



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

RAPHAEL TRISTÃO CRUVINEL SILVA

TESE DE DOUTORADO

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS BIOLÓGICOS DE COMPLEXOS DE Pt(II)
e Pd(II) CONTENDO ÁCIDO GÁLICO E DERIVADOS

UBERLÂNDIA - MG

2024

RAPHAEL TRISTÃO CRUVINEL SILVA

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS BIOLÓGICOS DE COMPLEXOS DE Pt(II)
e Pd(II) CONTENDO ÁCIDO GÁLICO E DERIVADOS

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

Área de concentração: Química Inorgânica Medicinal

Orientador: Prof. Dr. Wendell Guerra

Coorientador: Prof. Dr. Celso de Oliveira Rezende Júnior

UBERLÂNDIA - MG

2024

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

S586 2024	<p>Silva, Raphael Tristão Cruvinel, 1991- Síntese, caracterização e estudos biológicos de complexos de Pt(II) e Pd(II) contendo ácido gálico e derivados [recurso eletrônico] / Raphael Tristão Cruvinel Silva. - 2024.</p> <p>Orientadora: Wendell Guerra. Coorientadora: Celso de Oliveira Rezende Júnior. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Química. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://doi.org/10.14393/ufu.te.2024.702 Inclui bibliografia. Inclui ilustrações.</p> <p>1. Química. I. Guerra, Wendell, 1977-, (Orient.). II. Rezende Júnior, Celso de Oliveira, 1987-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Química. IV. Título.</p> <p>CDU: 54</p>
--------------	---

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:	Tese de Doutorado Acadêmico, 148, PPGQUI				
Data:	Dezoito de setembro de dois mil e vinte e quatro	Hora de início:	13h	Hora de encerramento:	17h
Matrícula do Discente:	11923QMI007				
Nome do Discente:	Raphael Tristão Cruvinel Silva				
Título do Trabalho:	“Síntese, caracterização e estudos biológicos de complexos de Pt(II) e Pd(II) contendo ácido gálico e derivados”				
Área de concentração:	Química				
Linha de pesquisa:	Química Bioinorgânica				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	“Planejamento e síntese de candidatos a fármacos”.				
<u>ODS 3</u>	Saúde e bem-estar: assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades.				

Reuniu-se, por webconferência, link <https://teams.live.com/join/9351642050353?p=AvXaoDJKsN3xldpBG>, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Química, assim composta: Professores Doutores: **André Luiz Bogado e Renata Galvão de Lima**, da Universidade Federal de Uberlândia (UFU); **Ívina Paula de Souza**, do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG); **Jackson Antonio Lamounier Camargos Resende**, da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) e **Wendell Guerra**, orientador do candidato.

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

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

Aprovado.

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

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



Documento assinado eletronicamente por **Wendell Guerra, Professor(a) do Magistério Superior**, em 18/09/2024, às 17:28, 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 **Renata Galvão de Lima, Professor(a) do Magistério Superior**, em 18/09/2024, às 17:28, 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 **Andre Luiz Bogado, Professor(a) do Magistério Superior**, em 18/09/2024, às 17:28, 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 **Jackson Antonio Lamounier Camargos Resende, Usuário Externo**, em 18/09/2024, às 17:29, 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 **Ívina Paula de Souza, Usuário Externo**, em 19/09/2024, às 15:51, 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 **4889340** e o código CRC **74F12182**.

Dedico este trabalho ao meu pai, José Henrique Cruvinel da Silva (*in memorian*) e a minha avó materna, Arlett Luiza Tristão (*in memorian*).

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me colocar nesta caminhada, por ser uma fonte de força e sabedoria nos momentos difíceis que passei.

Agradeço aos meus pais José Henrique (*in memorian*) e Delma, por me apoiarem nas inúmeras decisões que acarretaram na minha presença no programa de pós-graduação em química da UFU. Por estarem ao meu lado em todo momento, não só para educar, mas em momentos tristes e felizes que fizeram e irão fazer parte da minha vida, o mais meu sincero obrigado.

Agradeço ao meu irmão Frederico, assim como meus pais, por me apoiar totalmente a chegar até aqui. Apesar de algumas brigas e discussões no passado, tenho certeza de que isto só fortaleceu a relação que temos hoje.

Aos professores e orientadores Dr. Wendell Guerra e Dr. Celso de Oliveira Rezende Júnior, pelo acolhimento na UFU e conseqüentemente no LaSFar, pela orientação, pela confiança na realização deste trabalho, pelos ensinamentos científicos adquiridos nesta jornada e principalmente pela enorme compreensão e paciência que tiveram comigo neste tempo.

A todos os meus colegas do LaSFar: Meiry, Ananda, Lara, Janaína, Luana, Wesley, Ana Clara, Flávia, Douglas, Guilherme, Danilo, Nicolas e Thibault Lapierre, pela amizade dentro e fora do ambiente de trabalho.

Ao técnico do Instituto de Química da UFU, Flaysner Magayver pelas análises de RMN.

Ao técnico do Instituto de Química da UFU, Roni Marcos do Santos pelas análises elementares e térmica.

Aos professores Dr. Robson José de Oliveira Júnior pelo ensaio em linhagens de células tumorais e Dr. Fernando Rogério Pavan pelo ensaio de tuberculose.

A professora Dra. Renata Diniz pela realização da análise de difração de Raios-X em monocristal.

Ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Química da UFU, pelo apoio institucional.

À Rede de Laboratórios Multiusuários da UFU (RELAM).

Ao Grupo de Pesquisa em Materiais Inorgânicos do Triângulo (GMIT), por disponibilizar o equipamento de infravermelho.

À banca examinadora.

À CAPES pela bolsa concedida, nº: 88887.502441/2020-00.

A todos os professores que participaram da minha formação.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1698-0423>.

“O insucesso é apenas uma oportunidade para
recomeçar com mais inteligência”

Henry Ford

ATIVIDADES ACADÊMICAS RELEVANTES DURANTE A CONSTRUÇÃO DA TESE

1. ARTIGOS CIENTÍFICOS PUBLICADOS EM REGIME DE PARCERIA

DNA interactions, antitubercular and cytotoxic activity of heteroleptic Cu²⁺ complexes containing 1,10-phenanthroline. **Journal of Molecular Structure**, 2021.

Antimicrobial resistance challenged with platinum(II) and palladium(II) complexes containing 1,10-phenanthroline and 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2(3H)-thione in *Campylobacter jejuni*. **Antibiotics-Basel**, 2022.

Synthesis and *in vitro* evaluation of antimycobacterial activity of two palladium(II) complexes based on 5-alkyl-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione derivatives. **Journal of Molecular Structure**, 2022.

A novel Pt²⁺ complex containing 1,4-benzodioxan-6-amine: Stability, DNA binding, and antitumor effects against human breast cancer cells. **Chemistry of Inorganic Materials**, 2024.

2. ARTIGOS PUBLICADOS

New Palladium(II) Complexes Containing Methyl Gallate and Octyl Gallate: Effect against *Mycobacterium tuberculosis* and *Campylobacter jejuni*. **Molecules**, 2023.

Crystal structure and *in vitro* biological studies of a Pt(II) complex based on gallic acid and triphenylphosphine. **Inorganica Chimica Acta**, 2024.

3. TRABALHO APRESENTADO EM EVENTOS

Síntese, caracterização e avaliação antitumoral *in vitro* de um novo complexo de platina contendo 1,4-benzodioxano-6-amina. Trabalho apresentado no primeiro workshop do Grupo de Materiais Inorgânicos do Triângulo Mineiro (GMIT) no ano de 2022.

RESUMO

A área da química inorgânica medicinal preocupa-se com o desenvolvimento de fármacos tendo como base um metal, bem como com o aumento da eficácia e segurança de metalofármacos já introduzidos nas práticas clínicas. Dentro deste contexto, a síntese racional de novos compostos de coordenação contendo moléculas bioativas é uma estratégia interessante, uma vez que os compostos obtidos podem ser mais efetivos e apresentar mecanismos de ação diferentes dos fármacos comerciais, tornando-os promissores para serem avaliados contra células resistentes em regimes quimioterápicos. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi realizar a síntese, caracterização e estudos biológicos de nove complexos inéditos, sendo quatro de Pd(II) e cinco de Pt(II) do tipo $[M(L)(PPh_3)_2]$ e $[M(L)(fen)]$, onde L = ácido gálico e derivados. Os compostos de coordenação obtidos foram caracterizados por análise elementar, análise condutimétrica, análise térmica, espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-vis) e infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear (1H , ^{13}C , ^{31}P) e difração de raios-X em monocristal (complexo **7**). Através das técnicas espectroscópicas e de difração de raios X, foi possível verificar que o ácido gálico e seus derivados coordenaram-se ao metal através das hidroxilas fenólicas em posição *meta* e *para*, após desprotonação. Adicionalmente, constatou-se a presença de moléculas de água de hidratação para os complexos de Pd(II) contendo fenantrolina em sua esfera de coordenação. Os valores de condutividade molar para soluções com concentração igual a 1×10^{-3} mol/L inferiram que todos os complexos são não eletrólitos. Duas linhagens tumorais (TG180 e B16-F10) e suas respectivas linhagens de células normais (C2C12 e NIH3T3) foram utilizadas para a avaliação da viabilidade celular dos novos complexos e foi possível observar a importância da presença da morfolina no grupo R do derivado de ácido gálico, onde seu respectivo complexo apresentou o melhor resultado dentre os compostos testados com índice de seletividade (IS) de 1,54. No ensaio antituberculose destacam-se os complexos **1** e **7** com valores de atividade mais próximos aos dos controles positivos utilizados em relação aos demais complexos, ambos coordenados com duas moléculas de trifenilfosfina, no entanto com diferentes derivados de ácido gálico completando suas respectivas esferas de coordenação.

Palavras-chave: metalofármacos, ligantes, complexos de Pd(II) e Pt(II), atividade *in vitro*, *Mycobacterium tuberculosis*

ABSTRACT

The area of medicinal inorganic chemistry is concerned with the development of drugs based on a metal, as well as increasing the effectiveness and safety of metallopharmaceuticals already introduced into clinical practices. Within this context, the rational synthesis of new coordination compounds containing bioactive molecules is an interesting strategy, since the compounds obtained may be more effective and present different mechanisms of action than commercial drugs, making them promising for evaluation against resistant cells in chemotherapy regimens. Therefore, the objective of this work was to carry out the synthesis, characterization and biological studies of nine new complexes, four of Pd(II) and five of Pt(II) of the type $[\mathbf{M}(\mathbf{L})(\text{PPh}_3)_2]$ and $[\mathbf{M}(\mathbf{L})(\text{phen})]$, where L = gallic acid and derivatives. The coordination compounds obtained were characterized by elemental analysis, conductimetric analysis, thermal analysis, spectroscopy in the ultraviolet-visible (UV-vis) and infrared (IR) region, nuclear magnetic resonance (^1H , ^{13}C , ^{31}P) and X-ray diffraction in single crystal (complex **7**). Using spectroscopic and X-ray diffraction techniques, it was possible to verify that gallic acid and its derivatives coordinated with the metal through phenolic hydroxyls in *meta* and *para* positions, after deprotonation. Additionally, the presence of hydration water molecules was verified for the Pd(II) complexes containing phenanthroline in their coordination sphere. The molar conductivity values for solutions with a concentration equal to 1×10^{-3} mol/L inferred that all complexes are non-electrolytes. Two tumor lines (TG180 and B16-F10) and their respective normal cell lines (C2C12 and NIH3T3) were used to evaluate the cell viability of the new complexes and it was possible to observe the importance of the presence of morpholine in the R group of the gallic acid derivative, where its respective complex presented the best result among the compounds tested with a selectivity index (SI) of 1.54. In the antituberculosis assay, complexes **1** and **7** stand out with activity values closer to those of the positive controls used in relation to the other complexes, both coordinated with two triphenylphosphine molecules, however with different gallic acid derivatives completing their respective coordination spheres.

Key-words: metallodrug, ligands, Pd(II) and Pt(II) complexes, *in vitro* activity, *Mycobacterium tuberculosis*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da arsfenamina	20
Figura 2 - Estruturas químicas do Taxol (1) e Taxotere (2)	21
Figura 3 - Esquema de transmissão da TB por via área	23
Figura 4 - Estrutura química dos fármacos de primeira linha	24
Figura 5 - Estrutura química dos fármacos de segunda linha.....	25
Figura 6 - Estrutura química da bedaquilina	26
Figura 7 - Estrutura química da cisplatina.....	27
Figura 8 - Reações de hidrólise da cisplatina e principais adutos Pt-DNA.....	28
Figura 9 - Estrutura química da glutathione	29
Figura 10 - Estrutura química dos metalofármacos de platina(II).....	29
Figura 11 - Estrutura química dos complexos de platina(II), A e B.	31
Figura 12 - Estrutura química dos complexos de Pt(II) contendo fluoroquinolonas	32
Figura 13 - Estrutura química dos complexos 1 e 10	33
Figura 14 - Estrutura química do Tookad	35
Figura 15 - Estrutura química dos complexos de paládio(II), E e F	36
Figura 16 - Estrutura química dos complexos de Pd(II) contendo derivados do 5-alkyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-thione, G e H.....	37
Figura 17 - Estrutura química do ácido gálico	38
Figura 18 - Estrutura química do metil-galato	39
Figura 19 - Estrutura química dos alkyl galatos	39
Figura 20 - Estrutura química do subgalato de bismuto	40
Figura 21 - Estrutura química do complexo [Pt(PG)(PPh ₃) ₂]	41
Figura 22 - Estrutura química dos ligantes utilizados no trabalho	43
Figura 23 - Estrutura química do complexo 1	46
Figura 24 - Estrutura química do complexo 2	47
Figura 25 - Estrutura química do complexo 3	48
Figura 26 - Estrutura química do complexo 4	49
Figura 27 - Estrutura química do complexo 5	50
Figura 28 - Estrutura química do complexo 6	51
Figura 29 - Estrutura química do complexo 7	52
Figura 30 - Estrutura química do complexo 8	53
Figura 31 - Estrutura química do complexo 9	54

Figura 32 - Esquema de reação para os complexos de Pd^{2+} obtidos a partir do precursor $\text{trans-}[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	56
Figura 33 - Esquema de reação para os complexos Pd^{2+} obtidos a partir do precursor $[\text{PdCl}_2(\text{fen})]$	57
Figura 34 - Esquema de reação para os complexos de Pt^{2+}	57
Figura 35 - Curva TGA/DTA do complexo 2	60
Figura 36 - Espectro de absorção do complexo 7 e seu respectivo ligante, DMSO (1×10^{-5} mol/L)	62
Figura 37 - Espectro de absorção do complexo 2 e seu respectivo ligante, DMSO (1×10^{-5} mol/L)	63
Figura 38 - Espectro vibracional na região do infravermelho do ligante ácido gálico.....	64
Figura 39 - Espectro vibracional na região do infravermelho do metil-galato.....	65
Figura 40 - Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo 1 e seu respectivo ligante	66
Figura 41 - Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo 2 e seu respectivo ligante	67
Figura 42 - Ampliação dos espectros de infravermelho dos complexos 1 e 7	68
Figura 43 - Ampliação dos espectros de infravermelho dos complexos 1, 2 e 7	69
Figura 44 - Espectro de RMN ^1H do metil-galato (DMSO, d_6)	70
Figura 45 - Espectro de RMN ^1H do complexo 1 (DMSO, d_6).....	71
Figura 46 - Espectro de RMN ^1H do complexo 2	72
Figura 47 - Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do metil-galato (DMSO, d_6)	73
Figura 48 - Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do complexo 1 (DMSO, d_6).....	74
Figura 49 - Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do complexo 2 (DMSO, d_6).....	74
Figura 50 - Espectro de RMN $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$ do complexo 1 (DMSO, d_6)	75
Figura 51 - Espectro de RMN $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$ do complexo 7 (DMSO, d_6)	76
Figura 52 - Representação da estrutura cristalina do complexo 7 gerada pelo software ToposPro.....	78
Figura 53 - Espectros de RMN ^1H do complexo 7 em diferentes tempos.....	79
Figura 54 - Espectro eletrônico na região do ultravioleta-visível do complexo 1 e seu respectivo ligante (DMSO, 1×10^{-5})	101
Figura 55 - Espectro eletrônico na região do ultravioleta-visível do complexo 3 e seu respectivo ligante (DMSO, 1×10^{-5})	102

Figura 56 - Espectro eletrônico na região do ultravioleta-visível do complexo 4 e seu respectivo ligante (DMSO, 1×10^{-5})	102
Figura 57 - Espectro eletrônico na região do ultravioleta-visível do complexo 5 e seu respectivo ligante (DMSO, 1×10^{-5})	103
Figura 58 - Espectro eletrônico na região do ultravioleta-visível do complexo 6 e seu respectivo ligante (DMSO, 1×10^{-5})	103
Figura 59 - Espectro eletrônico na região do ultravioleta-visível do complexo 7 e seu respectivo ligante (DMSO, 1×10^{-5})	104
Figura 60 - Espectro eletrônico na região do ultravioleta-visível do complexo 9 e seu respectivo ligante (DMSO, 1×10^{-5})	104
Figura 61 - Espectro de infravermelho do complexo 3 e seu respectivo ligante.....	105
Figura 62 - Espectro de infravermelho do complexo 4 e seu respectivo ligante.....	105
Figura 63 - Espectro de infravermelho do complexo 6 e seu respectivo ligante.....	106
Figura 64 - Espectro de infravermelho do complexo 7 e seu respectivo ligante.....	106
Figura 65 - Espectro de infravermelho do complexo 8 e seu respectivo ligante.....	107
Figura 66 - Espectro de infravermelho do complexo 9 e seu respectivo ligante.....	107
Figura 67 - Espectro de RMN ^1H do complexo 3	108
Figura 68 - Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do complexo 3	108
Figura 69 - Espectro de RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ do complexo 3.....	109
Figura 70 - Espectro de RMN ^1H do complexo 4	109
Figura 71 - Espectro de RMN ^{13}C do complexo 4	110
Figura 72 - Espectro de RMN ^1H do complexo 5	110
Figura 73 - Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do complexo 5	111
Figura 74 - Espectro de RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ do complexo 5.....	111
Figura 75 - Espectro de RMN ^1H do complexo 6	112
Figura 76 - Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do complexo 6	112
Figura 77 - Espectro de RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ do complexo 6.....	113
Figura 78 - Espectro de RMN ^1H do complexo 7	113
Figura 79 - Espectro de RMN ^{13}C do complexo 7	114
Figura 80 - Espectro de RMN ^1H do complexo 8	114
Figura 81 - Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do complexo 8	115
Figura 82 - Espectro de RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ do complexo 8.....	115

