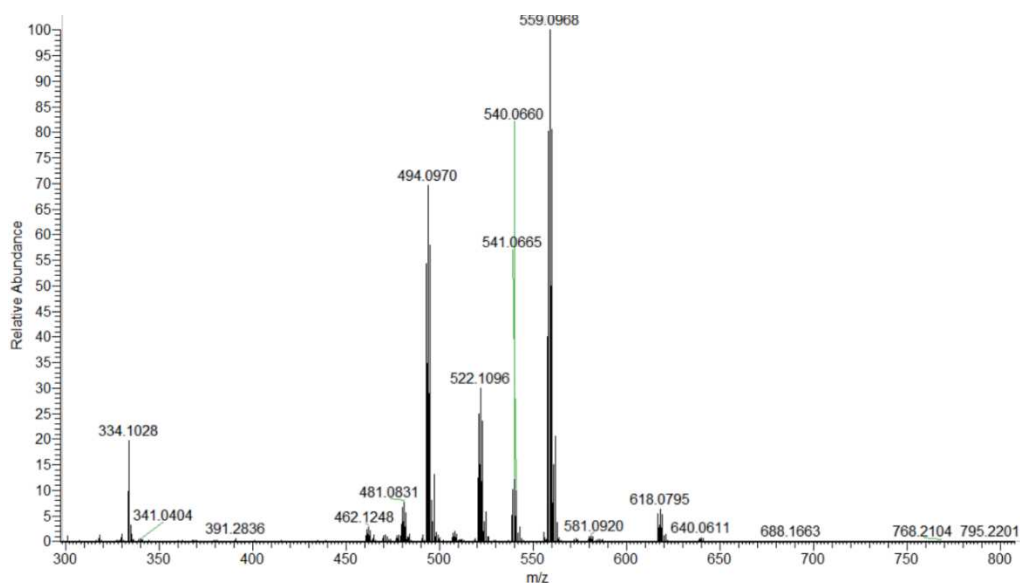
Figura 29 – Espectro de massa ampliado na região de m/z 517 para o complexo **3**. (A) Comparação de padrão isotópico experimental para o íon $[\text{Pt}(\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl})^+\text{H}]^+$ em m/z 517,0605 e (B) teórico (esperado).



Fonte: Dados da pesquisa.

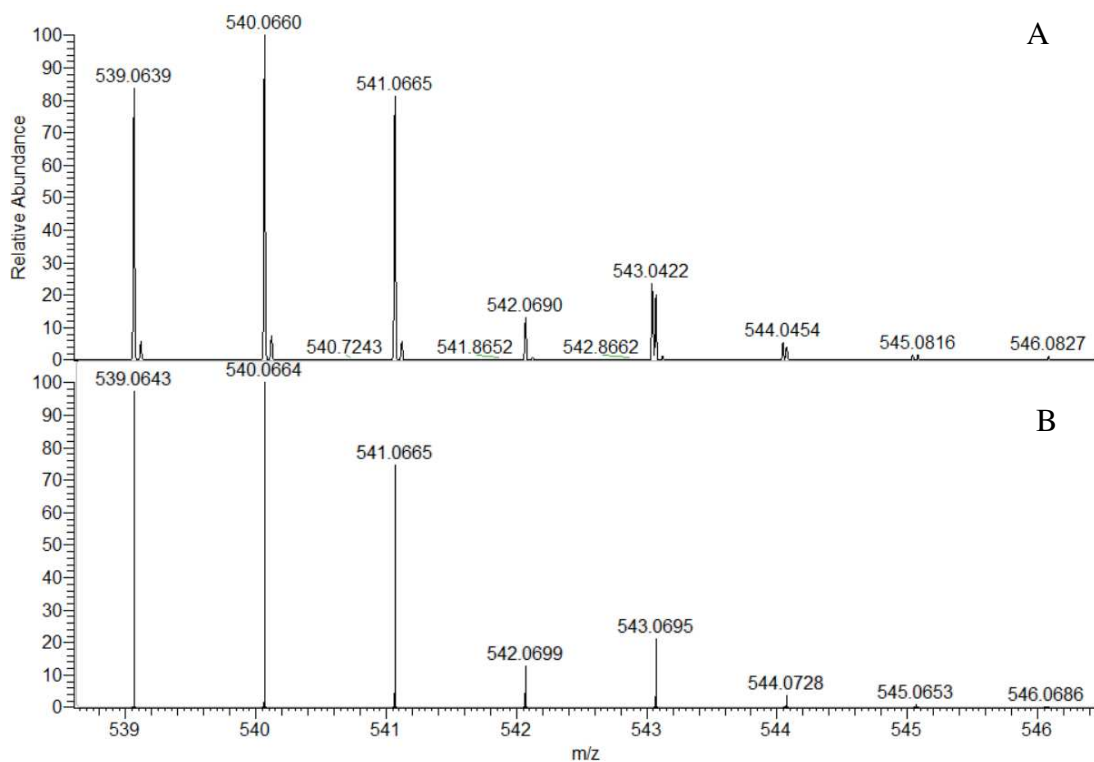
O espectro de massas em alta resolução do complexo **4** expandido é mostrado na **Figura 30**. No espectro observa-se quatro espécies em m/z 481,0831, 522,1096, 540,0660 e 599,0968 atribuídos respectivamente a formação dos íons $[\text{PtC}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3]^+$, $[\text{Pt}(\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3)(\text{CH}_3\text{CN})]^+$, $[\text{Pt}(\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S})+\text{H}]^+$ e $[\text{Pt}(\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO})]^+$. A comparação entre o padrão isotópico teórico e experimental para o íon $[\text{Pt}(\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S})+\text{H}]^+$ é apresentada nas **Figuras 31A** e **31B**.

Figura 30 – Espectro de massas para o complexo **4** ESI (+) QTOF de m/z 300 a 800.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 31 – Espectro de massa ampliado na região de m/z 540 para o complexo **4**. (A) Comparação de padrão isotópico experimental para o íon $[\text{Pt}(\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S})+\text{H}]^+$ em m/z 540,0660 e (B) teórico (esperado).

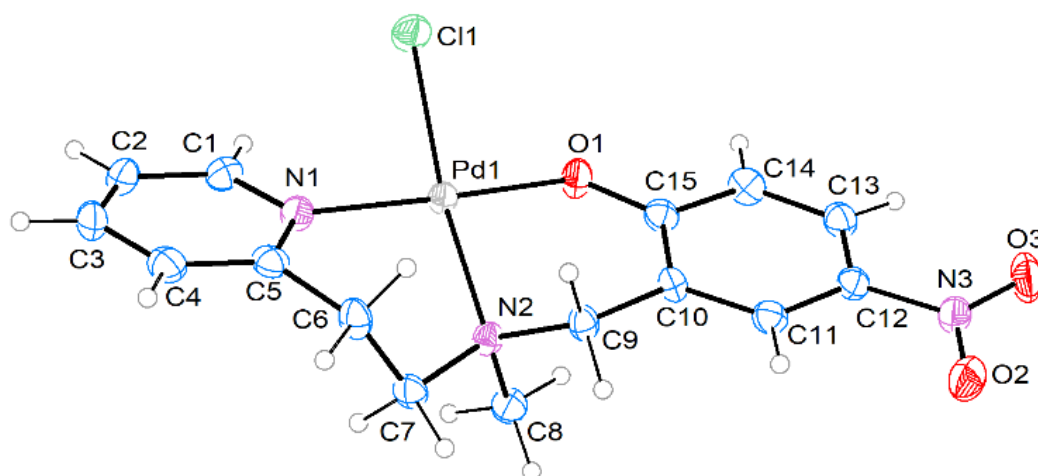


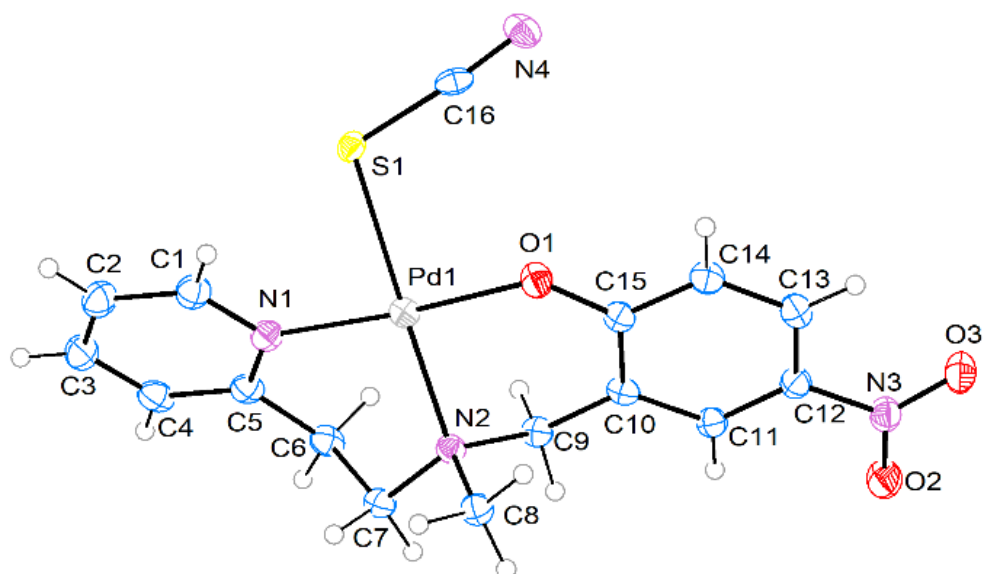
Fonte: Dados da pesquisa.

5.6 Difração de raios X em monocristal

Para se obter a confirmação estrutural definitiva dos complexos sintetizados, buscou-se obter monocristais de cada estrutura para serem submetidas à difração de raios X. Essa ferramenta possibilita não apenas a determinação das estruturas moleculares em estudo, mas também a determinação da posição relativa entre os átomos que a compõem, bem como os ângulos e distância entre eles, dispondo informações sobre a geometria espacial das moléculas. Assim, monocristais em forma de prisma foram obtidos por evaporação lenta da solução mãe de **1** e **2**. Na **Figura 32** é mostrada as estruturas cristalinas dos complexos. Os dados de refinamento estão apresentados na **Tabelas 6** e comprimentos de onda e ângulos de ligação selecionados na **Tabela 7**. Os dados de raios X mostraram que os complexos **1** e **2** cristalizam nos grupos espacial $P2_1/c$ e $P2_1/n$, respectivamente, do sistema monoclinico com quatro moléculas por célula unitária (**Figura 33** e **34**).