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados de mortalidade conforme os tipos de câncer em homens.....	19
Tabela 2 - Dados de mortalidade conforme os tipos de câncer em mulheres.....	19
Tabela 3 - Valores de MIC do ensaio bactericida da cepa resistente a isoniazida e etionamida	32
Tabela 4 - Valores de MIC dos complexos 1 e 10.....	34
Tabela 5 - Valores de IC ₅₀ para os complexos 1A e 1B em linhagens de células de câncer de ovário	36
Tabela 6 - Valores de MIC dos derivados alquils do ácido gálico	40
Tabela 7 - Dados de análise elementar (CHN) para os complexos obtidos.....	58
Tabela 8 - Valores de condutividade para os complexos em solução de DMSO (1x10 ⁻³ mol/L)	59
Tabela 9 - Atribuição das bandas observadas e respectivos valores de absorvidade molar para os ligantes	61
Tabela 10 - Atribuição de bandas observadas na região do ultravioleta-visível	62
Tabela 11 - Atribuição dos estiramentos de ligação dos derivados de ácido gálico	65
Tabela 12 - Atribuição das bandas dos complexos pela análise de infravermelho	67
Tabela 13 - Dados cristalográficos do complexo 7	77
Tabela 14 - Comprimentos de ligação do complexo 7	78
Tabela 15 - Ângulos de ligação do complexo 7	78
Tabela 16 - Valores de IC ₅₀ (μM) e IS nas linhagens de células testadas	80
Tabela 17 - Valores de MIC ₉₀ (μg/mL) dos compostos testados	81

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS – Organização Mundial da Saúde

DNA – ácido desoxirribonucleico (do inglês *deoxyribonucleic acid*)

INCA – Instituto Nacional do Câncer

TB – tuberculose

MTB – *Mycobacterium tuberculosis*

BCG – Bacillus Calmette-Guérin

FDA – Food and Drug Administration

IC₅₀ – concentração inibitória

μM – micromolar

MIC – concentração inibitória mínima

TFD – terapia fotodinâmica

MeOH – metanol

MHz – mega Hertz

J – constante de acoplamento

Hz – Hertz

mmol – milimol

μL – microlitro

nm – nanômetros

v/v – volume/volume

UFC – unidade formadora de colônias

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 CÂNCER	18
1.2 TUBERCULOSE	22
1.3 COMPLEXOS DE PLATINA(II)	27
1.3.1 Antineoplásicos	27
1.3.2 Agentes anti-MTB	31
1.4 COMPLEXOS DE PALÁDIO(II) COMO FÁRMACOS	34
1.5 ÁCIDO GÁLICO E DERIVADOS	37
2 OBJETIVOS	42
2.1 OBJETIVO GERAL	42
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
3 PARTE EXPERIMENTAL	43
3.1 REAGENTES E SOLVENTES	43
3.2 INSTRUMENTOS	44
3.2.1 Análise elementar (CHN)	44
3.2.2 Análise condutimétrica	44
3.2.3 Análise térmica	44
3.2.4 Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível (Uv-vis)	44
3.2.5 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho	45
3.2.6 Ressonância magnética nuclear de ¹H, ¹³C e ³¹P	45
3.2.7 Difração de raios X em monocristal	45
3.3 SÍNTESE DOS COMPOSTOS	45
3.3.1 Preparação dos complexos de Pd²⁺	45
3.3.2 Preparação dos complexos de Pt²⁺	50
3.4 ESTUDOS BIOLÓGICOS	55
3.4.1 Estudos de viabilidade celular	55

3.4.2 Tuberculose	55
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
4.1 ANÁLISE ELEMENTAR (CHN).....	58
4.2 ANÁLISE CONDUTIMÉTRICA	59
4.3 ANÁLISE TÉRMICA	60
4.4 ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL	61
4.5 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	64
4.6 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	69
4.6.1 RMN de ¹H	69
4.6.2 RMN de ¹³C {¹H}	72
4.6.3 RMN ³¹P {¹H}	75
4.7 DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM MONOCRISTAL.....	76
4.8 TESTE DE ESTABILIDADE	79
4.9 ENSAIO BIOLÓGICO.....	80
4.9.1 Viabilidade celular.....	80
4.9.2 Anti <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.....	81
5 CONCLUSÕES.....	83
REFERÊNCIAS	84
ANEXOS	101

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER

Câncer, uma palavra que desperta um misto de sentimentos, muitos deles marcados pela angústia por parte de quem o possui assim como por parte de seus familiares e amigos, o que não é para menos uma vez que segundo dados da OMS (Organização Mundial da Saúde) esta enfermidade é a segunda maior causadora de óbitos do planeta ficando atrás somente de doenças cardiovasculares.

A definição mais comum encontrada para o câncer é: doença onde há o crescimento e propagação descontrolada anormal de células, crescimento este iniciado em qualquer órgão ou tecido do corpo, de modo mais específico é o resultado da modificação da molécula de DNA gerando transcrições e informações genéticas erradas passadas para as células, onde sua propagação acarreta na formação de um tumor. Diferentes termos de mesmo significado para o câncer como neoplasia ou tumores malignos são encontrados na literatura e no dia-a-dia de clínicas. Outro termo relacionado a tal doença é o de metástase, caracterizada pelo espalhamento para outros órgãos ou tecidos além do inicial, sendo este processo biológico responsável pela maior causa de mortes de câncer pelo mundo ^[1-3]. Por possuir diferentes tecidos de origens, o câncer pode apresentar denominações distintas como carcinoma ou sarcoma, sendo o primeiro originário em tecidos epiteliais como pele e mucosas, e o segundo originário em tecidos conjuntivos como ossos e músculos ^[2].

Dentre os diferentes tipos de câncer há uma incidência maior diferenciados pelo sexo da pessoa, sendo o de mama, pulmão, colorretal, cervical e tireoide os mais comuns em mulheres e os de fígado, pulmão, colorretal, próstata e estômago mais comuns em homens ^[1]. Evidente que vários fatores estão relacionados a um indivíduo desenvolver esta patologia, dentre eles: genéticos, estilo de vida, exposição à radiação ultravioleta e contato com substâncias carcinogênicas ^[1].

Devido aos fatores genéticos serem os maiores responsáveis pelo desenvolvimento de algum tipo de câncer, a prevenção do mesmo é baseada nos hábitos de vida das pessoas, onde indivíduos que realizam atividades físicas regularmente diminuem o risco do desenvolvimento desta doença em relação a população sedentária ^[4]. A OMS lista alguns comportamentos ou mudanças de hábitos que podem ser adotados com a finalidade de redução da incidência de câncer na população, dentre eles destacam: realizar alguma atividade

física de forma regular, evitar o consumo de álcool e tabaco, evitar excesso de peso corporal, consumir alimentos saudáveis e reduzir o tempo de exposição à radiação ultravioleta ^[1].

De acordo com os dados divulgados em relatórios da OMS somente no ano de 2018 foram registrados 9,6 milhões de óbitos causados pelos diferentes tipos câncer ao redor do mundo. Os números apresentados nas Tabelas 1 e 2 são impactantes, pois apenas no Brasil no ano de 2020 ocorreram cerca de 230 mil óbitos causados pelo câncer, dados estes divulgados pelo INCA (Instituto Nacional do Câncer) ^[2].

Tabela 1 - Dados de mortalidade conforme os tipos de câncer em homens

Localização	Óbitos	%
Traqueia, brônquios e pulmões	16009	13,6
Próstata	15841	13,5
Cólon e reto	9889	8,4
Estômago	8772	7,5
Esôfago	6465	5,5
Fígado	6093	5,2
Pâncreas	5882	5,0
Sistema nervoso central	4787	4,1
Cavidade oral	4767	4,1
Laringe	3896	3,3
Todos	117512	100

Fonte: adaptado de [2]

Tabela 2 - Dados de mortalidade conforme os tipos de câncer em mulheres

Localização	Óbitos	%
Mama	17825	16,5
Traqueia, brônquios e pulmões	12609	11,6
Cólon e reto	10356	9,
Colo do útero	6627	6,1
Pâncreas	6011	5,5
Estômago	5078	4,7
Fígado	4670	4,3
Sistema nervoso central	4567	4,2

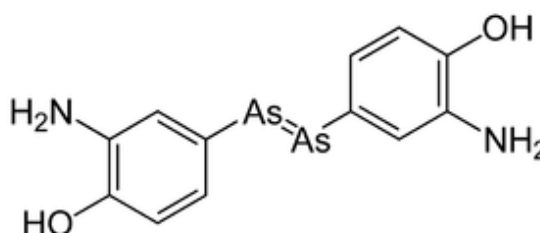
Ovário	3921	3,6
Leucemias	3035	2,8
Todos	108318	100

Fonte: adaptado de [2]

Desde que detectado precocemente diversos tipos de câncer possuem uma efetividade no seu tratamento para com a pessoa assim como uma possibilidade de cura para o paciente. Procedimento cirúrgico, radioterapia, transplante de medula óssea, terapia fotodinâmica, imunoterapia e quimioterapia são os tratamentos disponibilizados pela medicina atual para amenizar, tratar ou curar os pacientes acometidos por essa doença. Em muitos casos é necessária a combinação de dois ou mais tratamentos para extirpar as células tumorais do organismo de uma pessoa e dentre as terapias citadas, aquela mais recorrente no cotidiano de clínicas e ou hospitais oncológicos é a utilização de agentes quimioterápicos ^[1,5].

Médico, biofísico, imunologista, pai da quimioterapia, descobridor da quimioterapia, são alguns dos termos relacionados na busca pelo cientista alemão e prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 1908, Paul Ehrlich (1845-1915). Criador do conceito balas mágicas (do inglês *magic bullets*) defendia e enfatizava que fármacos deviam possuir apenas um alvo biológico (os agentes patogênicos ou as células tumorais) de modo a serem seletivos sem causar danos adicionais a tecidos ou células saudáveis, ou seja, não tóxicos. Dentre suas diversas contribuições na área da quimioterapia, destaca-se a utilização de compostos de arsênio para o tratamento da sífilis. Testes *in vivo* em coelhos infectados com *Treponema pallidum* (bactéria causadora da sífilis) realizados por Paul e seu parceiro de trabalho Sahachiro Hata (1873-1938) demonstraram que o composto conhecido como N° 606 apresentou um maior potencial de cura assim como o não surgimento de efeitos tóxicos, sendo o composto então patenteado como arsfenamina e comercialmente conhecido como Salvarsan no ano de 1910 ^[6-9], cuja estrutura química está representada na Figura 1.

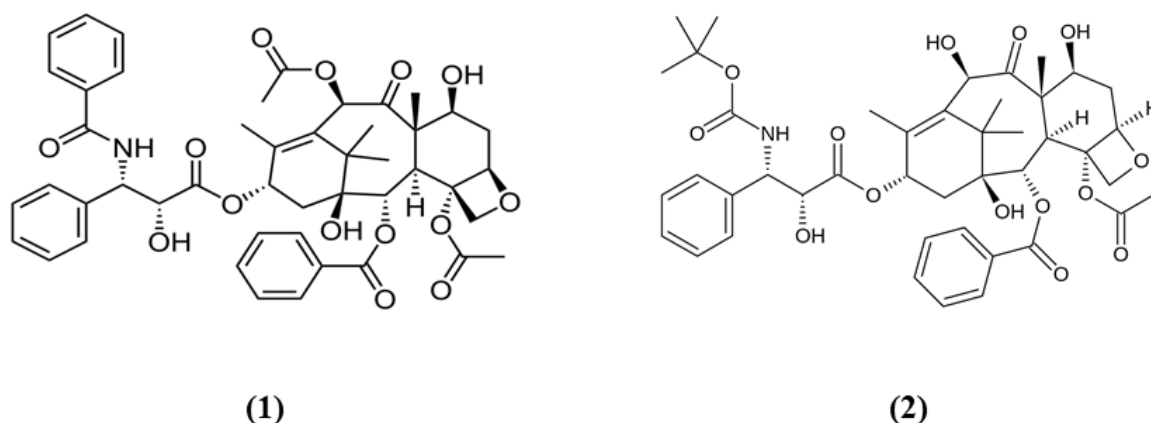
Figura 1 - Estrutura química da arsfenamina



Fonte: do autor

A administração de agentes quimioterápicos tem como finalidade a inibição da proliferação de células evitando assim o crescimento de tumores e o processo de metástase. Desde os trabalhos realizados por Paul Ehrlich nos anos 1900, diversos estudos vêm sendo realizados para com o desenvolvimento de novos fármacos, sendo eles inorgânicos como a cisplatina e a carboplatina e fármacos orgânicos podendo estes serem extraídos ou derivados de recursos naturais. Dentro deste cenário as moléculas denominadas de Placitaxel e Docetaxel conhecidas comercialmente como Taxol (Figura 2 (1)) e Taxotere (Figura 2 (2)) respectivamente ganham seu devido destaque, sendo a primeira um produto totalmente natural extraído da casca da árvore *Taxus baccata*, comumente conhecida como Teixo e a segunda derivada do mesmo recurso, porém a partir das suas folhas. Ambos os fármacos são aprovados mediante os órgãos regulamentadores de saúde como agentes quimioterápicos em diversos tipos de câncer, a exemplo disso o Taxol é empregado no tratamento de câncer de osso, pulmão, ovário e mama, adjacente o Taxotere utilizado para câncer originários em tecidos e órgãos como a mama, pulmão, próstata e estômago, no entanto diversos efeitos tóxicos podem ser apresentados pelo paciente no tratamento com a utilização destas duas drogas, dentre eles: baixa contagem de glóbulos vermelhos e brancos, perda de cabelo, dores em articulações e músculos, vômitos, diarreia, hipersensibilidade, feridas na boca, infecções oportunistas, retenção de líquidos, fadiga e fraqueza ^[10,11].

Figura 2 - Estruturas químicas do Taxol (1) e Taxotere (2)



Fonte: do autor

Apesar dos enormes esforços dos cientistas ao redor do mundo no desenvolvimento de novos antineoplásicos seletivos, múltiplos mecanismos de resistência a fármacos são encontrados em células tumorais, dentre os quais estão a inativação da droga, alteração de

alvos biológicos, efluxo de droga, reparo de danos ao DNA, inibição de morte celular, transição epitelial-mesenquimal e metástase, heterogeneidade de células cancerígenas ^[12]. Não obstante a este desafio a população fica à mercê de outra problemática, a resistência de antibióticos em diversas infecções bacterianas tendo como exemplo no tratamento da tuberculose, outra enfermidade que assola a humanidade com números alarmantes de óbitos ao redor do planeta.

1.2 TUBERCULOSE

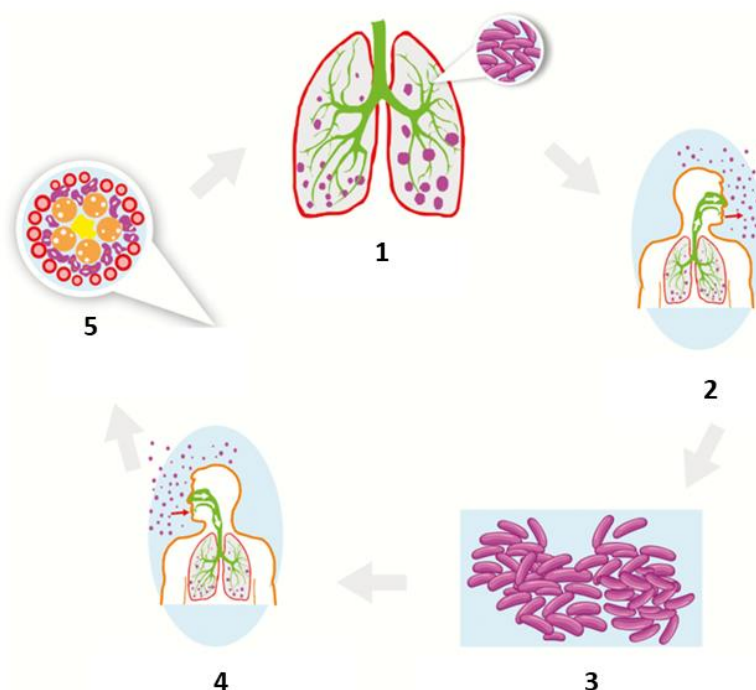
No dia 24 de março de 1882 durante o Encontro da Sociedade Fisiológica de Berlim foi apresentado ao mundo o agente causador da tuberculose (TB), o bacilo de tubérculo (do inglês *tubercle bacilli*) pelo cientista alemão Robert Heinrich Hermann Koch (1843 – 1910, prêmio Nobel de medicina de 1905). Através de experimentos de inoculação com bactérias em formas de bastonetes (bacilos) em diferentes tecidos de animais, Koch concluiu que bacilos de diferentes fontes como de doenças espontâneas, doenças induzidas e de culturas artificiais induziram a produção de tubérculos de aparências similares com o causador da TB ^[13-15].

De acordo com a OMS cerca de um quarto da população mundial está infectada com o bacilo de Koch ou *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), no entanto, grande parte dos infectados não desenvolvem a doença (forma latente) ou apresentam sinais brandos de infecção por parte da bactéria mencionada. A TB é classificada como uma das doenças infecciosas mais mortíferas existentes com números alarmantes de casos e óbitos, onde somente no ano de 2021 cerca de 10,6 milhões de pessoas foram infectadas e 1,5 milhões morreram em decorrência da doença ^[16].

Ingestão de leite não pasteurizado e inoculação direta de bacilos são algumas das formas de se adquirir esta enfermidade, no entanto a forma mais predominante de transmissão é feita por vias aéreas. Bacilos expelidos por um paciente através da tosse, espirro, fala ou cuspe contaminam o ambiente com a MTB de forma a infectar outra pessoa pela inalação do ar. Por meio de alguns estudos constatou-se que bacilos de tamanhos menores que 5 μM são capazes de se alocarem no trato respiratório e quando inalados, posteriormente são depositados nos alvéolos pulmonares, aumentando a chance de infecção e desenvolvimento desta doença (TB). De maneira geral temos que a transmissão denominada pelos cientistas de “aerotransportadora” (do inglês *airborne*) tem como característica possuir uma cascata de eventos, simplificados em cinco etapas, na qual a primeira etapa consiste em possuir uma

fonte de bacilos, ou seja, um paciente com TB pulmonar, a segunda restringe-se a liberação de partículas infecciosas, processo chamado de aerossolização, a terceira etapa abrange a sobrevivência dos bacilos no ar, seguidos pela quarta onde o indivíduo saudável é exposto ao ambiente contaminado, ocorrendo assim a inalação de MTBs, e por fim temos a quinta etapa, onde após todo este processo apresentado pela Figura 3, a pessoa se torna infectada com potencial de desenvolvimento da doença ^[17-20].

Figura 3 - Esquema de transmissão da TB por via aérea

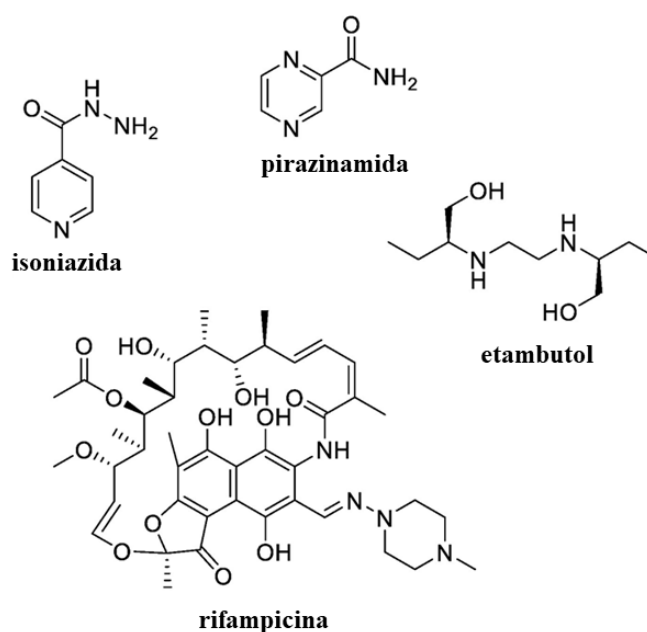


Fonte: adaptado de [18]

A principal forma de TB é a pulmonar e a mesma possui duas diferentes fases, a ativa e a latente, sendo a segunda caracterizada pelo não surgimento de sintomas por parte do paciente devido à resposta imunológica do organismo através dos macrófagos alveolares combaterem os bacilos e inibirem o crescimento da MTBs de forma a “deixar” a bactéria em estado de dormência, assim como a não transmissão da enfermidade. A fase ativa é caracterizada pela proliferação dos bacilos fora das células de defesa e há o surgimento de sintomas, dentre eles: perda de peso, suores noturnos, perda de apetite, fadiga, febre, tosse persistente com ou sem a presença de muco, dor no tórax e hemoptise, ou seja, sangramento das vias áreas inferiores (pulmão, traqueia e brônquios), popularmente conhecida como expelição de sangue ao tossir ^[21-24].

Apesar dos números impactantes de infecção e óbitos por TB, tal enfermidade possui prevenção e tratamento. No ano de 2021 foi comemorado o centenário da principal forma de prevenção, a vacina BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*). Desenvolvida pelos cientistas franceses Léon Charles Albert Calmette (1863 – 1933) e Jean Marie Camille Guérin (1872 – 1961) a partir da cepa virulenta *Mycobacterium bovis* encontrada em uma vaca com mastite tuberculosa, seus esforços contribuíram de forma significativa na redução da disseminação da doença principalmente em crianças evitando complicações e ou doenças adjacentes como a meningite e tuberculose miliar ^[25-27]. O tratamento da TB consiste na quimioterapia com a administração de fármacos conhecidos como antibióticos. A recomendação da OMS para que haja uma alta efetividade e até mesmo apresentar cura por parte do paciente é a realização do tratamento multidroga, ou seja, administrar ininterruptamente por um período de seis meses quatro diferentes tipos de antibióticos com duas ou mais combinações, os quais estão a isoniazida, pirazinamida, etambutol e rifampicina caracterizados por apresentar baixa toxicidade aos pacientes ^[28]. Os antibióticos citados anteriormente (Figura 4) são classificados como fármacos de primeira linha e embora sejam o marco inicial do tratamento, não estão isentos de efeitos colaterais, tais como intolerância gastrointestinal, reações hematológicas, insuficiência renal, hepatite, reações cutâneas, náuseas e vômitos ^[29].

Figura 4 - Estrutura química dos fármacos de primeira linha

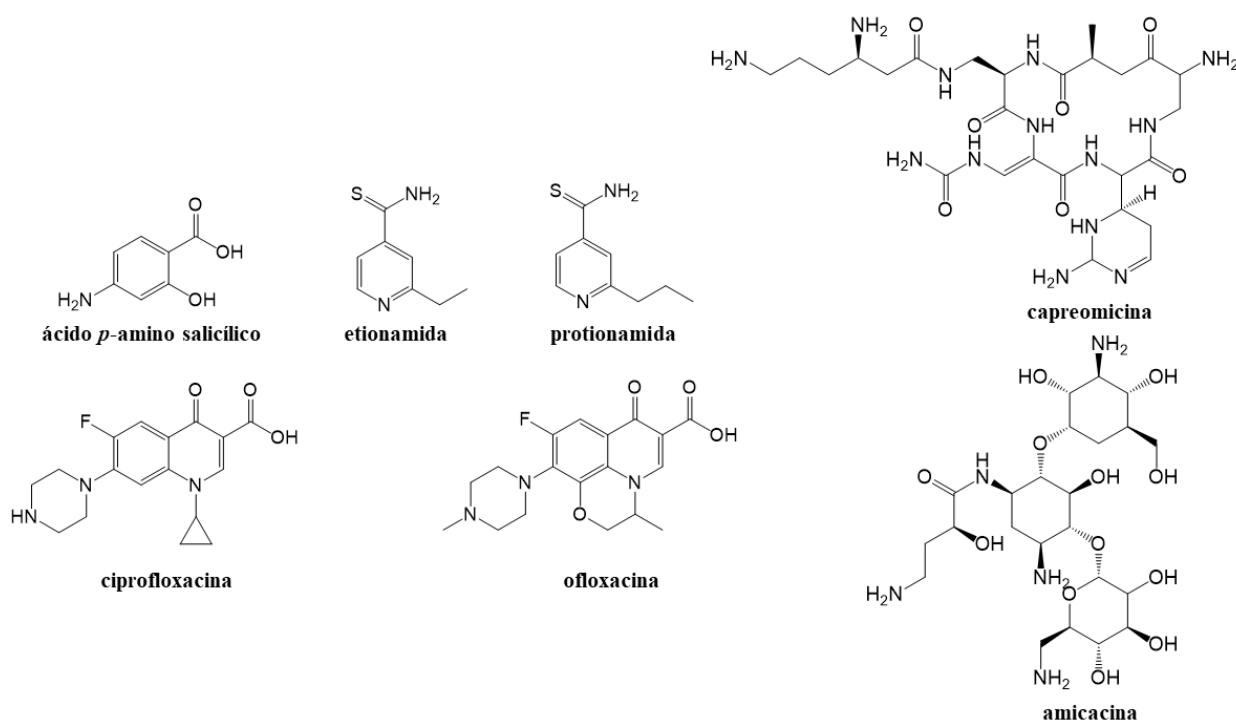


Fonte: adaptado de [30]

Como mencionado anteriormente o tratamento dura um período de seis meses caracterizados por duas fases, a primeira denominada de fase inicial ou bactericida (4 meses) na qual é administrada a isoniazida em conjunto com a rifampicina que tem como característica inibir a alta replicação das MTBs, assim como restaurar os tecidos pulmonares danificados e redução dos processos inflamatórios tendo como consequência uma melhora significativa dos sintomas apresentados pela TB. A segunda fase do tratamento é denominada de continuação, também conhecida como fase de esterilização (2 meses) definida pela eliminação de bactérias em estado de dormência com a utilização dos antibióticos etambutol e pirazinamida, esta ação em associação com a baixa taxa de replicação das bactérias desfavorece o surgimento de resistência aos fármacos por parte das MTBs ^[31]. Diante da descontinuação do tratamento devido aos efeitos colaterais apresentados na decorrência do mesmo, há o surgimento de bactérias resistentes aos antibióticos de primeira linha havendo como consequência a não progressão do quadro clínico sendo necessário a administração de antibióticos de segunda linha.

Os fármacos de segunda linha estão compreendidos pelos seguintes princípios ativos (Figura 5): ácido *p*-amino salicílico, etionamida, protionamida, ciprofloxacina, ofloxacina, capreomicina e amicacina.

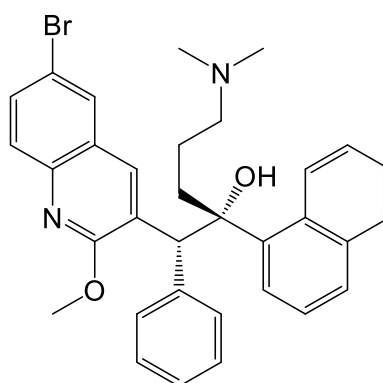
Figura 5 - Estrutura química dos fármacos de segunda linha



Por mais que seja uma alternativa, o tratamento com estas drogas possui algumas desvantagens ao paciente sendo elas a baixa eficácia, tratamento prolongado e por serem extremamente tóxicos. Outro ponto que compromete a aderência do paciente com o tratamento é a forma de administração dos fármacos, sendo a amicacina e a capreomicina administrados por via parenteral, ou seja, injetáveis. Uma outra característica desfavorável ao tratamento apresentada pela amicacina é a capacidade de lesionar tecidos relacionados a audição (ototoxicidade) e tecidos renais (nefrotoxicidade) [32,33].

A terceira linha é a última etapa dentro da quimioterapia por antibióticos onde a TB se encontra multirresistente frente às duas linhagens de fármacos citados anteriormente, e dentre as moléculas que se destaca está a bedaquilina (Figura 6). A bedaquilina foi aprovada em 2012 pelo FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento da tuberculose pulmonar multirresistente. Pertencente a classe de moléculas diarilquilonas sua atividade é específica contra micobactérias e possui como mecanismo de ação a inibição da síntese de ATP (trifosfato de adenosina) por parte da mitocôndria, biomolécula esta responsável pela estrutura celular da bactéria [34,35].

Figura 6 - Estrutura química da bedaquilina



Fonte: do autor

A resistência aos fármacos encontrada pela TB é classificada em quatro tipos: monorresistente (resistência a um fármaco de primeira linha), resistência multi-droga (resistência a isoniazida e rifampicina), polirresistente (resistência a um fármaco de segunda linha em adição a isoniazida e rifampicina) e extensivamente resistente (resistência a isoniazida, rifampicina, ciprofloxacina, ofloxacina, capreomicina ou amicacina) [36]. Diante de um cenário desfavorável com múltiplos mecanismos de resistência a diversos fármacos e no caso de os antibióticos não apresentarem metais do bloco *d* em suas estruturas, uma classe de

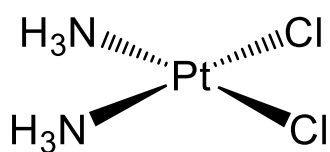
moléculas que surge como alternativa no desenvolvimento de novos princípios ativos contra as enfermidades explanadas é a de complexos também denominados de compostos de coordenação, como a cisplatina, carboplatina, ledaplatina, oxaliplatina, lobaplatina, heptaplatina contendo o íon Pt^{2+} e a padeliporfina contendo o íon Pd^{2+} .

1.3 COMPLEXOS DE PLATINA(II)

1.3.1 Antineoplásicos

Sintetizada por Michele Peyrone (1813 – 1883) em 1844 e elucidada estruturalmente por Alfred Werner (1866 – 1919, prêmio Nobel de Química de 1913) em 1893, a *cis*-diaminodicloroplatina(II) (Figura 7) ou cisplatina se tornou um marco na quimioterapia moderna após sua atividade antitumoral ser descoberta de forma acidental por Barnett Rosenberg (1926 – 2009) e colaboradores em meados de 1965. A inserção da cisplatina em clínicas oncológicas a partir de 1978 representou um grande avanço na medicina, uma vez que com a administração deste fármaco, a chance de cura de pacientes com tumores sólidos como o de testículo e ovário alcançasse índices próximos a 90%, desde que detectados precocemente [36-43].

Figura 7 - Estrutura química da cisplatina.

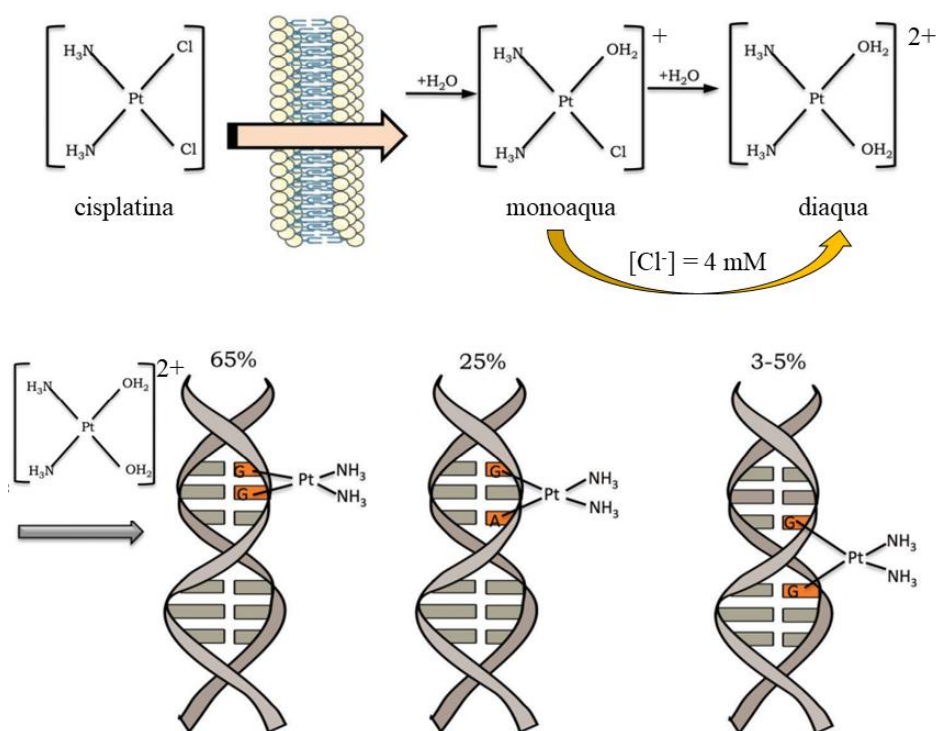


Fonte: do autor

A administração da cisplatina é feita de forma intravenosa e uma vez na corrente sanguínea (meio aquoso), este fármaco sofre reações de hidrólise intracelular e consequentemente formação de compostos mais reativos, desde que a concentração de íons cloreto (Cl^-) seja baixa favorecendo assim a primeira substituição deste íon por uma molécula de água gerando a espécie *cis*-diaminoaquaplatina(II) (monoaqua). Após a primeira reação de hidrólise e consequentemente a entrada da espécie monoaqua no citoplasma celular por transporte passivo ou ativo ocorrerá a geração da espécie diaminodiaquacloroplatina(II) (diaqua) onde o segundo íon cloreto é substituído por uma outra molécula de água, reação esta

favorecida devido à baixa concentração de Cl^- do meio (aproximadamente 4 mM). Posteriormente a formação da espécie diaqua a mesma se liga ao DNA localizado no núcleo celular por meio de interações cruzadas, podendo ser intrafita ou interfita através dos átomos N7 das bases nitrogenadas guanina e adenina. Os adutos Pt-DNA formados ocorrem com uma porcentagem de 65% pela interação interfita de duas guaninas e de 25% por meio da interação interfita de uma guanina e adenina e, por fim, em uma faixa compreendida de 3-5% por meio da interação intrafita de duas guaninas. De maneira invariável, os diferentes adutos citados são responsáveis pela indução da apoptose (morte celular programada) de células tumorais através da inibição de replicação e transcrição do DNA. A Figura 8 apresenta em forma de esquema as reações de hidrólise e formação dos adutos Pt-DNA [44-49].