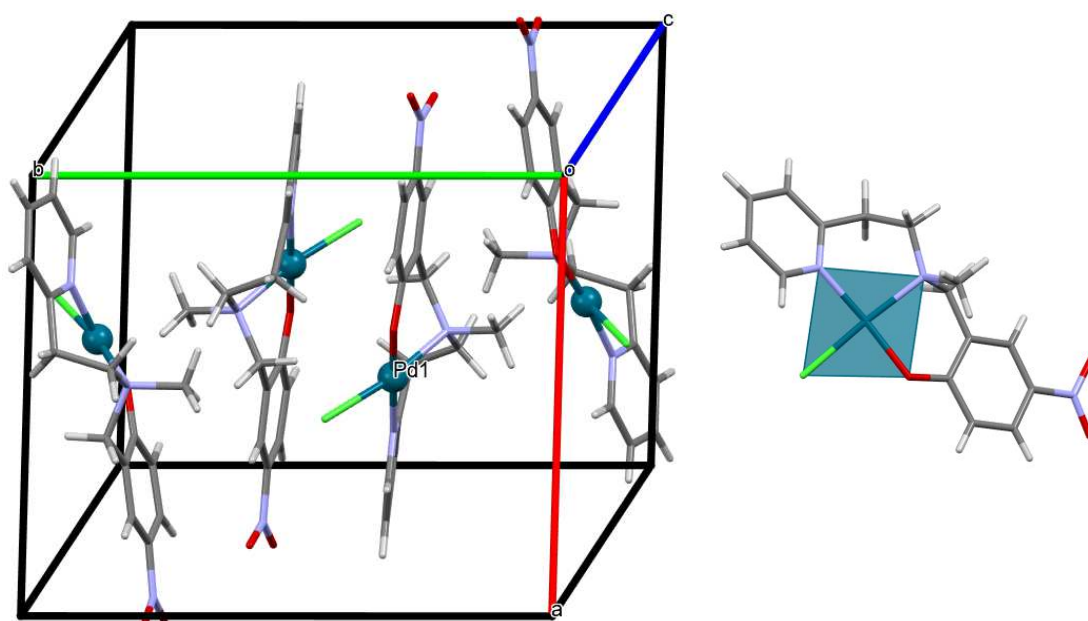
Figura 32 – Estruturas cristalinas dos complexos **1** e **2** determinadas por difração de raios X.





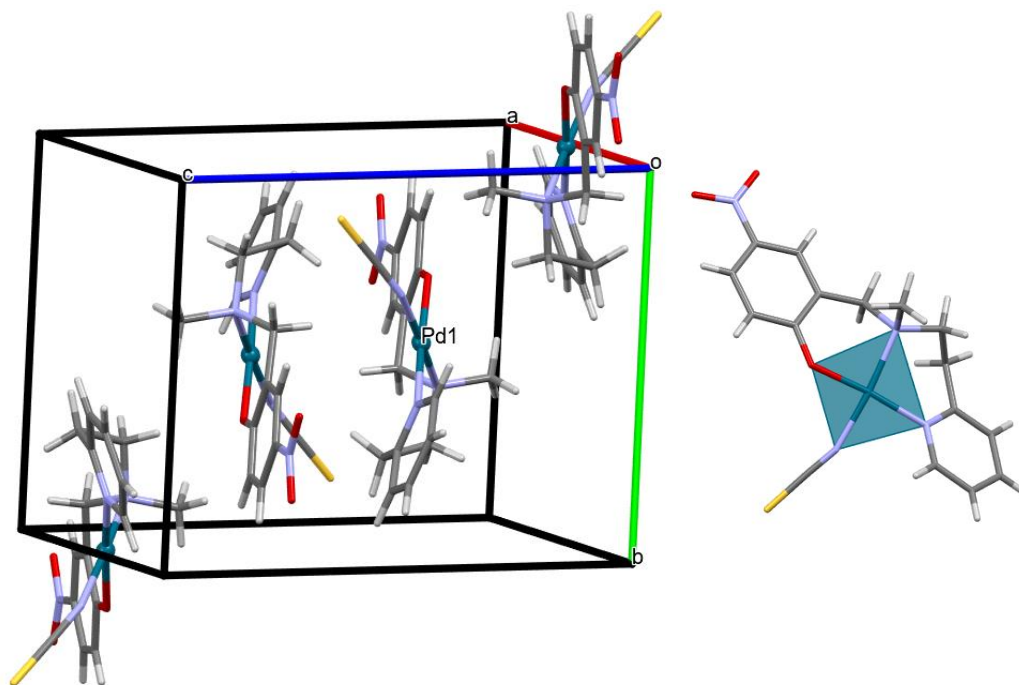
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 33 – Visão da cela unitária de **1** ao longo do eixo *b* e estrutura molecular com a geometria quadrado planar do átomo de Pd.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 34 – Visão da cela unitária de **2** ao longo do eixo *c* e estrutura molecular com a geometria quadrado planar do átomo de Pd.



Fonte: Dados da pesquisa.

Todos os complexos avaliados possuem forma de coordenação semelhantes e são neutros. Os ligantes derivados do nitrofenol, nesses complexos, estão coordenados aos centros de Pd(II) em modo *N,N,O*-tridentado monoaniônico, através dos átomos N1 e N2 formando um anel de seis membros e dos átomos N2 e O1 formando um anel de cinco membros. As distâncias das ligações Pd1-N1 e Pd1-N2 para o complexo **1** apresentam valores de 2,030(3) e 2,060(2) Å, respectivamente, enquanto a distância Pd1-O1 é de 1,996(2) Å. Estas distâncias são bastante semelhantes a complexos similares de paládio encontrados na literatura (OLIVEIRA, ROMERO-CANELÓN et al., 2019). O sítio de coordenação remanescente é ocupado por um íon Cloreto que completa a esfera de coordenação com distância de 2,3264(8) Å. Pela técnica de difração foi possível confirmar que o ligante se coordena de forma tridentado e monoaniônica ao centro de Pd(II) como havia sido verificado pelas demais técnicas espectroscópicas. A geometria de coordenação ao redor do centro de Pd(II) é mais bem definida como quadrada distorcida, com distorções nos ângulos de N1-Pd1-N2 (94,73(10)°) e O1-Pd1-Cl1 (86,57(6)°) para o complexo **1** e N1-Pd1-N2 (94,78(12)°) e O1-Pd1-S1 (90,04(19)°) para o complexo **2**.

Tabela 6 – Dados da difração de raios X em monocristal para os complexos **1** e **2**.

Dados	1	2
Fórmula	C ₁₅ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ Pd	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ PdS
<i>D_{calc.}</i> / g cm ⁻³	1,771	1,741
<i>m</i> /mm ⁻¹	1,339	1,224
Peso molecular	428,16	450,79
Cor	Amarelo Claro	Laranja Claro
Forma	Bloco	Bloco
Tamanho/mm³	0,23×0,13×0,11	0,09×0,06×0,04
<i>T</i> /K	100	100
Grupo Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>P</i> ₂₁ / <i>c</i>	<i>P</i> ₂₁ / <i>n</i>
<i>a</i> /Å	11,5270(6)	11,8134(6)
<i>b</i> /Å	14,2624(5)	10,1689(4)
<i>c</i> /Å	10,9733(5)	15,2565(8)
<i>α</i> °	90	90
<i>β</i> °	117,107(6)	110,211(6)
<i>γ</i> °	90	90

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 7 – Comprimentos e ângulos de ligação selecionados dos complexos **1** e **2**.

1				2			
Comprimentos de ligação		Ângulos de ligação		Comprimentos de ligação		Ângulos de ligação	
Pd1-Cl1	2,3264(8)	O1-Pd1-Cl1	86,57(6)	Pd1-O1	1,994(3)	O1-Pd1-N2	90,48(11)
Pd1-O1	1,996(2)	O1-Pd1-N1	173,90(9)	Pd1-N2	2,060(3)	O1-Pd1-N1	173,58(12)
Pd1-N1	2,030(3)	O1-Pd1-N2	89,20(9)	Pd1-N1	2,025(3)	O1-Pd1-S1	90,04(19)
Pd1-N2	2,060(2)	N1-Pd1-Cl1	90,06(7)	Pd1-S1	2,422(6)	N2-Pd1-S1	175,5(2)
O1-C15	1,308(3)	N1-Pd1-N2	94,73(10)	Pd1-N3	1,978(9)	N1-Pd1-N2	94,78(12)
O2-N3	1,238(3)	N2-Pd1-Cl1	172,04(7)	O1-C15	1,318(4)	N1-Pd1-S1	85,01(19)
O3-N3	1,236(3)	C15-O1-Pd1	126,32(18)	O3-N3	1,238(4)	N3-Pd1-O1	84,4(3)
N1-C5	1,348(4)	C5-N1-Pd1	121,7(2)	N2-C9	1,504(4)	N3-Pd1-N2	173,3(3)
N1-C1	1,355(4)	C5-N1-C1	119,3(3)	N2-C8	1,487(4)	N3-Pd-N1	90,6(3)
N2-C9	1,510(3)	C1-N1-Pd1	119,0(2)	N2-C7	1,500(5)	C15-O1-Pd1	126,5(2)
N2-C8	1,485(4)	C9-N2-Pd1	106,07(17)	O2-N2	1,234(4)	C9-N2-Pd1	105,0(2)
N2-C7	1,500(4)	C8-N2-Pd1	112,45(17)	N3-C12	1,448(5)	C8-N2-Pd1	111,5(2)
N3-C12	1,440(4)	C8-N2-C9	110,4(2)	C10-C15	1,419(5)	C8-N2-C9	110,1(3)
C10-C9	1,503(4)	C8-N2-C7	107,7(2)	C10-C9	1,494(5)	C8-N2-C7	108,2(3)

Fonte: Dados da pesquisa.

5.7 Testes de estabilidade

A estabilidade dos complexos foi avaliada em 0 e 24 h através da técnica de UV-Vis frente à oito diferentes matrizes: PBS, água, glutaciona, RPMI, FPM, albumina de soro bovino, FCS e albumina de soro humano. O objetivo do experimento frente à vários meios foi para avaliar a estabilidade dos complexos em meio aquoso (PBS e água), verificar a ocorrência de hidrólise, ligação à aminoácido (glutaciona) e nos demais meios para verificar qualitativamente se os complexos podem interagir com biomoléculas/proteínas.

A presença de sal no meio PBS mimetiza as altas concentrações de sal nos fluidos extracelulares do corpo, enquanto estudos em água permitem a observação de possíveis eventos de hidrólise. É relatado que a ligação Pd/Pt-Cl em complexos estruturalmente semelhantes é propensa a sofrer substituição por moléculas de água neutras, formando espécies de Pd/Pt-OH₂ carregadas positivamente que podem interagir ainda mais com alvos biológicos (BARISIC, SILVA E SOUSA et al., 2015). Além disso, estudos relatados na literatura, demonstram que o comportamento de complexos metálicos em soluções depende do tipo de ligante e isso afeta diretamente as interações com biomoléculas e, conseqüentemente, sua atividade biológica (WHITE et al., 1984).