Figura 8 - Reações de hidrólise da cisplatina e principais adutos Pt-DNA.



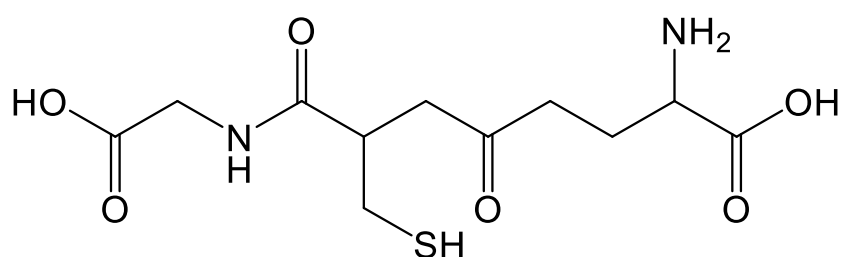
Fonte: adaptado de [49]

Apesar dos inúmeros benefícios associados utilizando a cisplatina como agente quimioterápico, diversos efeitos colaterais estão relacionados ao seu uso, dentre eles estão: náuseas, vômitos, danos renais (nefrotoxicidade), danos a tecidos do aparelho auditivo (ototoxicidade) e danos ao sistema nervoso central (neurotoxicidade) [50-55].

Além de efeitos tóxicos, outro contratempo relacionado ao tratamento com a cisplatina envolve a resistência adquirida ou intrínseca a este fármaco. Um dos principais mecanismos

de resistência a fármacos de células tumorais é através da excreção da droga, mecanismo este caracterizado pela elevação da concentração de glutatona, biomolécula esta responsável por ações antioxidantes e eliminação de metais pesados no interior celular, sendo ela composta por três peptídeos (tripeptídeo): ácido glutâmico, glicina e cisteína. Por apresentar um grupo tiol (SH) em sua estrutura (Figura 9), base classificada como macia, promove a ligação com metais considerados macios como o íon de Pt(II), impossibilitando assim a formação da espécie diaqua e consequentemente a formação de adutos Pt-DNA [56-58].

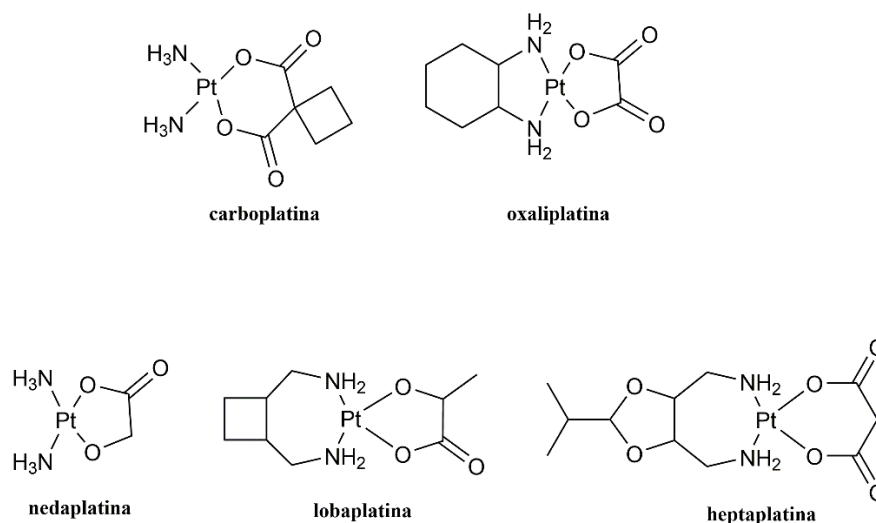
Figura 9 - Estrutura química da glutatona



Fonte: do autor

Diversos complexos de platina(II) (Figura 10) foram desenvolvidos e aprovados por órgãos de saúde tanto em uso mundial como a carboplatina e oxaliplatina, quanto em países específicos como a nedaplatina, lobaplatina e heptaplatina aprovadas no Japão, China e Coreia do Sul respectivamente, com a finalidade de minimizar os efeitos tóxicos assim como a resistência apresentada pela cisplatina [59,60].

Figura 10 - Estrutura química dos metalofármacos de platina(II)



Fonte: do autor

Aprovada em 1985 pelo FDA, a carboplatina (fármaco de segunda geração) vem sendo utilizada no tratamento de câncer de pulmão, ovário, pescoço, cérebro e em glândulas adrenais, neuroblastoma, um tipo de câncer que acomete principalmente crianças abaixo dos dez anos de idade e ou recém-nascidos. Sua estrutura química difere da cisplatina pela presença do grupo dicarboxilato coordenado de forma bidentada, um grupo menos lábil que os ligantes cloridos, o que confere uma maior estabilidade ao composto e consequentemente um maior tempo de meia vida tornando-o menos neurotóxico, nefrotóxico e ototóxico em relação à cisplatina por apresentar uma menor propensão a reações secundárias com biomoléculas presentes no organismo, permitindo assim a administração de doses maiores aos pacientes [61,62].

Considerada como fármaco de terceira geração a oxaliplatina foi aprovada em 2002 pelo FDA para uso clínico em cânceres de colorretal e a outros tecidos do trato gastrointestinal, visto que a cisplatina e a carboplatina apresentam eficiência reduzida. Sua estrutura química apresenta dois ligantes coordenados de forma bidentada ao íon de platina(II), sendo o 1,2-diaminociclohexano no lugar dos dois grupos aminas em relação a cisplatina e carboplatina e o ligante oxalato completando a esfera de coordenação, ao invés dos ligantes cloridos. A administração da oxaliplatina em conjunto com o 5-fluorouracil, comercialmente conhecido como Utoral vem contribuindo de forma significativa em pessoas que possuem o câncer colorretal já em metástase, este sinergismo aumenta a eficiência do tratamento assim como o tempo de sobrevivência dos pacientes [63,64].

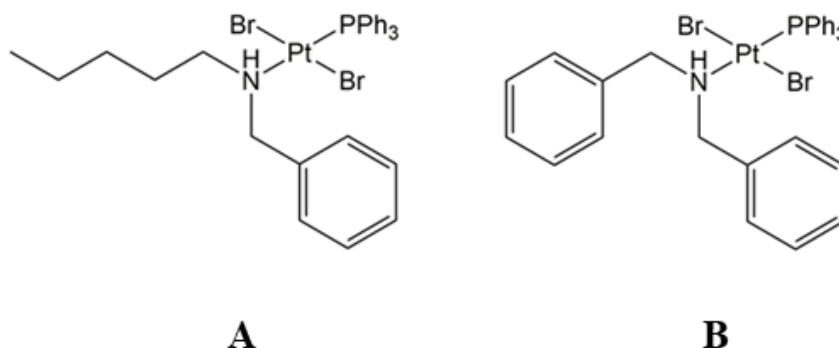
Os fármacos de platina mencionados apresentam ligantes abandonadores como o haleto (Cl^-) e carboxilatos (R-COO^-), e ligantes não abandonadores como, por exemplo, aminas e derivados, que acompanham o complexo até o interior da célula onde o mesmo interage com o DNA exercendo seu efeito citotóxico [65-68]. Neste sentido, a utilização de diferentes moléculas na esfera de coordenação do complexo como a trifetilfosfina (PPh_3) podem alterar e potencializar a atividade biológica do composto.

A utilização da trifetilfosfina no desenvolvimento de fármacos vem ganhando destaque na área de química medicinal devido as suas propriedades físico-químicas, em especial a lipofilicidade. Compostos de coordenação contendo esta classe de ligantes apresentam interações com a mitocôndria, um alvo biológico diferente do DNA [69,70]. Visto que a trifetilfosfina é uma molécula que coordena com diversos metais, dentre eles com o íon de Pt(II) , a estratégia de combiná-los em um único composto se torna interessante. Com a obtenção de complexos mais lipofílicos, compostos de coordenação que apresentam este

ligante em sua esfera de coordenação possuem uma maior capacidade de permeação na membrana plasmática sem alteração de sua estrutura, e adicionalmente apresentam interações não covalentes (π - π) com as bases nitrogenadas do DNA, sendo estas provenientes dos anéis benzênicos ^[71].

Diante da estratégia mencionada, pesquisadores sintetizaram dois complexos de platina(II) contendo trifenilfosfina (Figura 11) e avaliaram seu potencial biológico frente a diversas linhagens de células cancerosas, em destaque a A2780 e A2780cis, duas linhagens de células de câncer de ovário, sendo a segunda resistente ao fármaco cisplatina. Os pesquisadores constataram que para a linhagem não resistente, ambos os complexos foram menos ativos que a cisplatina, contudo, na linhagem resistente, ambos os complexos foram muito ativos, sendo que o complexo A foi cerca de três vezes mais ativo que a cisplatina e o complexo B foi duas vezes mais potente, com valores de concentração inibitória de 2.15 ± 0.19 (μ M) e 3.45 ± 0.34 (μ M) respectivamente, sendo de 6.61 ± 0.61 (μ M) o valor de IC₅₀ da cisplatina ^[72].

Figura 11 - Estrutura química dos complexos de platina(II), A e B.



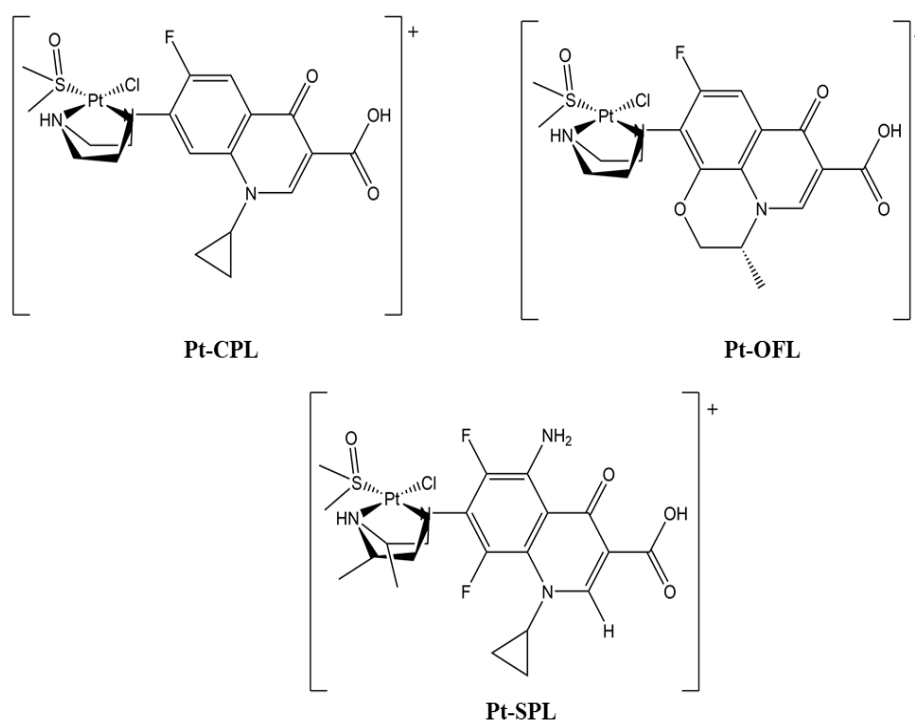
Fonte: adaptado de [72]

1.3.2 Agentes anti-MTB

Dentro do cenário de se combinar ligantes bioativos com centros metálicos, três novos complexos de platina(II) contendo antibióticos da família das fluoroquinolonas, a saber, ciprofloxacina (CPL), ofloxacina (OFL) e esparfloxacina (SPL) (Figura 12) foram sintetizados, caracterizados e testados contra a *Mycobacterium tuberculosis*. Diante do ensaio bactericida da cepa isolada resistente (H37Rv) aos fármacos isoniazida e etionamida, o

complexo Pt-SPL foi o mais ativo dentre os compostos testados, cerca de 100 vezes mais potente que isoniazida e aproximadamente 300 vezes mais potente que a etionamida, valores estes de MIC (concentração mínima inibitória) encontrados na tabela 3. Outro dado interessante encontrado pelos pesquisadores é a do complexo Pt-OFL ser duas vezes mais bactericida que o seu ligante na forma livre (OFL), o que ressalta a importância da coordenação com o centro de Pt^{2+} . Vale reforçar que outro fármaco de segunda linha foi utilizado como controle, a amicacina, e todos os complexos foram mais ativos que o mesmo no ensaio realizado, sendo os compostos então considerados promissores no desenvolvimento de novos fármacos para a tuberculose [73].

Figura 12 - Estrutura química dos complexos de Pt(II) contendo fluoroquinolonas



Fonte: adaptado de [73]

Tabela 3 - Valores de MIC do ensaio bactericida da cepa resistente a isoniazida e etionamida

Composto	MIC (μM)
OFL	2.59 ± 1.04
Pt-OFL	1.03 ± 0.02
CPL	0.54 ± 0.06
Pt-CPL	1.02 ± 0.01

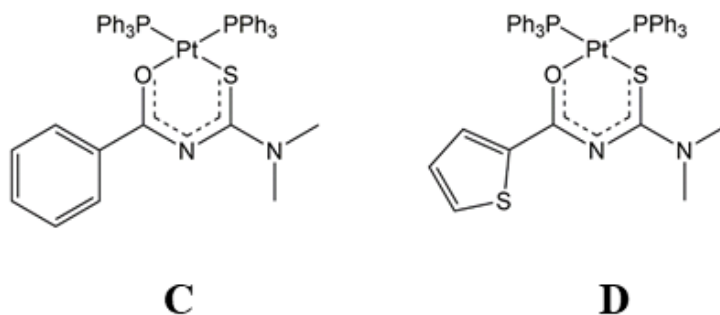
SPL	< 0.25
Pt-SPL	0.48 ± 0.01
isoniazida	50.06 ± 42.89
etionamida	> 150.38
amicacina	1.25 ± 0.07

Fonte: adaptado de [73]

Uma classe de ligantes interessante no desenvolvimento de complexos de platina(II) antituberculose, é a tiouréia e seus derivados. Seu amplo espectro de atividade dentro da medicina chama a atenção de pesquisadores dentro da área de química inorgânica medicinal, e dentre as atividades apresentadas, a bactericida ganha maior destaque ^[74].

Dentro deste contexto, pesquisadores avaliaram o potencial bactericida de complexos de platina(II) contendo duas trifenilfosfinas e derivados de tiouréia frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Dentre os compostos sintetizados, aqueles que apresentaram melhores resultados foram os complexos C e D (Figura 13), uma vez que seus valores de MIC (Tabela 4) foram cerca de duas vezes menores do que o valor de MIC obtido para o etambutol (fármaco utilizado como controle positivo). O fato dos complexos serem mais ativos que o precursor $[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ também demonstra um sinergismo da combinação do centro metálico com os ligantes bioativos derivados da tiouréia propiciando uma maior atividade bactericida aos complexos mencionados ^[75].

Figura 13 - Estrutura química dos complexos 1 e 10



Fonte: adaptado de [75]

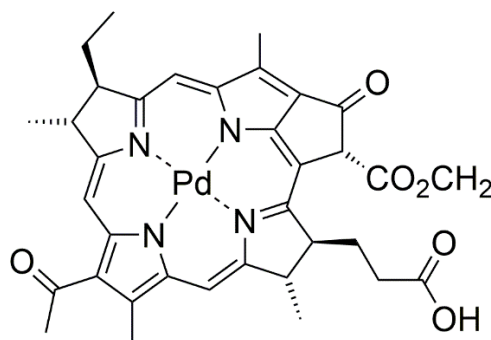
Tabela 4 - Valores de MIC dos complexos 1 e 10

Composto	MIC (μM)
C	2.81 ± 0.15
D	2.78 ± 0.18
[PtCl ₂ (PPh ₃) ₂]	> 47.32
etambutol	5.62

Fonte: adaptado de [75]

1.4 COMPLEXOS DE PALÁDIO(II) COMO FÁRMACOS

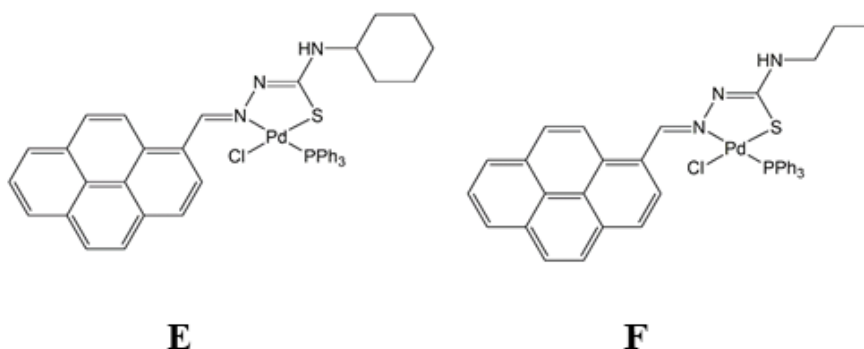
Complexos de paládio têm sido avaliados como agentes antitumorais, antibacterianos, antichagásicos, antimicobacterianos e antivirais [76-80]. Apesar de o íon Pd²⁺ ser isoestrutural e isoeletrônico ao íon Pt²⁺, seus compostos geralmente apresentam mecanismos de ação diferentes do reportado para a cisplatina, que atua no DNA. Um mecanismo de ação diferente é interessante na reversão da resistência à cisplatina e compostos correlatos [81]. Um exemplo interessante é a padeliporfina, comercialmente conhecido como Tookad (Figura 14), um fármaco utilizado no tratamento do câncer de próstata localizado aprovado em 2017 pelo FDA e empregado na terapia fotodinâmica (TFD). A TFD consiste na ativação de uma molécula fotossensibilizadora em um comprimento de onda específico, e por mecanismos de transferência de energia transforma a molécula de oxigênio de estado triplete em estado singlete gerando espécies reativas de oxigênio (ROS), espécies estas responsáveis pelo dano citotóxico as células tumorais [82]. Outro tipo de câncer que o Tookad vem sendo avaliado já em testes clínicos de fase 1 é o carcinoma urotelial, tipo de câncer caracterizado por desenvolver tumores no interior da bexiga. A taxa de resposta apresentada pelos pacientes foi de 94%, sendo 50% de forma total e 44% de forma parcial, no entanto mais estudos são necessários para avaliação dos efeitos tóxicos diante das doses administradas [83].

Figura 14 - Estrutura química do Tookad

Fonte: do autor

Dentre as desvantagens observadas com a utilização do íon paládio(II), a que ressalta é a de complexos contendo este centro metálico possuírem uma maior labilidade em relação aos seus análogos de platina, ou seja, são menos estáveis em determinados meios, como o aquoso. Diante de uma cinética desfavorável a esfera de coordenação se torna extremamente importante e de modo a minimizar esta problemática, moléculas como a trifenilfosfina e ligantes quelantes como os *N,N*-doadores ou *O,O*-doadores são empregados na síntese de novos complexos visando uma maior estabilidade [84,85].

Dois complexos de Pd(II) contendo uma molécula de trifenilfosfina e derivados do pirenocarboxialdeído-*N*(3)-*R*-tiossemicarbazona (Figura 15) em sua esfera de coordenação se mostraram mais ativos que a cisplatina em ensaios biológicos em linhagens de células de câncer de ovário (A2780 e A2780cis). Os valores de IC₅₀ apresentados na tabela 5 demonstram que o complexo F é cerca de duas vezes mais potente que a cisplatina e cerca de doze vezes mais potente que a carboplatina. Já para a linhagem resistente a cisplatina, o complexo E se mostrou mais eficaz, cerca de quatro vezes mais citotóxico que o controle positivo adotado (cisplatina). Neste caso, a comparação com a carboplatina não pode ser realizada devido a não determinação do valor de IC₅₀ para este fármaco na linhagem A2780cis. Outro dado a ser mencionado é que os ligantes derivados do pireno na forma livre foram submetidos ao ensaio citotóxico, no entanto não foram ativos nas linhagens testadas, ressaltando a importância da coordenação com o centro de paládio(II). Neste trabalho, ambos os complexos foram submetidos a ensaios de encubação com a enzima Topoisomerase1B que é essencial na replicação e empacotamento do DNA. Assim, foi verificado que o complexo E foi capaz de inibir totalmente a enzima com concentração de 12.5 µM, sendo o modo de ação diferente daqueles apresentados pelos fármacos clássicos de platina [86].

Figura 15 - Estrutura química dos complexos de paládio(II), E e F

Fonte: adaptado de [86]

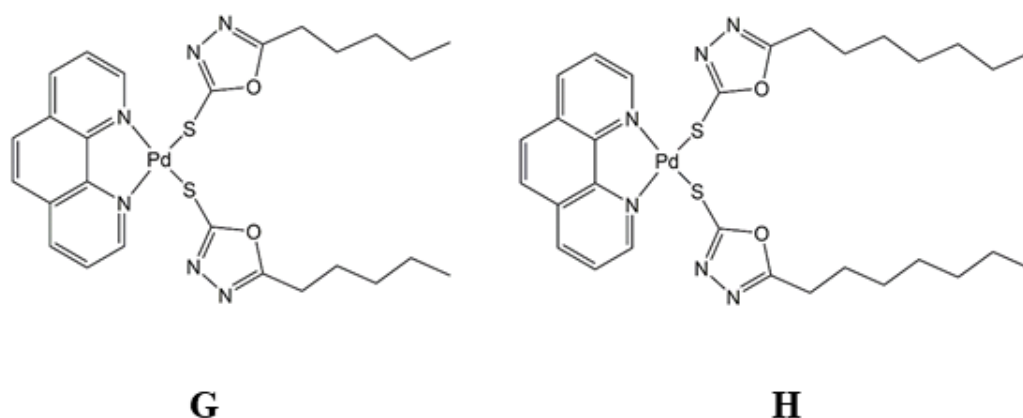
Tabela 5 - Valores de IC₅₀ para os complexos 1A e 1B em linhagens de células de câncer de ovário

Composto	A2780 (μM)	A2780cis (μM)
E	7.6 ± 0.3	3.16 ± 0.02
F	0.74 ± 0.09	35.8 ± 0.8
cisplatina	1.20 ± 0.03	12.3 ± 0.4
carboplatina	10 ± 1	-

Fonte: adaptado de [86]

Complexos de Pd(II) também são potenciais agentes antimicobacterianos [86]. Em estudos realizados com dois complexos de paládio contendo a 1,10-fenantrolina (N,N-doador) e derivados do 5-alkil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione (Figura 16), o complexo G (MIC = 8.94 μg/mL) se mostrou mais ativo contra a *Mycobacterium tuberculosis* do que o complexo H (MIC > 25 μg/mL). Apesar dos valores serem maiores do que os apresentados pelos fármacos isoniazida (0.23 ± 0.36) e rifampicina (0.10 ± 0.00) estes complexos constituem um ponto de partida para o desenvolvimento de fármacos antituberculares. O fato de a diferença entre os complexos estar apenas na quantidade de carbonos na cadeia alifática ressalta a importância da lipofilicidade e consequentemente da solubilidade dos compostos nos ensaios biológicos [86].

Figura 16 - Estrutura química dos complexos de Pd(II) contendo derivados do 5-alquil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione, G e H



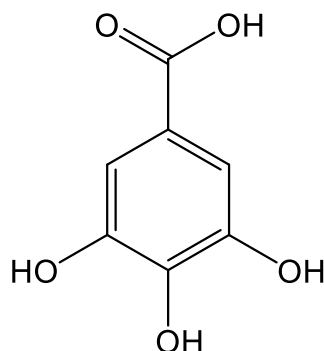
Fonte: adaptado de [86]

Diante da síntese reacional de complexos contendo ligantes que ofereçam estabilidade aos íons de Pt(II) e Pd(II) e de combiná-los com moléculas bioativas, a classe de moléculas pertencentes aos fenóis surgem como alternativa no desenvolvimento de complexos mais ativos contra diversos tipos de câncer, bem como tuberculose e dentro deste contexto está a molécula de ácido gálico e seus derivados.

1.5 ÁCIDO GÁLICO E DERIVADOS

Em 1786 o sueco Carl Wilhelm Scheele (1742 – 1786) isolou e identificou a molécula de ácido gálico, ácido 3,4,5-tri-hidroxibenzoico, a partir de plantas^[87]. O ácido gálico (Figura 17) é um composto natural presente no chá verde, vinho tinto e frutas (uvas, morango, abacaxi etc.) e é bastante conhecido pela sua potente ação antioxidante. Além disso, estudos recentes têm apontado que o ácido gálico também apresenta atividades anti-inflamatórias, antimicrobiana, antimicobacteriana, antiviral, antichagásica, antitumoral, dentre outras^[88-95].

O ácido gálico de fórmula molecular $C_7H_6O_5$ possui características ácidas, como seu próprio nome já diz. Por se tratar de um sólido estável ao ar e umidade, possui uma faixa de ponto de fusão relativamente alta (235-240°C) sendo solúvel em diversos solventes polares como a água, metanol, etanol facilitando bastante reações de semi-sínteses, assim como de sua extração em recursos naturais.

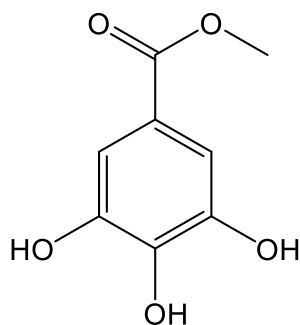
Figura 17 - Estrutura química do ácido gálico

Fonte: do autor

A atividade antitumoral do ácido gálico tem chamado atenção devida sua capacidade citotóxica seletiva capaz de afetar as células tumorais e não as linhagens normais. Além disso, alguns derivados do ácido gálico têm apresentado resultados mais promissores que seu precursor por apresentarem uma maior permeabilidade na membrana plasmática [95-98].

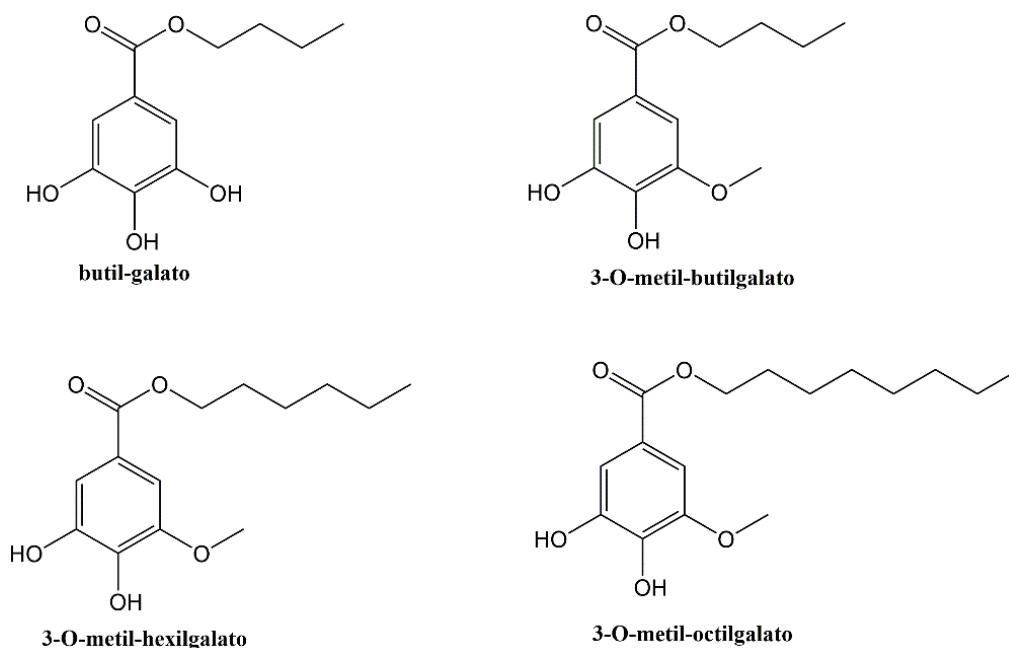
Estudos realizados em células de leucemia linfoblástica (C121) mostraram que a diminuição da viabilidade celular é dose-tempo de incubação dependente quando administradas com diferentes concentrações de ácido gálico na qual a concentração de 20 μM apresentou 93%, 87% e 65% de viabilidade celular nos tempos de 24h, 48h e 72h respectivamente. Já para a concentração de 100 μM , a viabilidade celular foi de 13%, 8%, 5% para os mesmos períodos de incubação mencionados. Outro dado relevante encontrado pelos autores foi o fato de o ácido gálico induzir morte programada pelas células (apoptose), os valores foram de 25%, 35%, 50% e 86% em concentrações de ácido gálico de 10, 30, 50, 80 μM respectivamente, sendo o controle negativo com porcentagem de 3,80% [99].

Um derivado de ácido gálico que vem sendo largamente estudado é o metil-galato (Figura 18), um éster metílico. Encontrado em plantas dos gêneros *Juglans mandshurica*, *Galla chinensis*, *Paeonia anomala*, *Phyllanthus emblica*, *Mangifera indica*, *Plicosepalus acacia*, o metil-galato tem sido reportado como um potente agente citotóxico, promissor para o desenvolvimento de fármacos antitumorais [100]. Em resultados de linhagens de câncer hepatocelular, o metil-galato inibiu em 50% o crescimento celular pelo mecanismo da geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) em concentrações iguais a 40 $\mu\text{g/mL}$ (Hep3B), 40 $\mu\text{g/mL}$ (Mahlavu) e 20 $\mu\text{g/mL}$ (HepJ5) sendo o grupo de controle com 0% de inibição do crescimento celular [101].

Figura 18 - Estrutura química do metil-galato

Fonte: do autor

Uma série de derivados do ácido gálico (alquil galatos) foi avaliada contra *Mycobacterium tuberculosis*. Os resultados indicaram que os compostos com cadeias de ésteres alifáticos de quatro, seis e oito átomos de carbono apresentaram uma maior atividade bactericida contra *M. tuberculosis* em relação ao ácido gálico. Os valores de MIC apresentados na tabela 6 inferem que o derivado butil-galato (Figura 19) possui potência bactericida quatro vezes maior que o ácido gálico, enquanto que os derivados 3-O-metil-butilgalato, 3-O-metil-hexilgalato, 3-O-metil-octilgalato (Figura 19) são cerca de dezesseis vezes mais potentes, o que ressalta a importância da modificação estrutural da molécula em posições periféricas ^[102].

Figura 19 - Estrutura química dos alquils galatos

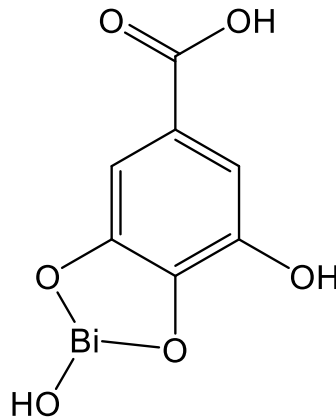
Fonte: adaptado de [102]

Tabela 6 - Valores de MIC dos derivados alquils do ácido gálico

Composto	MIC (μM)
ácido gálico	100
butil-galato	25
3-O-metil-butilgalato	6.25
3-O-metil-hexilgalato	6.25
3-O-metil-octilgalato	6.25

Fonte: adaptado de [102]

O ácido gálico e seus derivados possuem grande relevância farmacológica, como por exemplo, o cutisanol é um fármaco que possui o subgalato de bismuto (Figura 20) como princípio ativo. O cutisanol é um antisséptico, cicatrizante e hidratante comercializado na forma de gel ou pomada e comumente utilizado em crianças que apresentam dermatites devido ao uso de fraldas, ou em eritemas causadas por assaduras e brotoejas na pele [103].

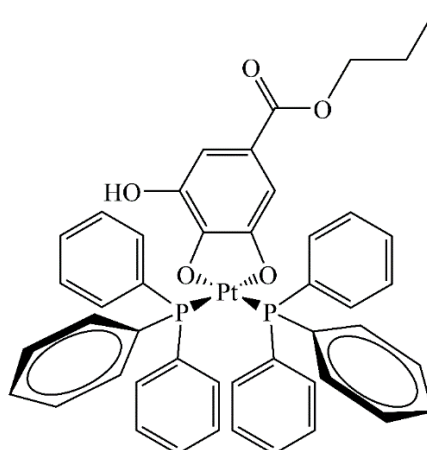
Figura 20 - Estrutura química do subgalato de bismuto

Fonte: adaptado de [103]

Uma das características químicas relevantes desta classe de moléculas é a de se coordenar de modo bidentado com metais formando um anel quelato de cinco membros (Figura 20) que confere estabilidade aos compostos de coordenação gerados. Um dos exemplos encontrados na literatura é a coordenação de um derivado de ácido gálico, o propilgalato com o centro de platina (II). O complexo obtido ($[\text{Pt}(\text{PG})(\text{PPh}_3)_2]$) (Figura 21) não foi ativo *in vitro* nas linhagens de câncer testadas ao contrário de seu análogo de rutênio(II), no entanto, o modo de coordenação é claramente estabelecido devido as técnicas de caracterização utilizadas pelos autores, sendo a difração de raios X em monocristal a mais

sensível no que diz respeito a determinação estrutural no estado sólido. O modo de coordenação (O-O doador) se dá pelas duas hidroxilas fenólicas em posição *meta* e *para* ^[104].

Figura 21 - Estrutura química do complexo [Pt(PG)(PPh₃)₂]



Fonte: adaptado de [104]

Devido às diversas propriedades biológicas bem como o fato de se coordenar com vários centros metálicos formando complexos estáveis, a combinação de ácido gálico e derivados com paládio (II) e ou platina (II) possuindo ligantes como a trifenilfosfina e ou a 1,10-fenantrolina se torna uma estratégia interessante e viável no desenvolvimento de novos compostos de coordenação ativos contra enfermidades como câncer e tuberculose, onde processos de resistência de fármacos são observados.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo principal sintetizar, caracterizar e avaliar as atividades biológicas de complexos de Pd(II) e Pt(II) contendo ácido gálico e derivados, utilizando os precursores metálicos *trans*-[PdCl₂(PPh₃)₂], [PdCl₂(fen)] e *cis*-[PtCl₂(PPh₃)₂].

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar os complexos obtidos por técnicas de análise elementar, condutimétrica, térmicas (TG/DTA) e espectroscópicas tais como o UV-Vis, infravermelho, ressonância magnética nuclear (¹H, ¹³C, ³¹P) e difração de raios X em monocristal;
- Determinar o IC₅₀ (concentração necessária para inibir o crescimento celular em 50%) dos novos compostos em células tumorais de origem humana, assim como avaliar a toxicidade dos mesmos em células normais;
- Determinar a atividade bactericida contra *Mycobacterium tuberculosis* (MIC₉₀) dos complexos obtidos, assim como dos seus respectivos ligantes.