Ao observar os resultados obtidos nas **Figuras C1-C4** (Apêndice C) observa-se para o complexo **1** uma transição em aproximadamente 400 nm em ambos os tempos de 0 e 24h. Em alguns casos como no meio RPMI observa-se um efeito batocrômico muito moderado após o tempo de 24h. A partir desses resultados, pode-se afirmar que o complexo **1** permanece estável sob tais condições. Os complexos **2**, **3** e **4** apresentaram baixa solubilidade nas matrizes utilizadas pois nenhuma banda de absorção é observada nos espectros no tempo 0. Curiosamente, após o tempo de 24h surge uma banda de transição próximo de 400 nm para o complexo **2** e **3** em todas as matrizes (**Figuras C3**). Esta evidencia é sugestiva de que os complexos não mantêm a esfera de coordenação sob tais condições e possivelmente reage com as matrizes utilizadas. Para o complexo **4**, observa-se uma pequena banda de absorção em torno de 400 nm para o complexo com o aminoácido glutaciona após o tempo de 24 horas (**Figuras C4**).

Baseado nos resultados obtidos é possível afirmar que a estrutura do complexo **1** permanece inalterada frente às matrizes estudadas no intervalo de 24h. Por outro lado, os resultados observados para os complexos **2**, **3** e **4** sugerem que os complexos não são estáveis sob as condições avaliadas. Neste caso, considera-se que os complexos **2**, **3** e **4** podem atuar

como pró-fármacos e que a solução estoque usada para o teste de citotoxicidade do complexo **1** contém de fato a estrutura proposta.

5.8 Ensaios biológicos

Testes de citotoxicidade preliminares foram realizados para os complexos de paládio. Estes testes foram feitos frente às linhagens celulares A2780 (tumoral de ovário), A2780cis (tumoral de ovário resistente à cisplatina), A549 (tumoral de pulmão) e MRC5 (não tumoral de pulmão de origem fetal). A cisplatina (CDDP) foi usada como controle positivo. Os valores obtidos estão mostrados na **Tabela 8** para um tempo de incubação de 48 horas. Observa-se que os complexos foram ativos nas linhagens celulares testadas somente em altas concentrações.

Tabela 8 – Valores das concentrações de IC₅₀ ($\mu\text{mol L}^{-1}$) obtidos para os complexos de Pd(II), tempo de incubação de 48 horas.

	Viabilidade Celular ($\mu\text{mol L}^{-1}$)			
	A2780	A2780cis	A549	MRC-5
1	71,863 \pm 3,073	46,257 \pm 2,687	> 150	> 150
2	45,395 \pm 0,672	36,973 \pm 1,378	135,133 \pm 13,008	> 150
CDDP	14,240 \pm 0,053	25,09 \pm 0,9	13,0,13 \pm 0,471	21,617 \pm 0,799

Fonte: Dados da pesquisa.

É possível observar que, para a linhagem de câncer de ovário (A2780), o complexo de **2** obteve o melhor resultado dado seu menor valor IC₅₀ comparado com os outros complexos; para a linhagem de câncer de ovário resistente à Cisplatina (A2780cis), por fim, na linhagem de células epiteliais de carcinoma de pulmão (A549), o complexo **2** apresentou o menor valor de IC₅₀ dentre os três complexos. Sendo assim, é importante ressaltar que apesar de apresentarem uma atividade biológica inferior que a cisplatina, os complexos demonstraram uma baixa toxicidade à linhagem MRC-5, que é uma linha de cultura de células composta por fibroblastos, que foram obtidas do desenvolvimento de células pulmonares saudáveis, indicando uma possível seletividade dos compostos, haja vista que apresentaram baixa toxicidade para as células não cancerosas.

Os testes de viabilidade celular foram conduzidos novamente em células A2780 (tumoral de ovário) e A2780cis (tumoral de ovário com resistência à cisplatina) com um maior

tempo de incubação (72 horas). Os resultados são apresentados na **Tabela 9**. Observa-se uma melhora considerável nos valores de IC_{50} com o aumento no tempo de incubação. Além disso, a alteração do quarto sítio de coordenação altera os resultados de citotoxicidade, sendo os melhores resultados demonstrados pelo complexo com o derivado de tiocianato. Os fatores de resistência dos complexos de paládio comparados à CDDP também são apresentados na **Tabela 9**. Os resultados são expressos como a razão entre os valores de IC_{50} na linha celular resistente dividida pelos valores de IC_{50} na linha celular parental. Estes resultados indicam que o complexo **2** apresenta maior atividade frente a linhagem não resistente. De forma geral, podemos analisar os resultados biológicos como promissores e indicativos para prosseguirmos com a análise biológica destes compostos devido a não toxicidade em linhagem não tumoral.

Tabela 9 – Valores das concentrações de IC_{50} ($\mu\text{mol L}^{-1}$) obtidos para os complexos de Pd(II), tempo de incubação de 72 h e valores do fator de resistência (FR).

Compostos	Viabilidade Celular ($\mu\text{mol L}^{-1}$)		FR
	A2780	A2780cis	
1	63,750 \pm 2,353	>100	-
2	31,663 \pm 1,605	72,142 \pm 1,426	2,278
CDDP	4,818 \pm 0,078	27,887 \pm 2,208	5,788

$$FR = [A2780cis]/[A2780]. \text{ Fonte: Dados da pesquisa.}$$

Novos experimentos foram realizados em colaboração com a Universidade de Birmingham, com o intuito de avaliar a atividade citotóxica de todos os complexos. Para isto, estudos biológicos foram realizados utilizando a linhagem A2780 (carcinoma de ovário humano) para os ligantes livres e alguns dos complexos (**Tabela 10**). O diferencial deste experimento foi que a concentração de IC_{50} foi calculada baseado na concentração real de metal encontrado na célula determinada por ICP. O ligante livre HL1, bem como os precursores metálicos usados nas sínteses são inativos frente a linhagem celular A2780, apresentando valor de IC_{50} acima de 50 μM sendo considerados inativos.

Observa-se que a complexação do ligante ao centro de paládio não afeta a atividade citotóxica. Nota-se ainda que a troca dos coligantes cloretos por tiocianato nos complexos não influencia na citotoxicidade dos complexos. Por outro lado, ao se trocar o centro metálico paládio por platina no complexo **4** ocorre um aumento considerável na atividade ($IC_{50} = 0,55$

μM), sendo este complexo mais ativo que a cisplatina. A análise das propriedades citotóxicas dos compostos sugere que o efeito de morte celular observado para o complexo **4** pode ser atribuído à coordenação do ligante ao centro de Pt(II). Portanto, os resultados preliminares obtidos até agora revelam o complexo **4** como um candidato promissor para se aprofundar o estudo futuramente. Como indicado nos testes de estabilidade o complexo **4** é instável nas matrizes avaliadas, por isso, considera-se que este pode atuar como um pró fármaco.

Tabela 10 – Valores de IC_{50} para os compostos em estudo frente a linhagem celular A2780.

CDDP: cisplatina.

Compostos	IC_{50} (μM)
[PdCl₂(MeCN)₂]	> 50
K₂[PtCl₄]	> 50
HL1	> 100
1	> 50
2	> 50
3	> 50
4	0,55±0,07
CDDP	1,20±0,03

Fonte: Dados da pesquisa.

6 CONCLUSÃO

O desenvolvimento deste trabalho permitiu a síntese do ligante HL1 já registrado na literatura e a síntese de quatro complexos inéditos [PdCl(L1)] (**1**), [PdSCN(L1)] (**2**), [PtCl(L1)] (**3**) e [PtSCN(L1)] (**4**), com rendimentos variados e alta pureza. Com exceção do ligante HL1, nenhuma das reações exigiram controles de atmosfera inerte. As caracterizações dos complexos foram realizadas através das técnicas de caracterização de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas e difração de raios X em monocristal. Por meio da espectroscopia vibracional na região do infravermelho foi possível observar estiramentos característicos do ligante bem como os modos vibracionais referentes aos coligantes cloreto e tiocianato. Através da técnica de difração de raios X foi possível elucidar a estrutura quadrada distorcido dos complexos **1** e **2** com o ligante atuando em modo tridentado assim como havia sido previsto pelas técnicas espectroscópicas.

Testes de estabilidade indicaram que, provavelmente, apenas o complexo **1** é capaz de manter sua esfera de coordenação em diversas condições, enquanto os outros complexos são instáveis e podem atuar como pró-fármacos.

Os testes de atividade citotóxica em linhagens de células tumorais (A2780, A2780Cis, A549) revelaram que, após 72 horas de incubação, o complexo **2** apresentou os melhores resultados de atividade antiproliferativa.

Os complexos **1** e **2** não demonstraram toxicidade em células não tumorais, o que é um achado promissor para possíveis aplicações terapêuticas.

A complexação do ligante HL1 ao centro de Pt(II) com o ligante tiocianato resultou em uma melhora significativa na atividade citotóxica, destacando o complexo **4** como o resultado mais promissor do estudo.

REFERÊNCIAS

ABDOLMALEKI, S., A. PANJEHPOUR, S. KHAKSAR, M. GHADERMAZI and S. ROSTAMNIA (2023). "Evaluation of central-metal effect on anticancer activity and mechanism of action of isostructural Cu(II) and Ni(II) complexes containing pyridine-2,6-dicarboxylate." Eur J Med Chem **245**(Pt 1): 114897.

DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114897

ADAMS, H., N. A. BAILEY, D. E. FENTON and Q.-Y. HE (1996). "Zinc(II) complexes of tripodal ligands providing phenolate and pyridine donors: formation, structure and hydrolytic activity." Dalton Transactions(13): 2857-2865.

DOI: <https://doi.org/10.1039/DT9960002857>

AGOSTINIS, P., K. BERG, K. A. CENGEL, T. H. FOSTER, A. W. GIROTTI, S. O. GOLLNICK, S. M. HAHN, M. R. HAMBLIN, A. JUZENIENE, D. KESSEL, M. KORBELIK, J. MOAN, P. MROZ, D. NOWIS, J. PIETTE, B. C. WILSON and J. GOLAB (2011). "Photodynamic therapy of cancer: an update." CA: A Cancer Journal for Clinicians **61**(4): 250-281.

DOI: 10.3322/caac.20114

AL-RUBEAI, M. and R. P. SINGH (1998). "Apoptosis in cell culture." Current Opinion in Biotechnology **9**(2): 152-156.

DOI: 10.1016/s0958-1669(98)80108-0

ALLEN, T. M. (2002). "Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy." Nature Reviews Cancer **2**(10): 750-763.

DOI: 10.1038/nrc903

ALMEIDA, V. L. d., A. LEITÃO, L. d. C. B. REINA, C. A. MONTANARI, C. L. DONNICI and M. T. P. LOPES (2005). "Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução." Química nova **28**: 118-129.

DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000100021>

ATKINS, P., T. OVERTON, J. ROURKE, M. WELLER, F. ARMSTRONG and M. HAGERMAN (2010). Shriver and Atkins' Inorganic Chemistry, Oxford University Press, USA.