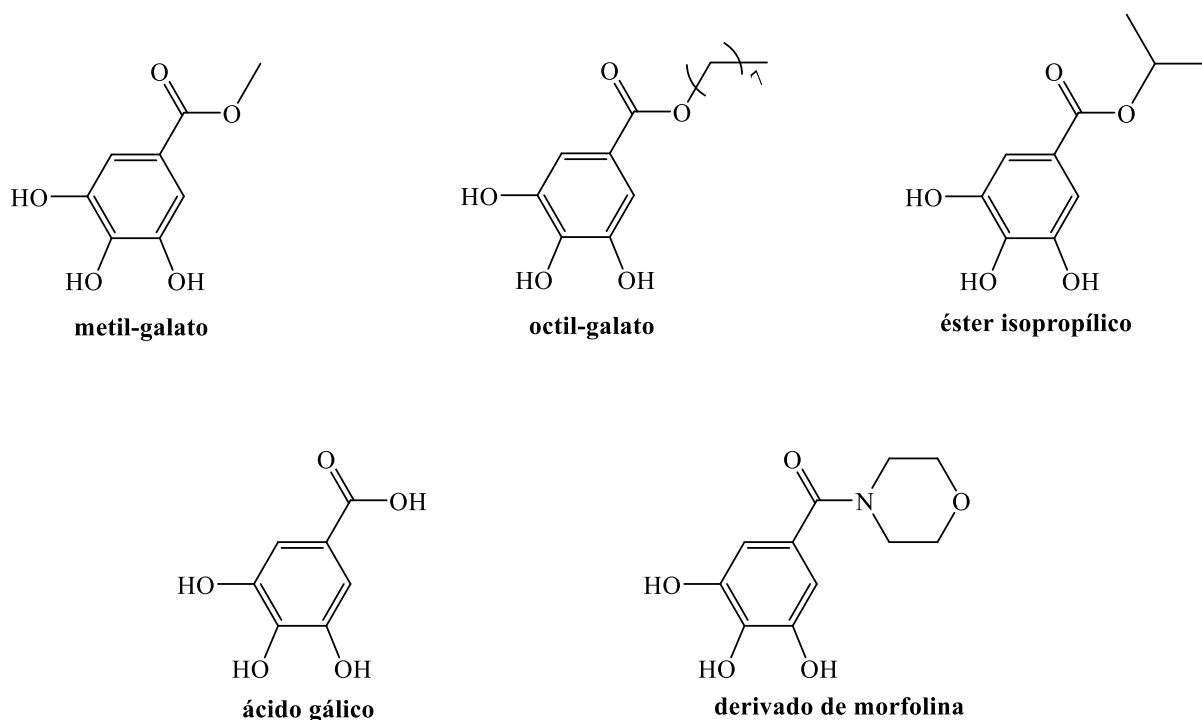
3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 REAGENTES E SOLVENTES

Para síntese dos compostos de coordenação foram utilizados o solvente álcool metílico grau espectroscópico 99,9% (VETEC), os reagentes, trietilamina 99,9% (VETEC), 1,10-fenantrolina >99% (SIGMA ALDRICH), os precursores metálicos, *trans*-[PdCl₂(PPh₃)₂] (99,9%) e *cis*-[PtCl₂(PPh₃)₂] (99,9%) ambos de procedência SIGMA ALDRICH. O precursor metálico [PdCl₂(fen)] foi preparado a partir da reação de um equivalente de 1,10-fenantrolina com um equivalente de K₂PdCl₄, ambos os reagentes dissolvidos em metanol. A reação foi mantida em agitação constante por um período de 24h e o sólido formado foi lavado com MeOH e seco sob pressão reduzida [105].

Os ligantes (Figura 6) metil-galato (meg) e octil-galato (og) foram adquiridos pela fornecedora SIGMA ALDRICH, já o ácido gálico (ag) e seus derivados de éster isopropílico (eip) e o derivado contendo morfolina (dmfa) foram sintetizados e caracterizados pelo grupo de pesquisa do professor Dr. Celso de Oliveira Rezende Júnior.

Figura 22 - Estrutura química dos ligantes utilizados no trabalho



Fonte: dados da pesquisa

3.2 INSTRUMENTOS

3.2.1 Análise elementar (CHN)

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN) presentes nas amostras foram determinados em um analisador CHNS/O, modelo 2400 (serie 2) da Perkin-Elmer instalado na rede de laboratórios multiusuário (RELAM).

3.2.2 Análise condutimétrica

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

3.2.3 Análise térmica

A análise termogravimétrica (TGA/DTA) foi realizada utilizando um TGA-50 Shimadzu, com 7,254 mg de amostra acondicionada em cadinho de alumina. A amostra foi aquecida a $10 \text{ }^\circ\text{C/min}$ desde a temperatura ambiente até $900 \text{ }^\circ\text{C}$, em uma atmosfera dinâmica de ar (vazão de 50 mL/min). Equipamento este instalado na rede de laboratórios multiusuário (RELAM).

3.2.4 Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível (Uv-vis)

As análises de espectroscopia na região do ultravioleta-visível foram realizadas em um espectrofotômetro UV-2501 PC Shimadzu, com região compreendida entre 200 e 800 nm. As amostras foram analisadas em solução (DMSO) na concentração de 10^{-3} e 10^{-5} mol/L . O equipamento está localizado no Laboratório de Síntese de Fármacos (LaSFar) do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

3.2.5 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos através do espectrofotômetro FT-IR Frontier Single Range – MIR de procedência Perkin Elmer, com região compreendida entre 4000-220 cm^{-1} . As amostras foram analisadas no estado sólido, com auxílio do acessório de Refletância Total Atenuada (ATR) com cristal de diamante. Equipamento este pertencente ao Grupo de Materiais Inorgânicos do Triângulo (GMIT) localizado no Laboratório de Fotoquímica e Ciência de Materiais (LAFOT-CM) do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

3.2.6 Ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{31}P

As análises de RMN foram realizadas em um espectrômetro Bruker AscendTM 400 Avance III HD (9,4 Tesla) com operação de campo magnético de 400 MHz para ^1H , 101 MHz para ^{13}C e 162 MHz para ^{31}P . O espectro de RMN foi referenciado em relação ao solvente utilizado, dimetilsulfóxido- d_6 . Equipamento este localizado na rede de laboratórios multiusuário (RELAM).

3.2.7 Difração de raios X em monocristal

A análise de difração de raios X em monocristal para o complexo 7 foi realizada em regime de colaboração com a professora Renata Diniz do departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). O equipamento utilizado foi o difratômetro Rigaku Oxford Gemini A-Ultra com radiação $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073$) em temperatura ambiente (293-294K).

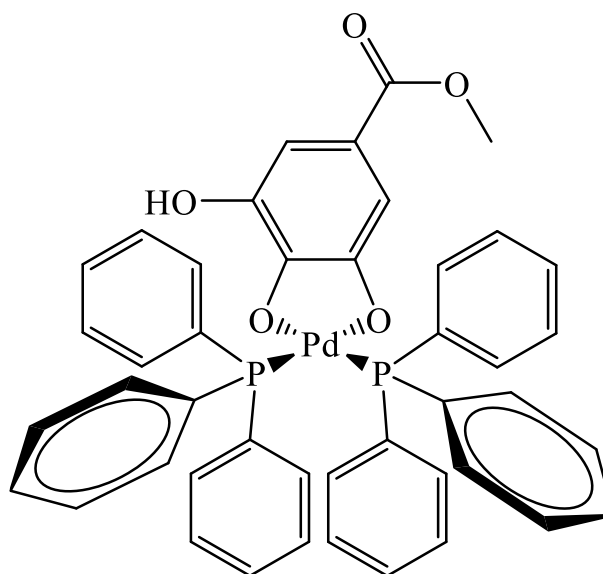
3.3 SÍNTESE DOS COMPOSTOS

3.3.1 Preparação dos complexos de Pd^{2+}

Em uma suspensão metanólica (5 mL) contendo 0.125 mmol (0.0877 g) de *trans*- $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ ou 0.125 mmol (0.0447 g) de $[\text{PdCl}_2(\text{fen})]$ foram adicionados gota a gota uma quantidade equimolar dos ligantes meg (0.0256 g) e og (0.0353 g) previamente dissolvidos

em 5 mL de MeOH. Após adição total da solução dos respectivos ligantes, seis gotas de trietilamina foram adicionadas com a finalidade de desprotonar o ligante. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante a temperatura ambiente por um período de 48h. Os sólidos obtidos foram filtrados, lavados com metanol e secos sob pressão reduzida.

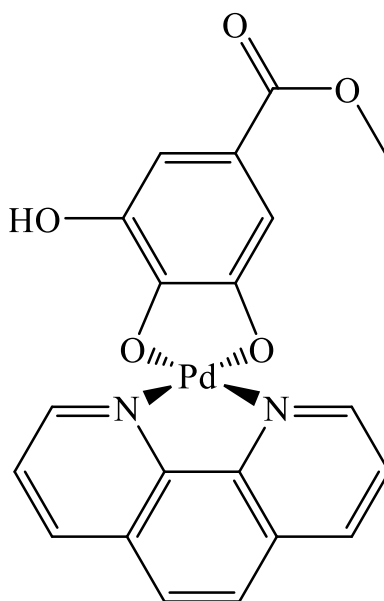
Figura 23 - Estrutura química do complexo 1



Fonte: dados da pesquisa

Dados:

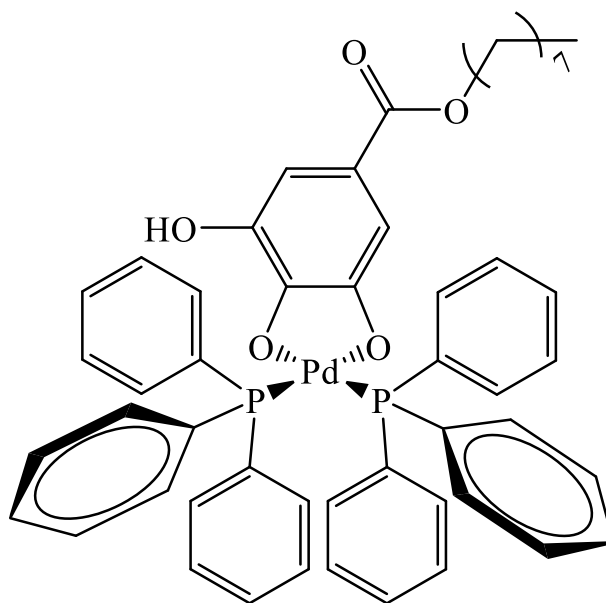
Rendimento: 83,95%. Cor: roxo acinzentado. Massa Molar (g mol^{-1}): 813,13. Anal. Calcd. para $[\text{Pd}(\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_5)(\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P})_2]$: C, 64,99; H, 4,46%. Encontrado: C, 64,54; H, 4,46%. ^1H RMN (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3,62 (s, 3H, CH_3), 5,11 (s, 1H, H2), 6,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H6), 6,50 (dd, $J = 2,0, 1,0$ Hz 1H, H5), 7,28 – 7,37 (m, 12H, PPh_3), 7,42 – 7,54 (m, 18H, PPh_3). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN (101 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 50,80 (CH_3), 102,89 (C6), 109,26 (C1), 115,37 (C2), 127,44, 127,97, 128,20, 128,26, 128,29, 128,39, 128,62, 128,73, 131,24, 131,35, 134,02, 134,14, 134,26 (PPh_3), 143,63 (C3), 154,83 (C4), 163,07(C5), 167,72 ($\text{C}=\text{O}$). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 29,73 (d, $J = 31,59$ Hz), 32,24 (d, $J = 31,59$ Hz). FTIR ATR, ν (cm^{-1}): 3478 $\nu(\text{O-H})$, 3076-2946 $\nu(\text{C-H}, \text{sp}^2)$, 1696 $\nu(\text{C}=\text{O})$. Λ_{M} (10^{-3} M in DMSO) = 0,53 $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

Figura 24 - Estrutura química do complexo 2

Fonte: dados da pesquisa

Dados:

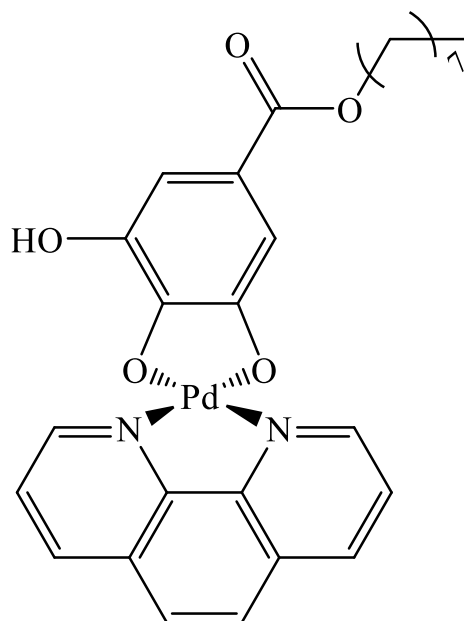
Rendimento: 92,36%. Cor: vermelho-marrom. Massa molar (g mol^{-1}): 504,79. Anal. Calcd. para $[\text{Pd}(\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_5)(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 47,59; H, 3,59; N, 5,55%; Encontrado: C, 47,24; H, 3,54; N, 5,76%. ^1H NMR (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3,70 (s, 3H, CH_3), 6,57 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H6), 6,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H5), 7,76 (s, 1H, H2), 8,08 (m, 2H, fen), 8,23 (s, 2H, fen), 8,88 (m, 3H, fen), 9,16 (dd, $J = 5,10, 1,30$ Hz, 1H, fen). ^{13}C {1H} RMN (101 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 50,90 (CH_3), 104,94 (C6), 108,56 (C1), 115,52 (C2), 125,71, 125,94, 127,24, 127,44, 129,75, 129,80, 130,30, 138,81, 138,86, 139,88, 144,26, 145,48, 145,55, 149,55, 149,67 (fen), 150,02 (C3), 155,65 (C4), 162,68 (C5), 167,23 ($\text{C}=\text{O}$). FTIR ATR, ν (cm^{-1}): 3566 $\nu(\text{O}-\text{H})$, 3088-2941 $\nu(\text{C}-\text{H}, \text{sp}^2)$, 1692 $\nu(\text{C}=\text{O})$. Λ_{M} (10^{-3} M in DMSO) = 0,17 $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

Figura 25 - Estrutura química do complexo 3

Fonte: dados da pesquisa

Dados:

Rendimento: 89,72%. Cor: roxo acinzentado. Massa Molar (g mol^{-1}): 911,31. Anal. Calcd. para $[\text{Pd}(\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5)(\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P})_2]$: C, 67,22; H, 5,53%. Found: C, 67,34; H, 5,50 %. ^1H RMN (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0,83 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H, hidrogênios alifáticos), 1,27 (m, 10H, hidrogênios alifáticos), 1,57 (q, 2H, hidrogênios alifáticos), 4,03 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, hidrogênios alifáticos), 5,08 (s, 1H, H2), 6,30 (s, 1H, H6), 6,50 (s, 1H, H5), 7,27 – 7,37 (m, 12H, PPh_3), 7,42 – 7,54 (m, 18H, PPh_3). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN (101 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 13,84, 21,96, 25,50, 28,30, 28,52, 31,09 (carbonos alifáticos), 63,13 (CH_3), 102,86 (C6), 109,20 (C1), 115,71 (C2), 127,42, 127,95, 128,27, 128,38, 128,79, 131,23, 131,35, 134,01, 134,13, 134,18, 134,29 (PPh_3), 143,60 (C3), 154,65 (C4), 163,06 (C5), 166,81 ($\text{C}=\text{O}$). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 29,68 (d, $J = 32,4$ Hz), 32,36 (d, $J = 32,4$ Hz). FTIR ATR, ν (cm^{-1}): 3459 $\nu(\text{O}-\text{H})$, 3065-2841 $\nu(\text{C}-\text{H}, \text{sp}^2)$, 1686 $\nu(\text{C}=\text{O})$. Λ_{M} (10^{-3} M in DMSO) = 0,14 $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

Figura 26 - Estrutura química do complexo 4

Fonte: dados da pesquisa

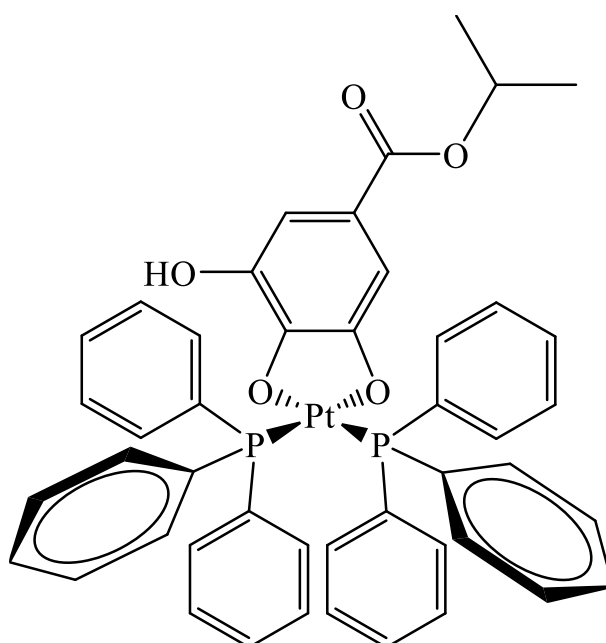
Dados:

Rendimento: 80,50%. Cor: marron avermelhado. Massa Molar (g mol^{-1}): 611,97. Anal. Calcd. para $[\text{Pd}(\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5)(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)]2.5\text{H}_2\text{O}$: C, 52,99; H, 5,44; N 4,58%. Encontrado: C, 52,48; H, 4,74; N, 5,38%. ^1H RMN (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0,87 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H, hidrogênios alifáticos), 1,31 (m, 10H, hidrogênios alifáticos), 1,66 (q, 2H, hidrogênios alifáticos), 4,11 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, hidrogênios alifáticos), 6,57 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H6), 6,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H5), 7,76 (s, 1H, H2), 8,09 (m, 2H, fen), 8,22 (s, 2H, fen), 8,90 (m, 3H, fen), 9,16 (dd, $J = 5,2, 1,3$ Hz, 1H, fen). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 13,89, 22,02, 25,61, 28,39, 28,60, 28,64, 31,18 (carbonos alifáticos), 63,13 (CH_3), 104,92 (C6), 108,55 (C1), 115,86 (C2), 125,74, 125,95, 127,26, 127,46, 129,75, 129,81, 138,84, 138,90, 139,90, 144,24, 145,49, 145,57, 149,59 (fen), 149,71 (C3), 155,56 (C4), 162,62 (C5), 166,78 ($\text{C}=\text{O}$). FTIR ATR, ν (cm^{-1}): 3501 $\nu(\text{O}-\text{H})$, 3354 $\nu(\text{O}-\text{H})$ H_2O , 3071-2853 $\nu(\text{C}-\text{H}, \text{sp}^2)$, 1686 $\nu(\text{C}=\text{O})$. $\Lambda_{\text{M}}(10^{-3} \text{ M in DMSO}) = 0,52 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

3.3.2 Preparação dos complexos de Pt^{2+}

Em uma suspensão metanólica (5 mL) contendo 0.125 mmol (0.09882 g) de *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ foram adicionados gota a gota uma quantidade equimolar dos respectivos ligantes meg, og, eip e morfolina previamente dissolvidos em 5 mL de MeOH. Após adição total da solução dos respectivos ligantes, seis gotas de trietilamina foram adicionadas com a finalidade de desprotonar o ligante. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante e refluxo em uma temperatura de 60°C por um período de 48h. Os sólidos obtidos foram filtrados e lavados com metanol e secos sob pressão reduzida.