BAKKER, J. M., T. BESSON, J. LEMAIRE, D. SCUDERI and P. MAÎTRE (2007). "Gas-Phase Structure of a π -Allyl-Palladium Complex: Efficient Infrared Spectroscopy in a 7 T Fourier Transform Mass Spectrometer." The Journal of Physical Chemistry A **111**(51): 13415-13424.

DOI: 10.1021/jp074935e

BARISIC, M., R. SILVA E SOUSA, S. K. TRIPATHY, M. M. MAGIERA, A. V. ZAYTSEV, A. L. PEREIRA, C. JANKE, E. L. GRISHCHUK and H. MAIATO (2015). "Mitosis. Microtubule detyrosination guides chromosomes during mitosis." Science **348**(6236): 799-803.

DOI: 10.1126/science.aaa5175

BAZSEFIDPAR, P., E. EFTEKHAR, M. Z. JAHROMI, A. R. NIKPOOR, M. E. MOGHADAM and S. ZOLGHADRI (2023). "In-vitro cytotoxicity and in-vivo antitumor activity of two platinum complexes with 1,3-dimethyl pentyl glycine ligand against breast cancer." J Inorg Biochem **241**: 112144.

DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2023.112144

BUGARČIĆ, Ž. D., J. BOGOJESKI and R. VAN ELDIK (2015). "Kinetics, mechanism and equilibrium studies on the substitution reactions of Pd(II) in reference to Pt(II) complexes with bio-molecules." Coordination Chemistry Reviews **292**: 91-106.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.02.016>

BUZUN, K., A. KRYSHCHYSHYN-DYLEVYCH, J. SENKIV, O. ROMAN, A. GZELLA, K. BIELAWSKI, A. BIELAWSKA and R. LESYK (2021). "Synthesis and Anticancer Activity Evaluation of 5-[2-Chloro-3-(4-nitrophenyl)-2-propenylidene]-4-thiazolidinones." Molecules **26**(10).

DOI: 10.3390/molecules26103057

CASSIM, S., M. VUČETIĆ, M. ŽDRALEVIĆ and J. POUYSSEGUR (2020). "Warburg and beyond: The power of mitochondrial metabolism to collaborate or replace fermentative glycolysis in cancer." Cancers **12**(5): 1119.

DOI: 10.3390/cancers12051119

CEPEDA, V., M. A. FUERTES, J. CASTILLA, C. ALONSO, C. QUEVEDO and J. M. PÉREZ (2007). "Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity." Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry **7**(1): 3-18.

DOI: 10.2174/187152007779314044

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

DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.126905

CHABNER, B. A. and T. G. ROBERTS, Jr. (2005). "Timeline: Chemotherapy and the war on cancer." Nature Reviews Cancer **5**(1): 65-72.

DOI: 10.1038/nrc1529

CHERNYSHEV, V. M. and V. P. ANANIKOV (2022). "Nickel and Palladium Catalysis: Stronger Demand than Ever." ACS Catalysis **12**(2): 1180-1200.

DOI: <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c04705>

CHRISTOFORI, G. and D. HANAHAN (1994). "Molecular dissection of multi-stage tumorigenesis in transgenic mice." Seminars in Cancer Biology **5**(1): 3-12.

COSTA, L. A., W. ROCHA, W. ALMEIDA and H. SANTOS (2003). "The hydrolysis process of the cis-dichloro(ethylenediamine)Pt(II): A theoretical study." Journal of Chemical Physics **118**: 10584-10592.

DOI:10.1063/1.1573177

COSTA, L. A. S., W. R. ROCHA, W. B. DE ALMEIDA and H. F. DOS SANTOS (2004). "The solvent effect on the aquation processes of the cis-dichloro(ethylenediammine)Pt(II) using continuum solvation models." Chemical Physics Letters **387**(1): 182-187.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.02.001>

DAS, M., S. MUKHERJEE, M. M. ISLAM, I. CHOUDHURI, N. BHATTACHARYYA, B. C. SAMANTA, B. DUTTA and T. MAITY (2022). "Response of ancillary azide ligand in designing a 1D copper(II) polymeric complex along with the introduction of high DNA- and HAS-binding efficacy, leading to impressive anticancer activity: A compact experimental and theoretical approach." ACS Omega **7**(27): 23276-23288.

DOI: 10.1021/acsomega.2c01403

DASARI, S. and P. B. TCHOUNWOU (2014). "Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action." European Journal of Pharmacology **740**: 364-378.

DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025

DE LIMA, R. G., A. C. TEDESCO, R. S. DA SILVA and M. J. LAWRENCE (2017). "Ultradeformable liposome loaded with zinc phthalocyanine and [Ru(NH.NHq)(tpy)NO]⁽³⁺⁾ for photodynamic therapy by topical application." Photodiagnosis and Photodynamic Therapy **19**: 184-193.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.05.013>

DESHPANDE, A., P. SICINSKI and P. W. HINDS (2005). "Cyclins and cdks in development and cancer: a perspective." Oncogene **24**(17): 2909-2915.

DOI: 10.1038/sj.onc.1208618

ELMORE, S. (2007). "Apoptosis: a review of programmed cell death." Toxicologic Pathology **35**(4): 495-516.

DOI: 10.1080/01926230701320337

FAN, T. J., L. H. HAN, R. S. CONG and J. LIANG (2005). "Caspase family proteases and apoptosis." Acta Biochimica et Biophysica Sinica **37**(11): 719-727.

DOI: 10.1111/j.1745-7270.2005.00108.x

FINK, S. L. and B. T. COOKSON (2005). "Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells." Infection and Immunity **73**(4): 1907-1916.

DOI: 10.1128/IAI.73.4.1907-1916.2005

FREZZA, M., S. HINDO, D. CHEN, A. DAVENPORT, S. SCHMITT, D. TOMCO and Q. P. DOU (2010). "Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy." Current Pharmaceutical Design **16**(16): 1813-1825.

DOI: 10.2174/138161210791209009

MISSLER, G. L.; FISCHER, P. J.; TARR, D. A. **INORGANIC CHEMISTRY**. BOSTON: PEARSON, 2014. 201-210.

GHANAVAT, M., M. SHAHROUZIAN, Z. DERIS ZAYERI, S. BANIHASHEMI, S. M. KAZEMI and N. SAKI (2021). "Digging deeper through glucose metabolism and its regulators in cancer and metastasis." Life Sciences **264**: 118603.

DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118603

GIROTTI, M. R., M. SALATINO, T. DALOTTO-MORENO and G. A. RABINOVICH (2020). "Sweetening the hallmarks of cancer: Galectins as multifunctional mediators of tumor progression." Journal of Experimental Medicine **217**(2).

DOI: 10.1084/jem.20182041

GÓMEZ-RUIZ, S., D. MAKSIMOVIĆ-IVANIĆ, S. MIJATOVIĆ and G. N. KALUĐEROVIĆ (2012). "On the discovery, biological effects, and use of Cisplatin and metallocenes in anticancer chemotherapy." Bioinorganic Chemistry and Applications **2012**: 140284.

DOI: 10.1155/2012/140284

GONÇALVES, A. C. R., Z. A. CARNEIRO, C. G. OLIVEIRA, A. DANUELLO, W. GUERRA, R. J. OLIVEIRA, F. B. FERREIRA, L. L. W. VELOSO-SILVA, F. A. H. BATISTA, J. C. BORGES, S. DE ALBUQUERQUE, V. M. DEFLON and P. I. S. MAIA (2017). "PtII, PdII and AuIII complexes with a thiosemicarbazone derived from diacetylmonooxime: Structural analysis, trypanocidal activity, cytotoxicity and first insight

into the antiparasitic mechanism of action." European Journal of Medicinal Chemistry **141**: 615-631.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.013>

GRAHAM, J., M. MUHSIN and P. KIRKPATRICK (2004). "Cetuximab." Nature Reviews Drug Discovery **3**(7): 549-550.

DOI: 10.1038/nrd1445

GRAHAM, J., M. MUSHIN and P. KIRKPATRICK (2004). "Oxaliplatin." Nature Reviews Drug Discovery **3**(1): 11-12.

DOI: 10.1038/nrd1287

GREEN, D. R. (2022). "Caspase activation and inhibition." Cold Spring Harbor Perspectives in Biology **14**(8).

DOI: 10.1101/cshperspect.a041020

GUO, Y., J. TAN, Y. MIAO, Z. SUN and Q. ZHANG (2019). "Effects of microvesicles on cell apoptosis under hypoxia." Oxidative Medicine and Cellular Longevity **2019**: 5972152.

DOI:10.1155/2019/5972152

HAMBLIN, M. R. (2020). "Photodynamic therapy for cancer: What's past is prologue." Photochemistry and Photobiology **96**(3): 506-516.

DOI: 10.1111/php.13190

HANAHAN, D. (2022). "Hallmarks of cancer: New dimensions." Cancer Discovery **12**(1): 31-46.

DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059

HANAHAN, D. and R. A. WEINBERG (2000). "The hallmarks of cancer." cell **100**(1): 57-70.

DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9

HANAHAN, D. and R. A. WEINBERG (2011). "Hallmarks of cancer: the next generation." Cell **144**(5): 646-674.

DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013

HARRINGTON, E. A., M. R. BENNETT, A. FANIDI and G. I. EVAN (1994). "c-Myc-induced apoptosis in fibroblasts is inhibited by specific cytokines." The EMBO Journal **13**(14): 3286-3295.

DOI: 10.1002/j.1460-2075.1994.tb06630.x

HUANG, Y. C., J. HARIBABU, C. M. CHIEN, G. SABAPATHI, C. K. CHOU, R. KARVEMBU, P. VENUVANALINGAM, W. M. CHING, M. L. TSAI and S. C. N. HSU (2019). "Half-sandwich Ru(η (6)-p-cymene) complexes featuring pyrazole appended ligands: Synthesis, DNA binding and in vitro cytotoxicity." J Inorg Biochem **194**: 74-84.

DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2019.02.012

HUSSAIN, A., M. F. ALAJMI, M. T. REHMAN, S. AMIR, F. M. HUSAIN, A. ALSALME, M. A. SIDDIQUI, A. A. ALKHEDHAIRY and R. A. KHAN (2019). "Copper(II) complexes as potential anticancer and Nonsteroidal anti-inflammatory agents: In vitro and in vivo studies." Sci Rep **9**(1): 5237.

DOI: 10.1038/s41598-019-41063-x

IARC, I. A. f. R. o. C.-. (2020). "Cancer Today." Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home>
Acesso em 03 de fevereiro de 2023.

ICARD, P., L. FOURNEL, Z. WU, M. ALIFANO and H. LINCET (2019). "Interconnection between metabolism and cell cycle in cancer." Trends in Biochemical Sciences **44**(6): 490-501.

DOI: 10.1016/j.tibs.2018.12.007

INCA, I. N. d. C.-. (2022). "Como surge o câncer?" Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20surge%20a%20partir,s%C3%A3o%20inativos%20e m%20c%C3%A9lulas%20normais>. Acesso em: 17 de maio de 2023.