Figura 27 - Estrutura química do complexo 5



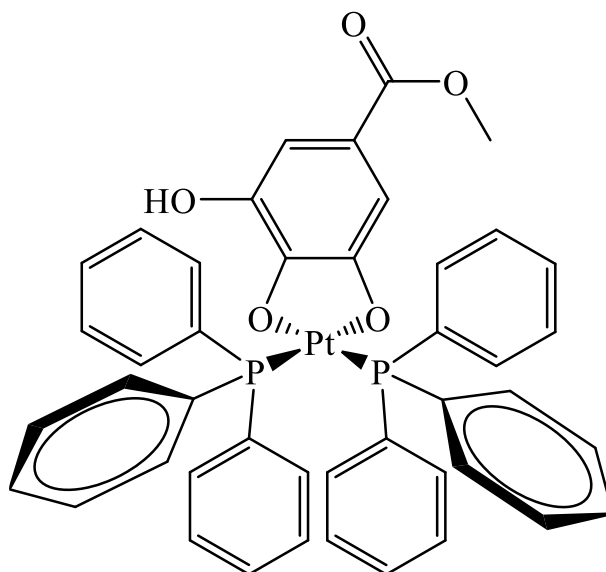
Fonte: dados da pesquisa

Dados:

Rendimento: 79,05%. Cor: amarelo. Massa Molar (g mol^{-1}): 929,84. Anal. Calcd. para $[\text{Pt}(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5)(\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P})_2]$: C, 59,42; H, 4,34%. Encontrado: C, 59,42; H, 4,16%. ^1H RMN (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H, hidrogênios de cadeia alifática ramificada), 4,94 (m, 1H, H2), 5,41 (s, 1H, H6), 6,41 (d, 1H, H5, $J = 1,9$ Hz), 6,54 (dd, 1H, H2, $J = 2,0$ Hz), 7,26 – 7,34 (m, 12H, PPh_3), 7,40 – 7,54 (m, 18H, PPh_3). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 21,79 (carbonos de cadeia alifática ramificada), 66,20 (C6), 103,82 (C1), 109,17 (C2), 116,81 (C3), 127,19, 127,82, 127,93, 128,01, 128,08, 128,12, 128,19, 128,56, 131,13, 131,19, 134,13, 134,16, 134,24, 134,27 ($(\text{PPh}_3)_2$), 144,00 (C4), 154,05 (C5),

162,55 (C6), 166,13 (C=O). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 6,72 (d, $J = 24,3$ Hz), 10,81 (d, $J = 24,3$ Hz). FTIR ATR, ν (cm^{-1}): 3460 $\nu(\text{O-H})$, 3064-2877 $\nu(\text{C-H}, \text{sp}^2)$, 1696 $\nu(\text{C=O})$. $\Lambda_{\text{M}}(10^{-3} \text{ M in DMSO}) = 0,16 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

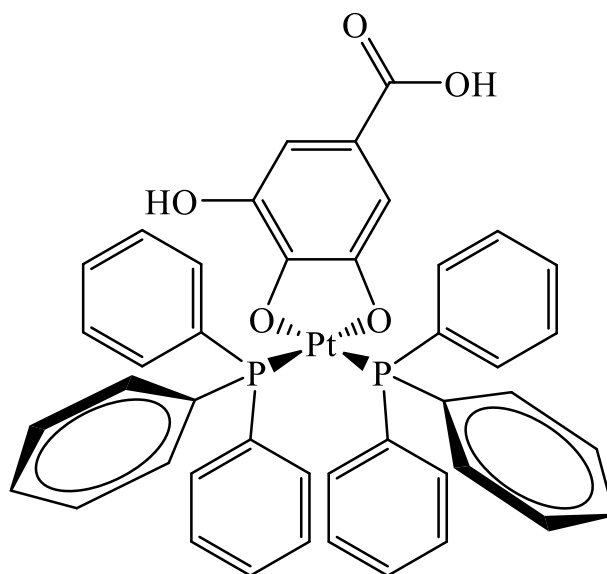
Figura 28 - Estrutura química do complexo 6



Fonte: dados da pesquisa

Dados:

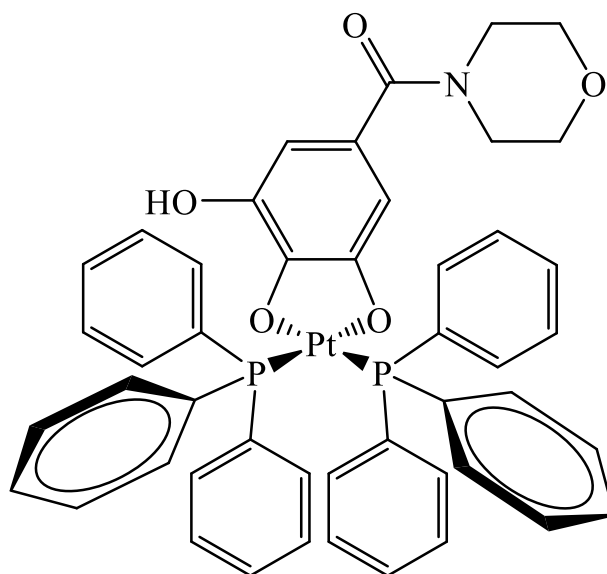
Rendimento: 96,66%. Cor: amarelo. Massa Molar (g mol^{-1}): 901,79. Anal. Calcd. para $[\text{Pt}(\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_5)(\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P})_2]$: C, 58,60; H, 4,02%. Encontrado: C, 58,54; H, 4,04%. ^1H RMN (400 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 3,64 (s, 3H, CH_3), 5,55 (s, 1H, H6), 6,39 (d, 1H, H5, $J = 2,0$ Hz), 6,55 (d, 1H, H2, $J = 2,0$ Hz), 7,26 – 7,34 (m, 12H, PPh_3), 7,40 – 7,53 (m, 18H, PPh_3). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 50,94 (CH_3), 103,93 (C6), 109,21 (C1), 116,06 (C2), 127,28, 127,81, 127,90, 128,01, 128,06, 128,12, 128,17, 128,44, 131,15, 134,14, 134,25 ($(\text{PPh}_3)_2$), 144,09 (C3), 154,45 (C4), 162,55 (C5), 167,06 (C=O). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 7,10 (d, $J = 24,3$ Hz), 10,20 (d, $J = 24,3$ Hz). FTIR ATR, ν (cm^{-1}): 3478 $\nu(\text{O-H})$, 3076-2946 $\nu(\text{C-H}, \text{sp}^2)$, 1685 $\nu(\text{C=O})$. $\Lambda_{\text{M}}(10^{-3} \text{ M in DMSO}) = 0,25 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

Figura 29 - Estrutura química do complexo 7

Fonte: dados da pesquisa

Dados:

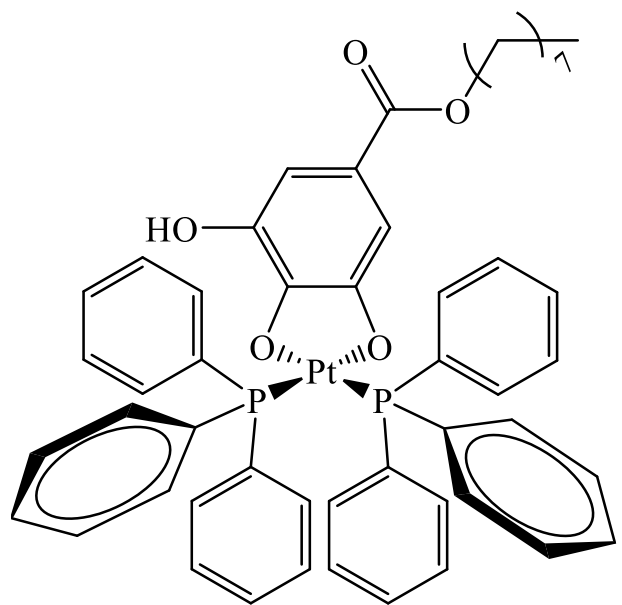
Rendimento: 68,37%. Cor: amarelo. Massa Molar (g mol^{-1}): 887,76. Anal. Calcd. para $[\text{Pt}(\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_5)(\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P})_2]$: C, 58,18; H, 3,86%. Encontrado: C, 58,07; H, 3,92%. ^1H RMN (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5,45 (s, 1H, H6), 6,38 (d, 1H, H5, $J = 2,0$ Hz), 6,53 (dd, 1H, H2, $J = 2,0$ Hz), 7,26 – 7,34 (m, 12H, PPh_3), 7,40 – 7,53 (m, 18H, PPh_3), 11,57 (s, 1H, OH). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 104,06 (C6), 109,47 (C1), 117,13 (C2), 127,33, 127,86, 127,95, 128,00, 128,04, 128,11, 128,15, 128,48, 131,13, 134,15, 134,26 ($(\text{PPh}_3)_2$), 153,97 (C3), 162,36 (C4), 168,21 (C=O). ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (162 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,24 (d, $J = 24,3$ Hz), 10,30 (d, $J = 24,3$ Hz). FTIR ATR, ν (cm^{-1}): 3473 $\nu(\text{O-H})$, 3051-2806 $\nu(\text{C-H}, \text{sp}^2)$, 1662 $\nu(\text{C=O})$. $\Lambda_{\text{M}}(10^{-3} \text{ M in DMSO}) = 0,26 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

Figura 30 - Estrutura química do complexo 8

Fonte: dados da pesquisa

Dados:

Rendimento: 37,82%. Cor: amarelo. Massa Molar (g mol^{-1}): 956,86. Anal. Calcd. para $[\text{Pt}(\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_5)(\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P})_2]$: C, 59,00; H, 4,32; N, 1,46%. Encontrado: C, 58,84; H, 4,34, N 1,34%. ^1H RMN (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3,41 – 3,52 (m, 8H, morfolina), 5,36 (s, 1H, H6), 5,84 (d, 1H, H5, $J = 2,0$ Hz), 5,94 (d, 1H, H2, $J = 2,0$ Hz), 7,25 – 7,34 (m, 12H, PPh_3), 7,40 – 7,53 (m, 18H, PPh_3). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 45,85 (carbono grupo morfolina), 66,14 (carbono grupo morfolina), 101,87 (C6), 107,57 (C1), 121,83 (C2), 127,38, 127,97, 128,02, 128,08, 128,13, 128,59, 131,06, 131,11, 134,16, 134,27 ($(\text{PPh}_3)_2$), 143,87 (C3), 150,47 (C4), 162,46 (C5), 170,72 (C=O). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,40 (d, $J = 24,3$ Hz), 10,35 (d, $J = 24,3$ Hz). FTIR ATR, ν (cm^{-1}): 3444 $\nu(\text{O-H})$, 3058-2859 $\nu(\text{C-H}, \text{sp}^2)$, 1615 $\nu(\text{C=O})$. $\Lambda_{\text{M}}(10^{-3} \text{ M in DMSO}) = 0,33 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

Figura 31 - Estrutura química do complexo 9

Fonte: dados da pesquisa

Dados:

Rendimento: 92,74%. Cor: amarelo. Massa Molar (g mol^{-1}): 999,97. ^1H RMN (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 0,83 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H, hidrogênios alifáticos), 1,27 (m, 10H, hidrogênios alifáticos), 1,56 (q, 2H, hidrogênios alifáticos), 4,05 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, hidrogênios alifáticos), 5,54 (s, 1H, H6), 6,39 (s, 1H, H5), 6,5 (s, 1H, H2), 7,26 – 7,34 (m, 12H, PPh_3), 7,40 – 7,53 (m, 18H, PPh_3). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN (101 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 13,87, 21,98, 28,27, 28,53, 31,10 (carbonos alifáticos), 63,30 (CH_3), 103,90 (C6), 109,15 (C1), 116,35 (C2), 127,23, 127,85, 128,02, 128,06, 128,13, 128,17, 128,47, 131,12, 131,19, 134,15, 134,26 ($(\text{PPh}_3)_2$), 144,06 (C3), 154,30 (C4), 162,55 (C5), 166,63 (C=O). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 7,00 (d, $J = 24,3$ Hz), 10,42 (d, $J = 24,3$ Hz). FTIR ATR, ν (cm^{-1}): 3483 $\nu(\text{O-H})$, 3059-2859 $\nu(\text{C-H, sp}^2)$, 1686 $\nu(\text{C=O})$. Λ_M (10^{-3} M in DMSO) = 0,47 $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

3.4 ESTUDOS BIOLÓGICOS

3.4.1 Estudos de viabilidade celular

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

Armazenou-se as microplacas em incubadora de CO₂ a 5% e temperatura de 37 °C por 48 horas. Após 40 horas de tratamento, a cada poço da microplaca foi adicionado 20 μ L de reagente colorimétrico, Alamar Blue. Com intuito de realizar a leitura em um espectrofotômetro de microplaca, ao completar 48 horas, e foi utilizado os comprimentos de onda de 570 e 600 nm.

3.4.2 Tuberculose

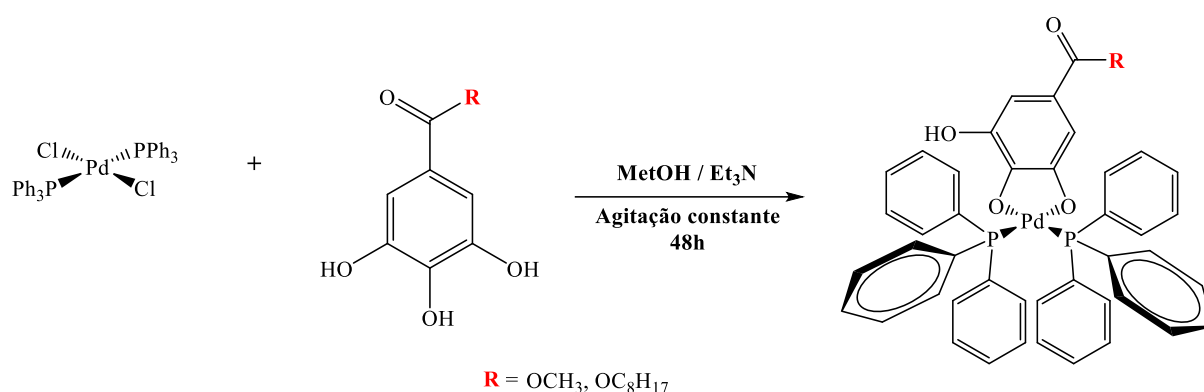
A concentração inibitória mínima (MIC₉₀) dos compostos foi determinada por Resazurin Microtiter Assay (REMA) [40]. A isoniazida foi solubilizada em água estéril, enquanto os compostos e a rifampicina foram solubilizados em DMSO; todas as soluções estoque foram preparadas a 10.000 μ g/mL. Os compostos e drogas de controle positivo foram diluídos em caldo Middlebrook 7H9 suplementado com 10% de ácido oleico, albumina, dextrose e catalase (OADC) em uma microplaca de 96 poços de acordo com as concentrações padronizadas (25 – 0,098 μ g/mL). A cepa *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv foi cultivada em caldo Middlebrook 7H9 suplementado com 10% OADC (suplemento de crescimento) a 37 °C até atingir turbidez igual ao padrão McFarland nº1; esta cultura foi incubada na microplaca com os compostos diluídos na concentração ajustada de 3×10^6 UFC/mL a 37 °C. No sétimo dia, adicionou-se solução de resazurina 0,01% (solubilizada em água estéril). Após 24 h, a fluorescência dos poços foi lida em um leitor de placas Cytation 3 (Biotek®) (530/590 nm). MIC₉₀ foi definida como a menor concentração do composto capaz de inibir o crescimento de

90% do inóculo de *M. tuberculosis*. Os ensaios foram realizados em triplicata e os resultados são apresentados como os valores médios de MIC₉₀ obtidos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

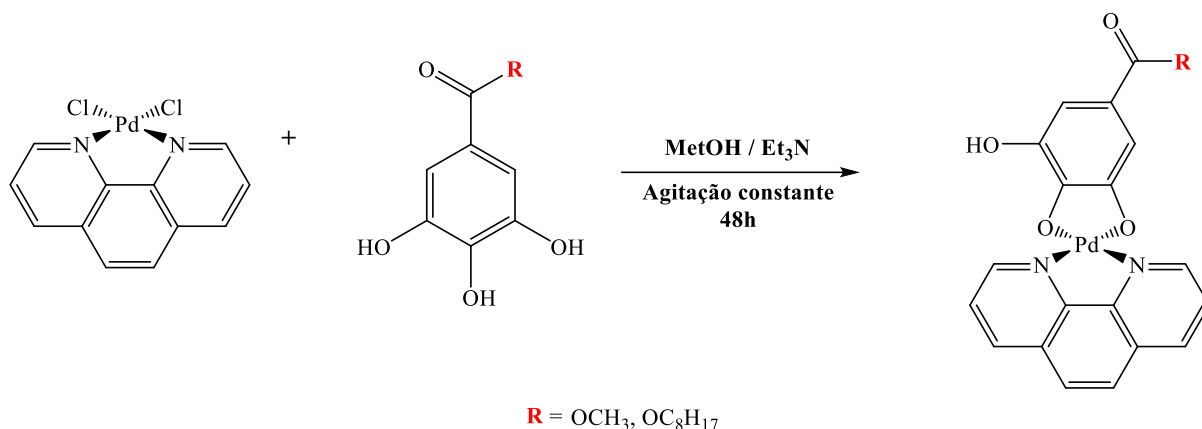
Através do método de síntese (ver seção experimental) utilizado foi possível obter nove complexos inéditos de Pd²⁺ e Pt²⁺ de geometria quadrado planar contendo ácido gálico e derivados (Figuras 32, 33 e 34). Os complexos foram obtidos em uma única etapa de reação, a única diferença apresentada é a de fornecimento de calor e utilização de refluxo para os compostos de Pt(II), tal condição não foi necessária para os complexos de Pd(II), sendo-os obtidos através de agitação constante no tempo estipulado. Vale ressaltar que a molécula de ácido gálico e seus derivados eip e dmfa foram submetidas a mesma metodologia de síntese com os diferentes precursores de Pd(II), no entanto não foi possível obter os compostos de coordenação desejados, pois houve um processo de redução e consequentemente formação de paládio metálico, sendo que este foi solubilizado apenas em uma solução de proporção 1:3 de ácido nítrico/ ácido clorídrico (v/v). Vale ressaltar que os complexos de Pd(II) foram obtidos apenas com os derivados de ésteres de cadeia linear, pressupondo assim algum efeito eletrônico presente nestes derivados de modo a não ocorrer a redução por parte do metal, sendo necessário a realização de estudos teóricos para comprovação dessa hipótese.