INCA, I. N. d. C.-. (2022). "Quimioterapia." Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/quimioterapia> Acesso em: 14 de junho de 2023.

INCA, I. N. d. C.-. (2023). "Cirurgia." Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/cirurgia> Acesso em: 22 de maio de 2023.

INCA, I. N. d. C.-. (2023). "Radioterapia." Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/radioterapia> Acesso em: 22 de maio de 2023.

INDRACCOLO, S., E. GOLA, A. ROSATO, S. MINUZZO, W. HABELER, V. TISATO, V. RONI, G. ESPOSITO, M. MORINI, A. ALBINI, D. M. NOONAN, M. FERRANTINI, A. AMADORI and L. CHIECO-BIANCHI (2002). "Differential effects of angiostatin, endostatin and interferon-alpha(1) gene transfer on in vivo growth of human breast cancer cells." Gene Therapy **9**(13): 867-878.

DOI: 10.1038/sj.gt.3301703

JONES, C. J. and J. R. THORNBACK (2007). Medicinal applications of coordination chemistry, Royal Society of Chemistry.

KAR, S. (2016). "Unraveling cell-cycle dynamics in cancer." Cell Systems **2**(1): 8-10.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cels.2016.01.007>

KARTALOU, M. and J. M. ESSIGMANN (2001). "Mechanisms of resistance to cisplatin." Mutation Research/Reviews in Mutation Research **478**(1-2): 23-43.

DOI: 10.1016/s0027-5107(01)00141-5

KAWADE, V. A., A. A. KUMBHAR, A. S. KUMBHAR, C. NÄTHER, A. ERXLEBEN, U. B. SONAWANE and R. R. JOSHI (2011). "Mixed ligand cobalt(ii) picolinate complexes: synthesis, characterization, DNA binding and photocleavage." Dalton Transactions **40**(3): 639-650.

DOI:10.1039/c0dt01078b

KELLAND, L. (2007). "The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy." Nature Reviews Cancer **7**(8): 573-584.

DOI: 10.1038/nrc2167

KIM, J. and R. J. DEBERARDINIS (2019). "Mechanisms and implications of metabolic heterogeneity in cancer." Cell Metabolism **30**(3): 434-446.

DOI: 10.1016/j.cmet.2019.08.013

KLEIN, C. A. (2020). "Cancer progression and the invisible phase of metastatic colonization." Nature Reviews Cancer **20**(11): 681-694.

DOI: 10.1038/s41568-020-00300-6

KOSTYUKOVICH, A. Y., J. V. BURYKINA, D. B. EREMIN and V. P. ANANIKOV (2021). "Detection and Structural Investigation of Elusive Palladium Hydride Intermediates Formed from Simple Metal Salts." Inorg Chem **60**(10): 7128-7142.

DOI: 10.1021/acs.inorgchem.1c00173

LEBDAI, S., P. BIGOT, P. A. LEROUX, L. P. BERTHELOT, P. MAULAZ and A. R. AZZOUZI (2017). "Vascular targeted photodynamic therapy with padeliporfin for low risk prostate cancer treatment: midterm oncologic outcomes." The Journal of Urology **198**(2): 335-344.

DOI: 10.1016/j.juro.2017.03.119

LEVINE, H. A., S. PAMUK, B. D. SLEEMAN and M. NILSEN-HAMILTON (2001). "Mathematical modeling of capillary formation and development in tumor angiogenesis: penetration into the stroma." Bulletin of Mathematical Biology **63**(5): 801-863.

DOI: 10.1006/bulm.2001.0240

LI, T., G. KANG, T. WANG and H. HUANG (2018). "Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer." Oncology Letters **16**(1): 687-702.

DOI: 10.3892/ol.2018.8733

LIBERTI, M. V. and J. W. LOCASALE (2016). "The Warburg Effect: How does it benefit cancer cells?" Trends in Biochemical Sciences **41**(3): 211-218.

DOI: 10.1016/j.tibs.2015.12.001

- LOWE, S. W. and A. W. LIN (2000). "Apoptosis in cancer." Carcinogenesis **21**(3): 485-495.
DOI: 10.1093/carcin/21.3.485
- LUCAS, M. F., M. PAVELKA, M. E. ALBERTO and N. RUSSO (2009). "Neutral and acidic hydrolysis reactions of the third generation anticancer drug oxaliplatin." The Journal of Physical Chemistry B **113**(3): 831-838.
DOI: 10.1021/jp8086539
- MADHULAXMI, M., K. IYER, R. PERIASAMY, P. GAJENDRAN and T. LAKSHMI (2017). "Role of cisplatin in oral squamous cell carcinoma—A review." Journal of Advanced Pharmacy Education and Research **7**(2).
- MEDICI, S., M. PEANA, V. M. NURCHI, J. I. LACHOWICZ, G. CRISPONI and M. A. ZORODDU (2015). "Noble metals in medicine: Latest advances." Coordination Chemistry Reviews **284**: 329-350.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.08.002>
- MISHRA, H. and R. MUKHERJEE (2007). "Half-sandwich η^6 -benzene Ru(II) complexes of phenolate-based pyridylalkylamine/alkylamine ligands: Synthesis, structure, and stabilization of one-electron oxidized species." Journal of Organometallic Chemistry **692**(15): 3248-3260.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2007.03.041>
- MORANA, O., W. WOOD and C. D. GREGORY (2022). "The apoptosis paradox in cancer." International Journal of Molecular Sciences **23**(3).
DOI: 10.3390/ijms23031328
- MURRAY, A. (1994). "Cell cycle checkpoints." Current Opinion in Cell Biology **6**(6): 872-876.
DOI: 10.1016/0955-0674(94)90059-0
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. "Types of cancer treatment". 2017. Disponível em: Types of Cancer Treatment - NCI . Acesso em: 23 maio 2023.

NDAGI, U., N. MHLONGO and M. E. SOLIMAN (2017). "Metal complexes in cancer therapy - an update from drug design perspective." Drug Des Devel Ther **11**: 599-616.

DOI: 10.2147/DDDT.S119488

NEVES, A. P. and M. D. VARGAS (2011). "Platinum (II) complexes in cancer therapy." Revista Virtual de Química **3**(3): 196-209.

DOI: <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20110023>

OLIVEIRA, C. G., L. F. DALMOLIN, R. T. C. SILVA, R. F. V. LOPEZ, P. I. S. MAIA and J. A. MORETO (2020). "PLGA-nanoparticles loaded with a thiosemicarbazone derived Pd(II) complex as a potential agent to new formulations for human ovarian carcinoma treatment." New Journal of Chemistry **44**(35): 14928-14935.

DOI: 10.1039/D0NJ00580K

OLIVEIRA, C. G., I. ROMERO-CANELÓN, J. P. C. COVERDALE, P. I. S. MAIA, G. J. CLARKSON, V. M. DEFLON and P. J. SADLER (2020). "Novel tetranuclear Pd(II) and Pt(II) anticancer complexes derived from pyrene thiosemicarbazones." Dalton Trans **49**(28): 9595-9604.

DOI: <https://doi.org/10.1039/D0DT01133A>

OLIVEIRA, C. G., I. ROMERO-CANELÓN, M. M. SILVA, J. P. C. COVERDALE, P. I. S. MAIA, A. A. BATISTA, S. CASTELLI, A. DESIDERI, P. J. SADLER and V. M. DEFLON (2019). "Pd(II) complexes with thiosemicarbazones derived from pyrene as topoisomerase IB inhibitors." Dalton Transactions **48**(44): 16509-16517.

DOI: <https://doi.org/10.1039/C9DT02570G>

OSUCHOWSKI, M., D. BARTUSIK-AEBISHER, F. OSUCHOWSKI and D. AEBISHER (2021). "Photodynamic therapy for prostate cancer - A narrative review." Photodiagnosis and Photodynamic Therapy **33**: 102158.

DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.102158

PARK, J. H., W. Y. PYUN and H. W. PARK (2020). "Cancer metabolism: Phenotype, signaling and therapeutic targets." Cells **9**(10).

DOI: 10.3390/cells9102308

PAVIA, D. L., G. M. LAMPMAN, G. S. KRIZ and J. R. VYVYAN (2010). Introdução à espectroscopia, Cengage Learning.

PETERS, J. M. and F. J. GONZALEZ (2018). "The evolution of carcinogenesis." Toxicological Sciences **165**(2): 272-276.

DOI: 10.1093/toxsci/kfy184

PHAN, T. G. and P. I. CROUCHER (2020). "The dormant cancer cell life cycle." Nature Reviews Cancer **20**(7): 398-411.

DOI: 10.1038/s41568-020-0263-0

POOLE III, D. A., E. O. BOBYLEV, S. MATHEW and J. N. H. REEK (2022). "Entropy directs the self-assembly of supramolecular palladium coordination macrocycles and cages." Chemical Science **13**(34): 10141-10148.

DOI: <https://doi.org/10.1039/D2SC03154J>

ROSENBERG, A. R., M. TABACCHI, K. H. NGO, M. WALLENDORF, I. S. ROSMAN, L. A. CORNELIUS and S. DEMEHRI (2019). "Skin cancer precursor immunotherapy for squamous cell carcinoma prevention." JCI Insight **4**(6).

DOI: 10.1172/jci.insight.125476

ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L.; KRIGAS, T. Inhibition of Cell Division in Escherichia coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature*. v. 205, n. 4972, p. 698–699, 1 fev. 1965.

DOI: 10.1038/205698a0

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

SENG, H. L. and E. TIEKINK (2013). "Main-Group Medicinal Chemistry including Li and Bi." Comprehensive Inorganic Chemistry II **3**: 951-974.

DOI: 10.1016/B978-0-08-097774-4.00338-7

SHI, Y. (2002). "Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis." Molecular Cell **9**(3): 459-470.

DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00482-3

SHOUKRY, M. M. and R. VAN ELDIK (2023). "Equilibrium studies on Pd(II)-amine complexes with bio-relevant ligands in reference to their antitumor activity." International Journal of Molecular Sciences **24**(5).

DOI:10.3390/ijms24054843

SOUZA, E. T., P. J. S. MAIA, É. M. AZEVEDO, C. R. KAISER, J. A. L. C. RESENDE, C. B. PINHEIRO, T. A. HEINRICH, R. S. DA SILVA and M. SCARPELLINI (2011). "A series of mononuclear Co(III) complexes using tridentate N,O-donor ligands: Chemical properties and cytotoxicity activity." Journal of Inorganic Biochemistry **105**(12): 1767-1773.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.09.011>

TANG, Z., Z. XU, X. ZHU and J. ZHANG (2021). "New insights into molecules and pathways of cancer metabolism and therapeutic implications." Cancer Communications **41**(1): 16-36.

DOI: 10.1002/cac2.12112

TEE, D. and J. DISTEFANO, 3rd (2004). "Simulation of tumor-induced angiogenesis and its response to anti-angiogenic drug treatment: mode of drug delivery and clearance rate dependencies." Journal of Cancer Research and Clinical Oncology **130**(1): 15-24.

DOI: 10.1007/s00432-003-0491-1

TERRANOVA-BARBERIO, M., N. PAWLOWSKA, M. DHAWAN, M. MOASSER, A. J. CHIEN, M. E. MELISKO, H. RUGO, R. RAHIMI, T. DEAL, A. DAUD, M. D. ROSENBLUM, S. THOMAS and P. N. MUNSTER (2020). "Exhausted T cell signature predicts immunotherapy response in ER-positive breast cancer." Nature Communications **11**(1): 3584.

DOI: 10.1038/s41467-020-17414-y

TIMERBAEV, A. R., C. G. HARTINGER, S. S. ALEKSENKO and B. K. KEPPLER (2006). "Interactions of antitumor metallodrugs with serum proteins: advances in characterization using modern analytical methodology." Chemical Reviews **106**(6): 2224-2248.

DOI: 10.1021/cr040704h

TYLIŃSKA, B., B. WIATRAK, Ż. CZYŻNIKOWSKA, A. CIEŚLA-NIECHWIADOWICZ, E. GĘBAROWSKA and A. JANICKA-KŁOS (2021). "Novel Pyrimidine Derivatives as Potential Anticancer Agents: Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking Study." Int J Mol Sci **22**(8).

DOI: 10.3390/ijms22083825

VAN OPDENBOSCH, N. and M. LAMKANFI (2019). "Caspases in cell death, inflammation, and disease." Immunity **50**(6): 1352-1364.

DOI: 10.1016/j.immuni.2019.05.020

VASCONCELOS, A. C. (2000). "Patologia geral em hipertexto." Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais. disponível em: < <https://depto.icb.ufmg.br/dpat/old/pathip.htm> > acesso em 06 de junho de 2023

VAUPEL, P., H. SCHMIDBERGER and A. MAYER (2019). "The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression." International Journal of Radiation Biology **95**(7): 912-919.

DOI: 10.1080/09553002.2019.1589653

WHEATE, N. J., S. WALKER, G. E. CRAIG and R. OUN (2010). "The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials." Dalton Transactions **39**(35): 8113-8127.

DOI:10.1039/c0dt00292e

WHITE, E., T. GRODZICKER and B. W. STILLMAN (1984). "Mutations in the gene encoding the adenovirus early region 1B 19,000-molecular-weight tumor antigen cause the degradation of chromosomal DNA." Journal of Virology **52**(2): 410-419.

DOI: 10.1128/jvi.52.2.410-419.1984

WILLIAMS, D. and B. FINGLETON (2019). "Non-canonical roles for metabolic enzymes and intermediates in malignant progression and metastasis." Clinical & Experimental Metastasis **36**(3): 211-224.

DOI: 10.1007/s10585-019-09967-0

WONG, R. S. (2011). "Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment." Journal of Experimental & Clinical Cancer Research **30**(1): 87.

DOI: 10.1186/1756-9966-30-87

YIN, W., J. WANG, L. JIANG and Y. JAMES KANG (2021). "Cancer and stem cells." Experimental Biology and Medicine **246**(16): 1791-1801.

DOI: 10.1177/15353702211005390

YURGELUN, M. B., S. MASCIARI, V. A. JOSHI, R. C. MERCADO, N. M. LINDOR, S. GALLINGER, J. L. HOPPER, M. A. JENKINS, D. D. BUCHANAN, P. A. NEWCOMB, J. D. POTTER, R. W. HAILE, R. KUCHERLAPATI and S. SYNGAL (2015). "Germline TP53 mutations in patients with early-onset colorectal cancer in the colon cancer family registry." JAMA Oncology **1**(2): 214-221.

DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0197

ZENG, D., J. WU, H. LUO, Y. LI, J. XIAO, J. PENG, Z. YE, R. ZHOU, Y. YU, G. WANG, N. HUANG, J. WU, X. RONG, L. SUN, H. SUN, W. QIU, Y. XUE, J. BIN, Y. LIAO, N. LI, M. SHI, K. M. KIM and W. LIAO (2021). "Tumor microenvironment evaluation promotes precise checkpoint immunotherapy of advanced gastric cancer." The Journal for ImmunoTherapy of Cancer **9**(8).

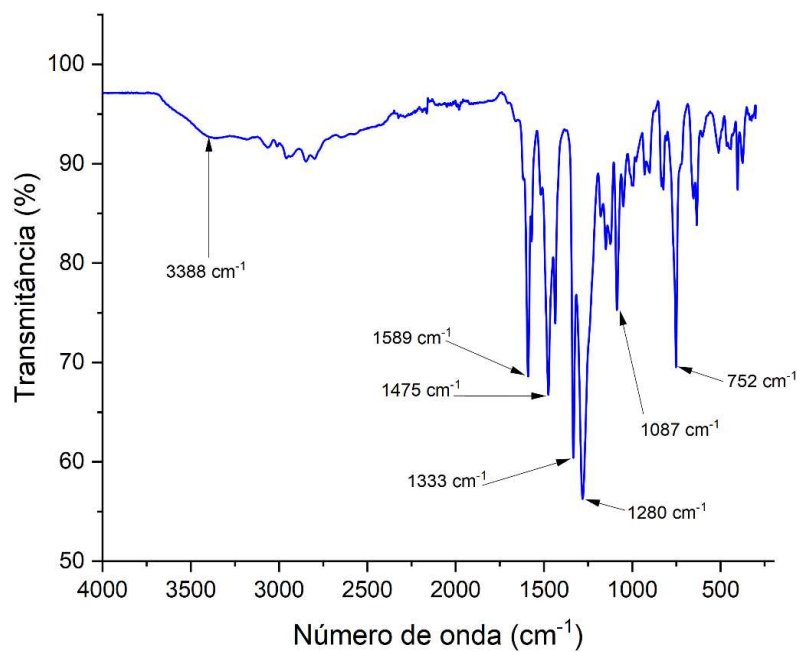
DOI: 10.1136/jitc-2021-002467

ZHANG, X., F. QI, S. WANG, J. SONG and J. HUANG (2020). "Synthesis, structure, in silico ADME evaluation and in vitro antioxidant of (E)-N-(4-ethylphenyl)-2-(isomeric methylbenzylidene)thiosemicarbazone derivatives." *Journal of Molecular Structure* **1199**: 126972.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.126972>

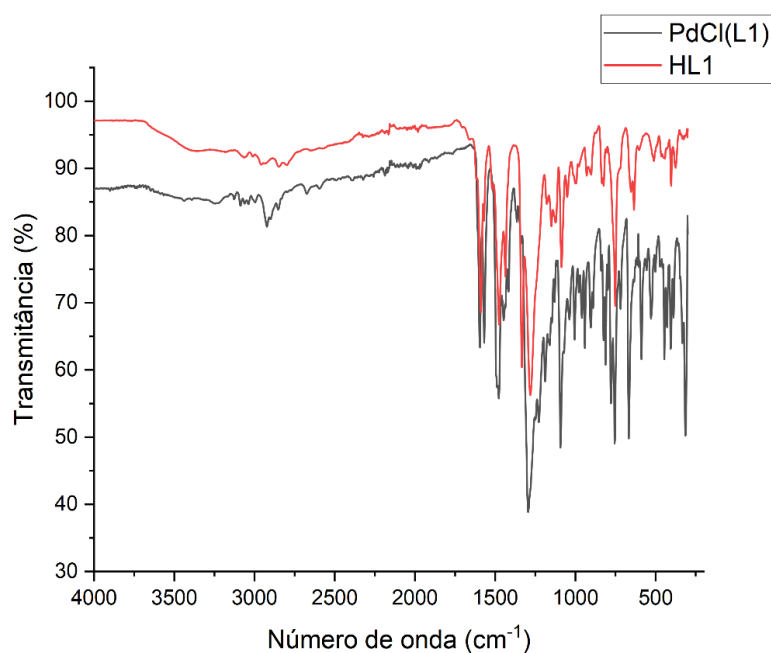
Espectro de absorção na região do infravermelho (Apêndice A)

Figura A1 – Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) para o ligante HL1.



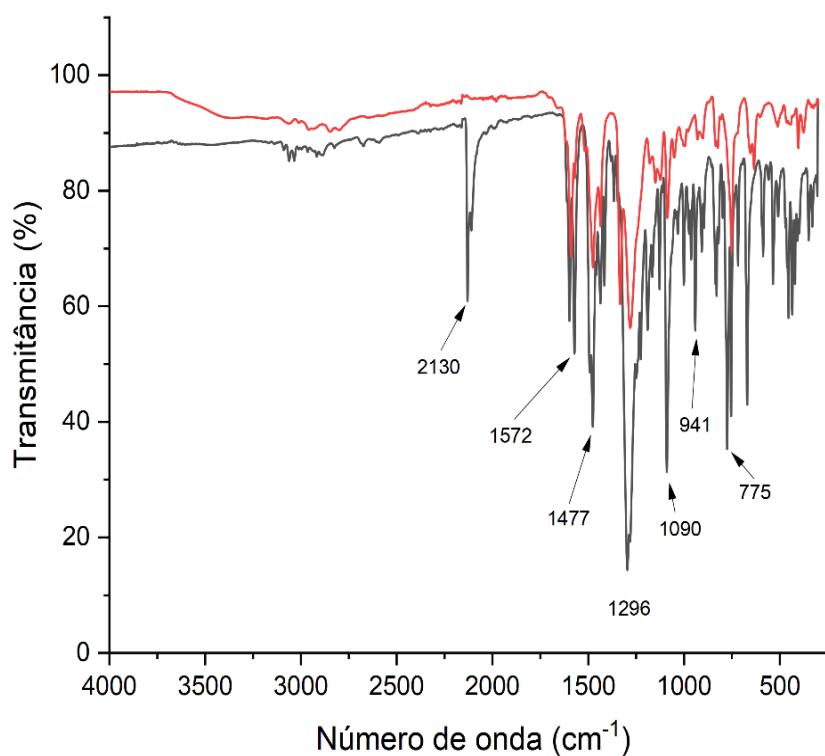
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A2 – Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) comparativo para o complexo **1** e o ligante HL1.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A3 – Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) comparativo para o complexo **2** (linha preta) e o ligante HL1 (linha vermelha).



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A435 – Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) comparativo para o complexo **3** (linha preta) e o ligante HL1 (linha vermelha).

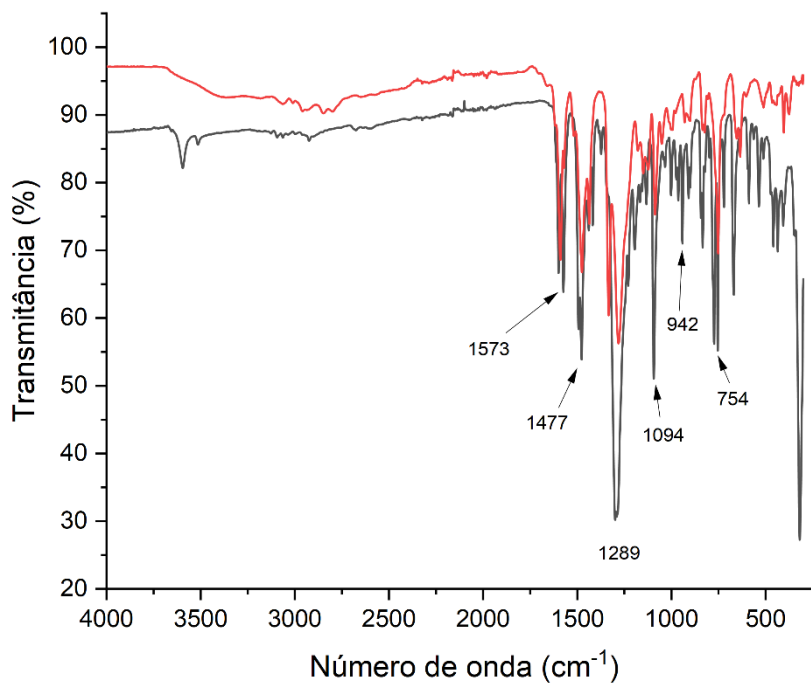
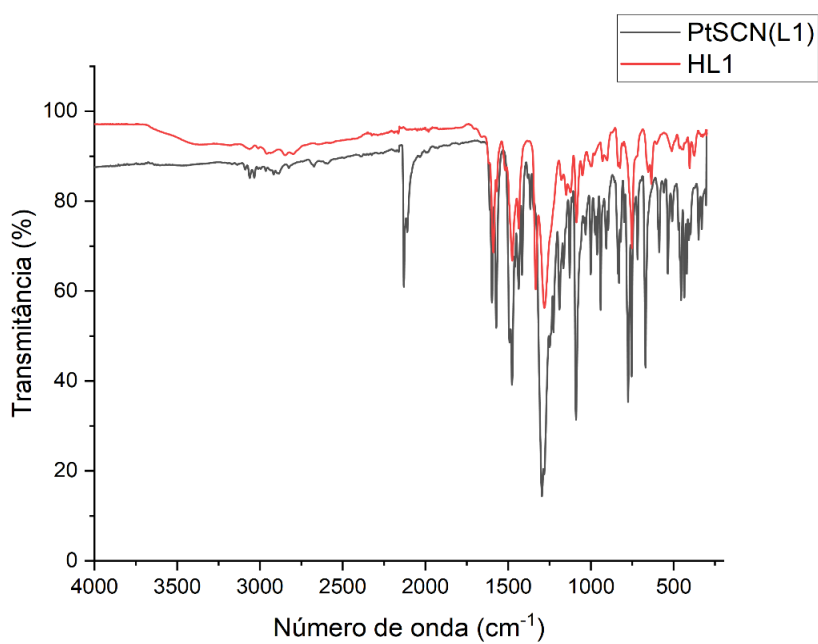


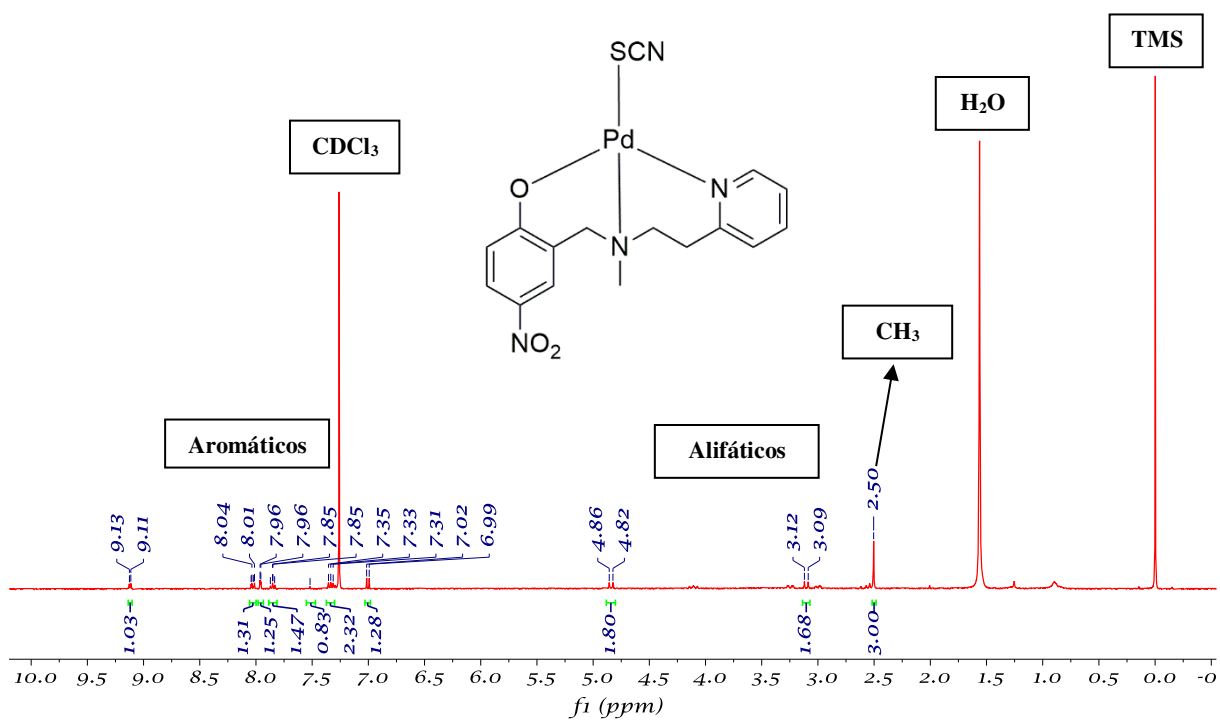
Figura A5 – Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) comparativo para o complexo **4** e o ligante HL1.



Fonte: Dados da pesquisa.

Ressonância Magnética Nuclear (Apêndice B)

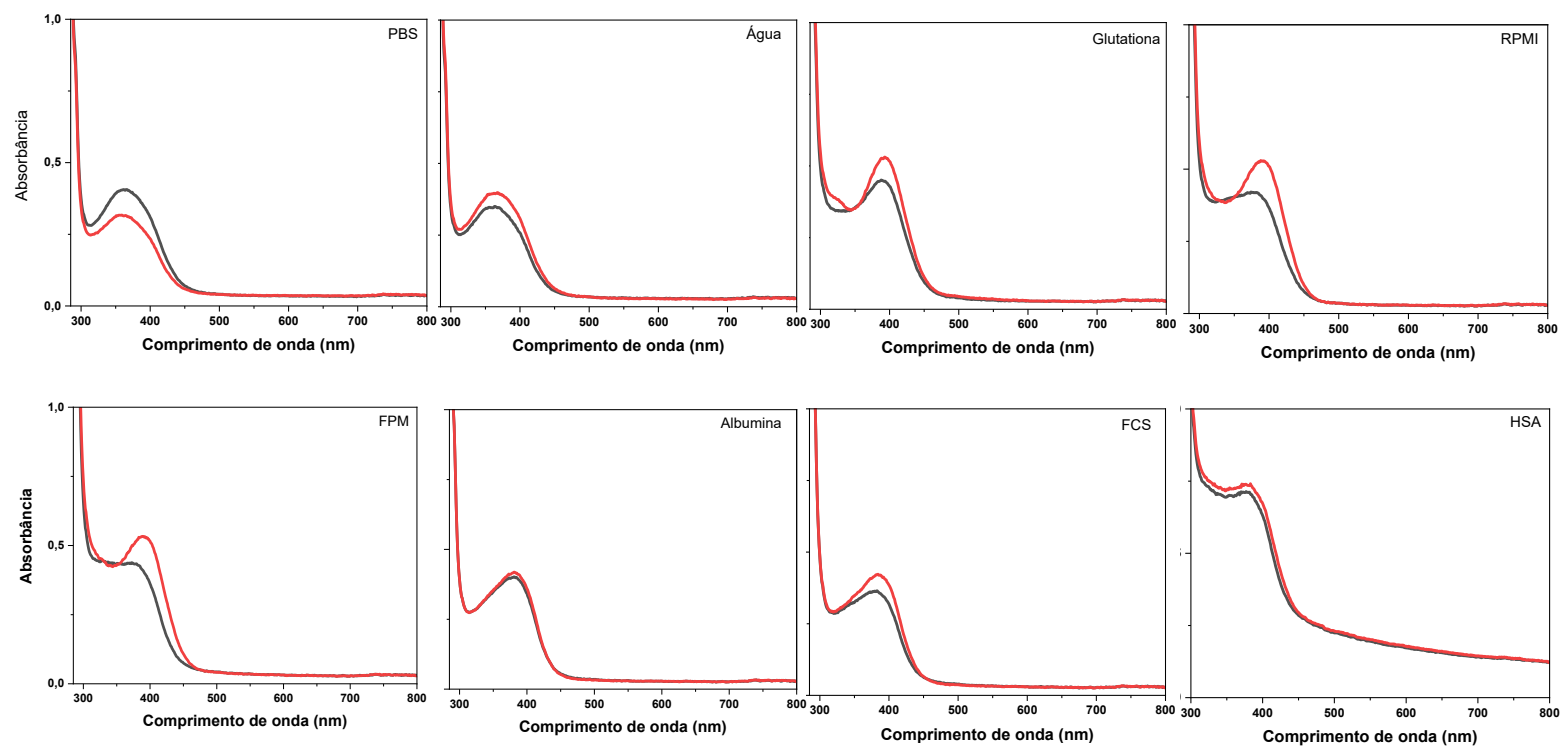
Figura B1 – Espectro de ^1H -RMN do complexo **2** em solução de CDCl_3 .



Fonte: Dados da pesquisa.

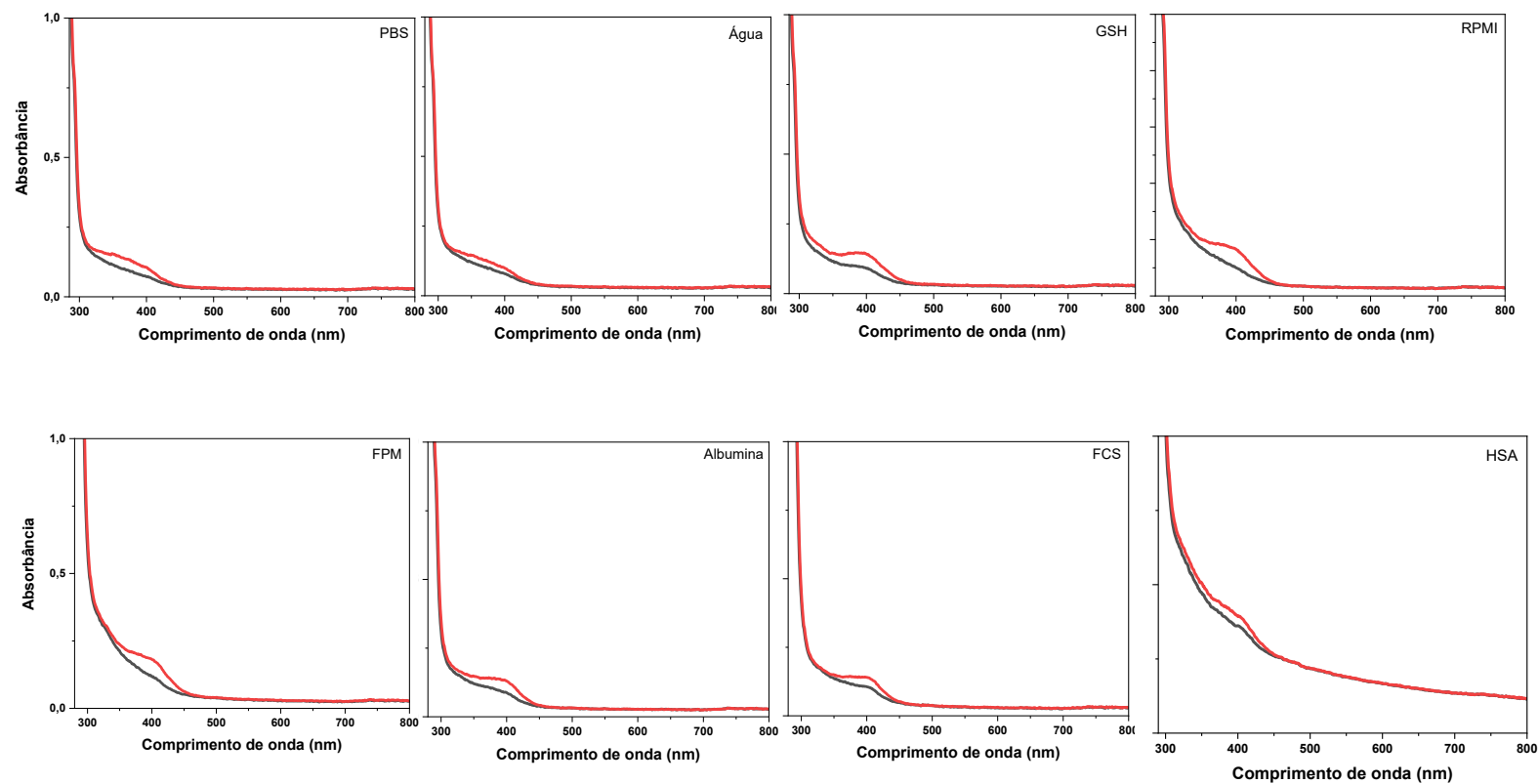
Testes de estabilidade (Apêndice C)

Figura C1 – Espectros de UV-Vis do complexo **1** em matrizes PBS, água, glutaciona, RPMI, FPM, albumina de soro bovino, FCS e albumina de soro humano, registrados imediatamente após a preparação (linha preta) e após 24 h (linha vermelha).



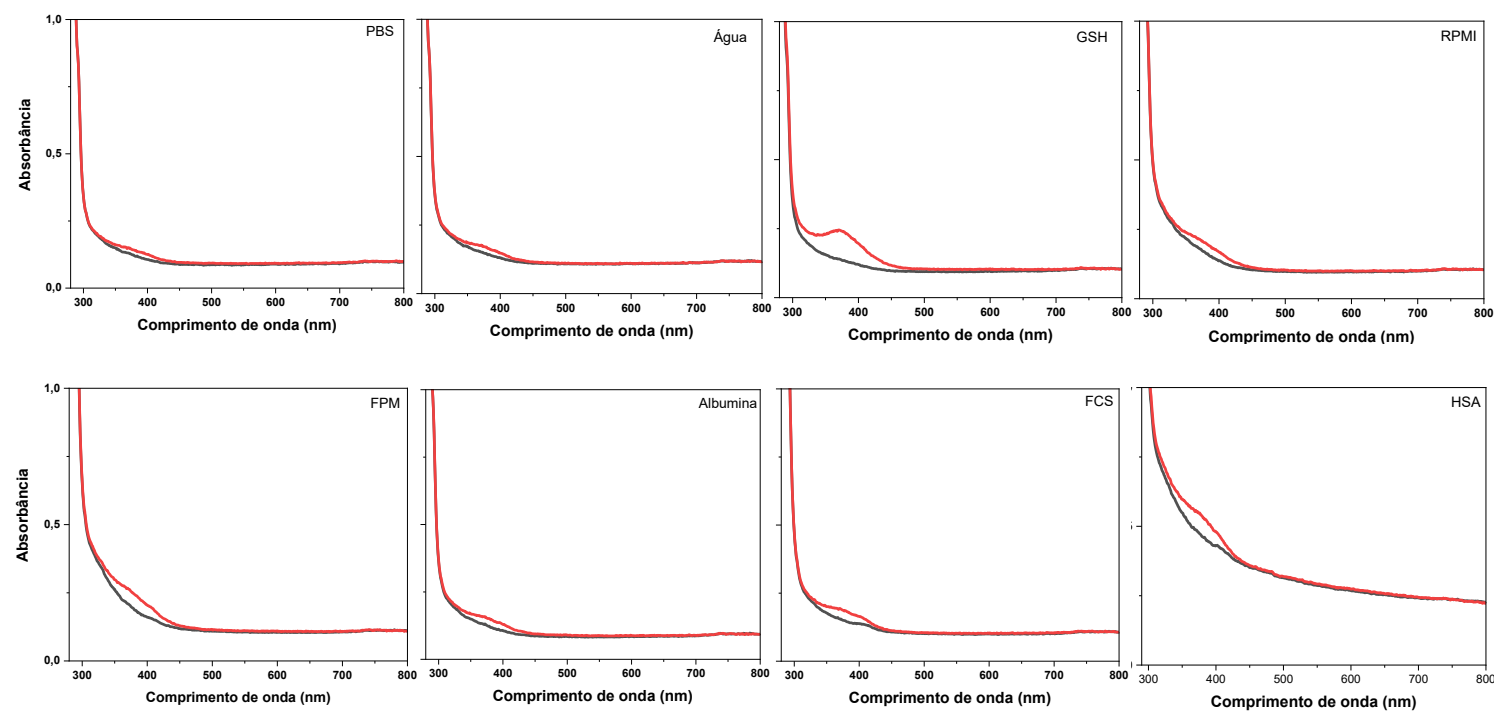
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C2 – Espectros de UV-Vis do complexo **2** em matrizes PBS, água, glutaciona, RPMI, FPM, albumina de soro bovino, FCS e albumina de soro humano, registrados imediatamente após a preparação (linha preta) e após 24 h (linha vermelha).



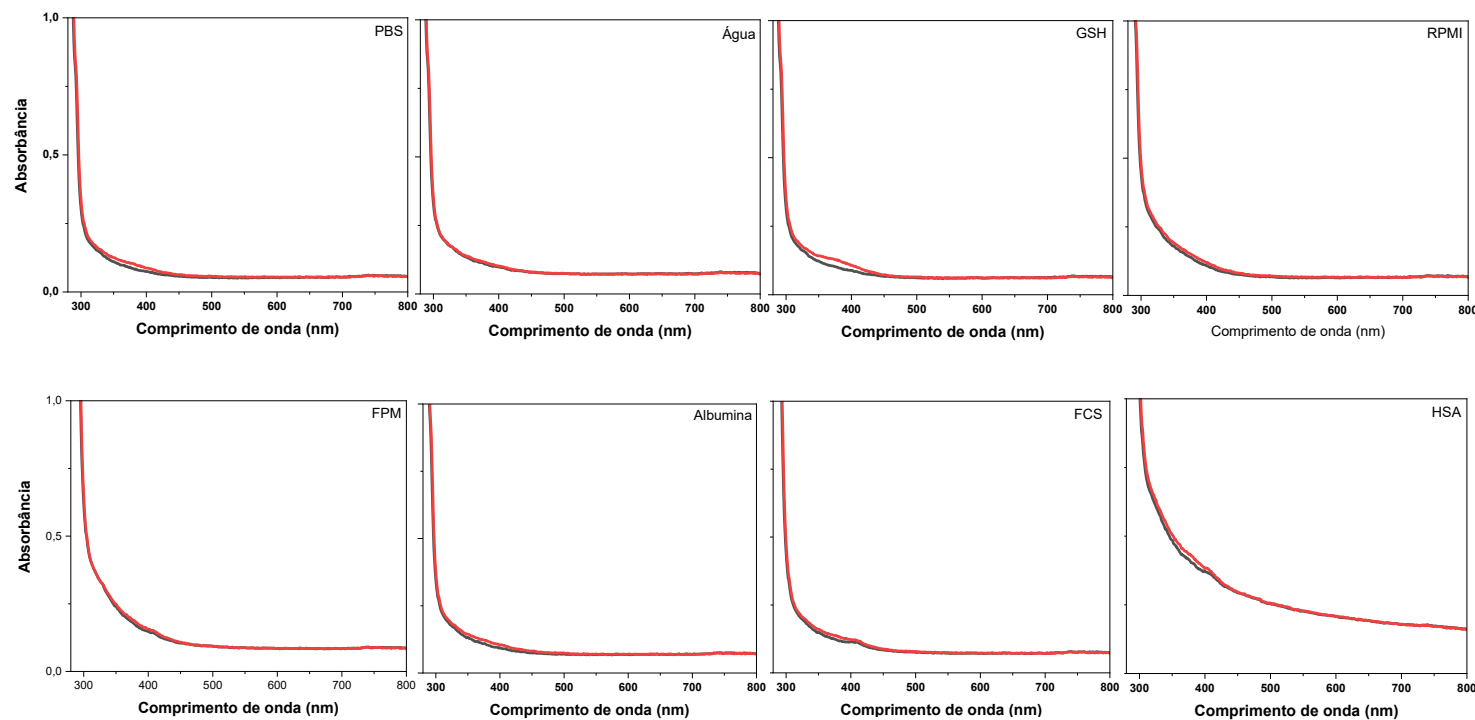
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C3 – Espectros de UV-Vis do complexo **3** em matrizes PBS, água, glutathiona, RPMI, FPM, albumina de soro bovino, FCS e albumina de soro humano, registrados imediatamente após a preparação (linha preta) e após 24 h (linha vermelha).



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C4 – Espectros de UV-Vis do complexo **4** em matrizes PBS, água, glutaciona, RPMI, FPM, albumina de soro bovino, FCS e albumina de soro humano, registrados imediatamente após a preparação (linha preta) e após 24 h (linha vermelha).



Fonte: Dados da pesquisa.