Figura 32 - Esquema de reação para os complexos de Pd²⁺ obtidos a partir do precursor *trans*-[PdCl₂(PPh₃)₂]



Fonte: dados da pesquisa

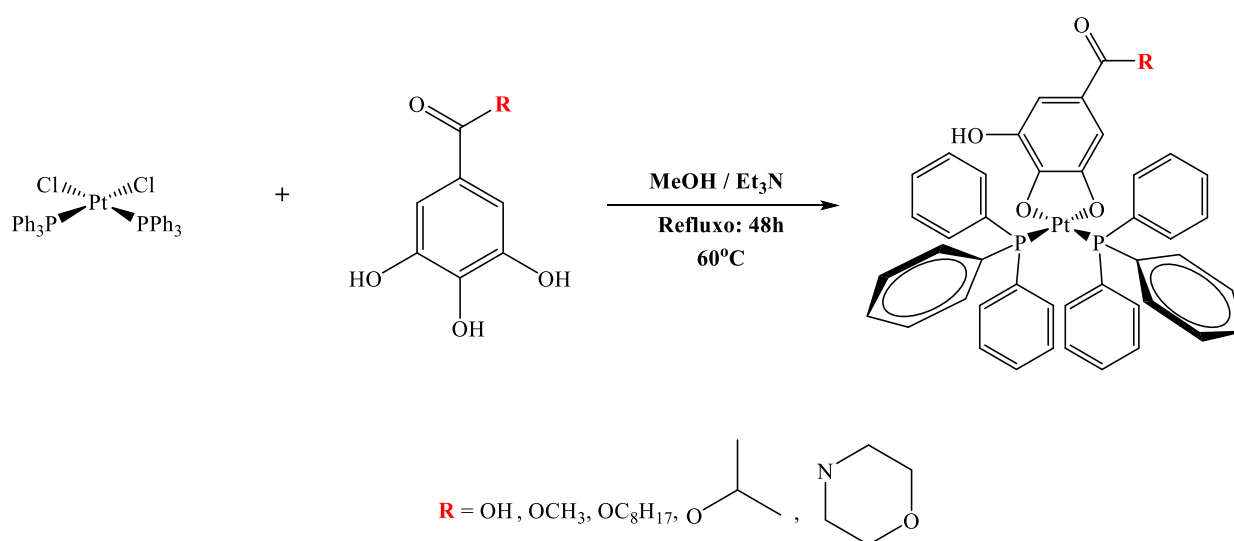
Figura 33 - Esquema de reação para os complexos Pd²⁺ obtidos a partir do precursor [PdCl₂(fen)]



Fonte: dados da pesquisa

Os compostos de coordenação obtidos são estáveis ao ar e a luz e em quase sua totalidade não são higroscópicos, com exceção de **2** e **4**. Os complexos gerados neste trabalho são solúveis em DMSO (dimetilsulfóxido), DMF (dimetilformamida) e CHCl₃ (clorofórmio). O modo de coordenação com os íons como Pd(II) e Pt(II) da molécula de ácido gálico e derivados é estabelecido na literatura e confirmada neste trabalho, sendo-o bidentado dianiônico por meio das hidroxilas fenólicas nas posições *meta* e *para*, após sofrerem desprotonação.

Figura 34 - Esquema de reação para os complexos de Pt²⁺



Fonte: dados da pesquisa

4.1 ANÁLISE ELEMENTAR (CHN)

A análise elementar é utilizada para determinação da composição de compostos, sendo eles inorgânicos ou não. A indicação de um alto grau de pureza é feita através da diferença da porcentagem teórica com a experimental entre os mesmos elementos analisados, sendo valores com desvio de $\pm 0,5\%$ para confirmar tal condição. Os valores apresentados na tabela 7 indicam que os resultados experimentais corroboram com as composições propostas, assim como inferem a pureza dos mesmos no estado sólido. Através dos dados de análise elementar obtidos para os complexos 2 e 4, pode-se inferir também a presença de moléculas de água de hidratação, sendo 2 moléculas de água para o complexo 2 e de 2,5 moléculas para o complexo 4. Vale destacar que o complexo 9 foi enviado para análise elementar, no entanto devido a problemas técnicos no equipamento não foi possível realizar a quantificação das porcentagens de carbono e hidrogênio, sendo-o devidamente caracterizado por meio de outras técnicas utilizadas neste trabalho.

Tabela 7 - Dados de análise elementar (CHN) para os complexos obtidos

Complexo	%C _{teo}	%C _{exp}	%H _{teo}	%H _{exp}	%N _{teo}	%N _{exp}
1	64.99	64.54	4.46	4.46	-	-
2	47.59	47.24	3.59	3.54	5.55	5.76
3	67.22	67.34	5.53	5.50	-	-
4	52.99	52.48	5.44	4.74	4.58	5.38
5	59.42	59.42	4.34	4.16	-	-
6	59.60	58.54	4.02	4.04	-	-
7	58.18	58.07	3.86	3.92	-	-
8	59.00	58.84	4.32	4.34	1.46	1.34
9	-	-	-	-	-	-

Fonte: dados da pesquisa

4.2 ANÁLISE CONDUTIMÉTRICA

As medidas de condutividade são utilizadas para constatar a formação ou não de eletrólitos em solução, deste modo todos os compostos de coordenação foram dissolvidos em DMSO de modo a gerar uma solução 1×10^{-3} mol/L em temperatura ambiente. Diante dos valores obtidos de condutividade molar (Tabela 8), pode-se inferir que os nove complexos obtidos são não eletrólitos, ou seja, não produzem espécies carregadas quando solubilizados em dimetilsulfóxido. Os valores são menores que as faixas permitidas para eletrólitos 1:1 que é de $50-70 \text{ S.cm}^2.\text{mol}^{-1}$ ou $20-62 \text{ S.cm}^2.\text{mol}^{-1}$, dependendo da referência consultada [106,107]. Outra informação a ser extraída pela técnica é a não labilização, ou seja, a não saída dos ligantes ácidos da esfera de coordenação de seus respectivos complexos. Vale ressaltar que o DMSO, além de ser um solvente é uma molécula coordenante e diante do que foi mencionado anteriormente, esta molécula possui alta afinidade por metais macios como Pd(II) e Pt(II), sendo sua coordenação feita de forma majoritária pelo átomo de enxofre. Caso fosse observada a troca do ácido gálico ou derivados por DMSO, tal substituição acarretaria na formação de eletrólitos 1:1 e consequentemente aumentaria os valores de condutividade molar para valores próximos aos mencionados para esta classificação.

Tabela 8 - Valores de condutividade para os complexos em solução de DMSO (1×10^{-3} mol/L)

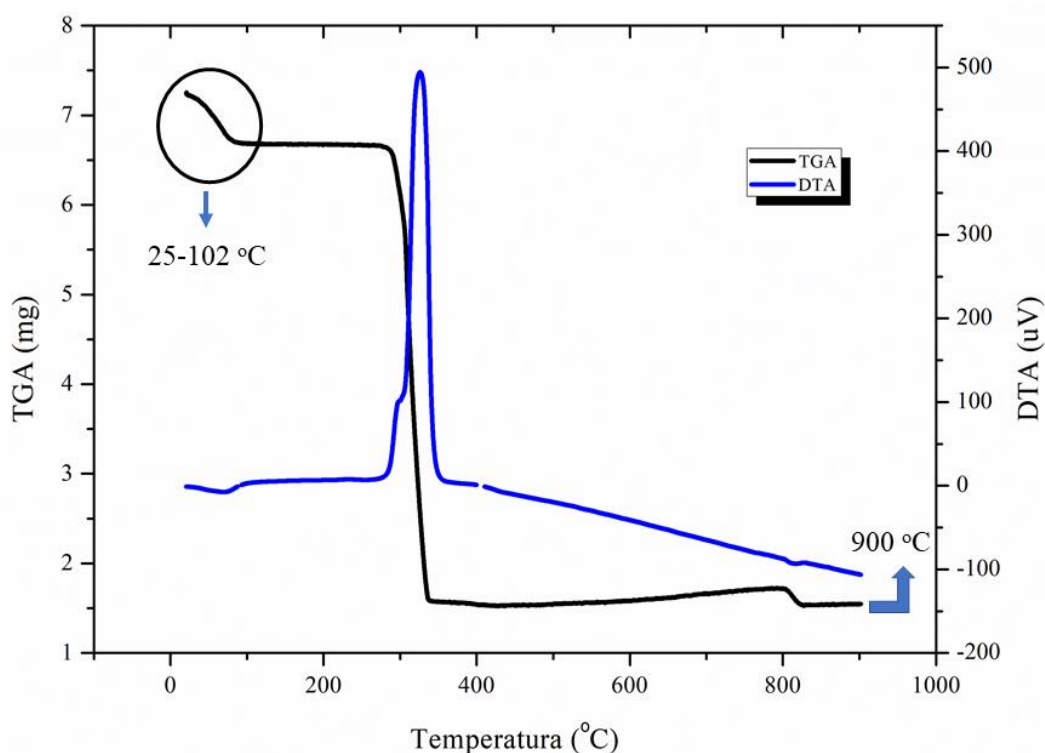
Complexo	Solvente	$\Lambda_m \text{ S.cm}^2.\text{mol}^{-1}$
1	DMSO	0.53
2	DMSO	0.17
3	DMSO	0.14
4	DMSO	0.52
5	DMSO	0.16
6	DMSO	0,25
7	DMSO	0,26
8	DMSO	0.33
9	DMSO	0.47

Fonte: dados da pesquisa

4.3 ANÁLISE TÉRMICA

Análises termogravimétricas são empregadas para avaliar a estabilidade térmica de compostos. Neste sentido, o complexo **2** foi avaliado termicamente para comprovar as moléculas de água de hidratação em sua composição. Através das curvas de análise térmica (Figura 35) é possível identificar um primeiro evento endotérmico devido a perda de massa de duas moléculas de água em uma faixa de temperatura compreendida entre 25 a 102 °C, com valor de porcentagem calculado de 7.14% e experimental de 7.80%. Outros eventos ocorreram em temperaturas próximas de 250 e 450 °C, sendo que este último evento estende-se até a temperaturas próximas de 800 °C e são referentes a decomposição térmica do complexo, saída dos ligantes e formação de óxido de paládio (PdO), respectivamente. Após isso, um resíduo atribuído como paládio elementar foi observado a 900 °C, com valor de porcentagem calculado de 21.08% e o experimental de 20.81%.

Figura 35 - Curva TGA/DTA do complexo 2



Fonte: dados da pesquisa

4.4 ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL

Os complexos e respectivos ligantes foram analisados por espectroscopia na região do ultravioleta-visível (200 a 800 nm) em soluções de concentração 1×10^{-5} mol/L utilizando o DMSO (Cutoff = 268 nm) como solvente.

Espectros de absorção na região do ultravioleta-visível fornecem informações relacionadas às transições eletrônicas envolvidas, que no caso nos compostos de coordenação que podem ser do tipo intraligante (IL), transferência de carga metal para o ligante (TCML) ou do ligante para o metal (TCLM) e transições do tipo d-d. Através dos dados apresentados na Tabela 9 é possível inferir que todos os ligantes analisados apresentam uma banda IL ($\pi \rightarrow \pi^*$) próximo de 280 nm com valores de ϵ da ordem de 10^4 , o que corrobora com transições totalmente permitidas pelas regras de seleção. As bandas IL presentes nos ligantes do trabalho estão relacionadas à presença dos grupos cromóforos C=C localizados no anel benzênico de suas respectivas estruturas. Transições intraligantes do tipo $n \rightarrow \pi^*$ são observadas em espectros de ligantes livres em valores de comprimento de onda maiores que 300 nm [108-110].

Tabela 9 - Atribuição das bandas observadas e respectivos valores de absorvidade molar para os ligantes

Ligante	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ (mol ⁻¹ .L.cm ⁻¹)	Transição
metil-galato	280	2×10^4	IL
octil-galato	283	$1,68 \times 10^4$	IL
éster-isopropílico	279	$3,09 \times 10^4$	IL
ácido gálico	276	2.24×10^4	IL

Fonte: dados da pesquisa

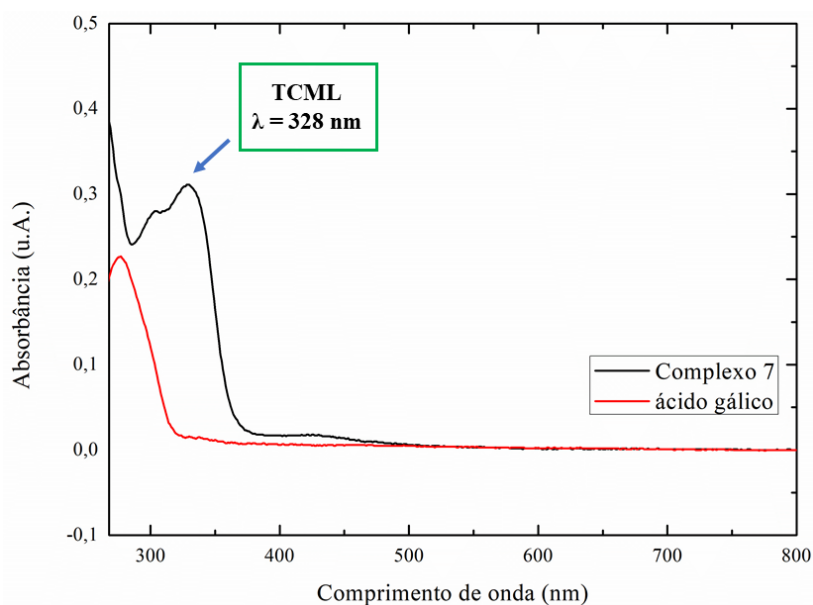
Nos espectros UV-Vis dos complexos observa-se que as bandas IL presentes nos respectivos ligantes livres apresentam efeito hipercrômico (Tabela 10), ou seja, um aumento nos valores do coeficiente de absorvidade molar, que pode ser devido a uma maior quantidade de grupos cromóforos C=C e C=N presentes nos complexos. Além disso, o surgimento de bandas de absorção (Tabela 10) entre 300-335 nm estão relacionadas às transições eletrônicas envolvendo transferência de carga do metal para o ligante (TCML, $\epsilon > 10^4$) [110].

Tabela 10 - Atribuição de bandas observadas na região do ultravioleta-visível

Composto	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ (mol ⁻¹ .L.cm ⁻¹)	Transição
Complexo 1	272 / 310	4×10^4 / $3,94 \times 10^4$	IL / TCML
Complexo 2	276 / 302	$2,92 \times 10^4$ / $1,9 \times 10^4$	IL / TCML
Complexo 3	272 / 308	$3,64 \times 10^4$ / $2,95 \times 10^4$	IL / TCML
Complexo 4	277 / 318	$0,76 \times 10^4$ / $0,69 \times 10^4$	IL / TCML
Complexo 5	270 / 332	$3,3 \times 10^4$ / $2,74 \times 10^4$	IL / TCML
Complexo 6	271 / 334	$4,05 \times 10^4$ / $3,82 \times 10^4$	IL / TCML
Complexo 7	269 / 328	$3,77 \times 10^4$ / $3,11 \times 10^4$	IL / TCML
Complexo 9	270 / 331	3×10^4 / $2,38 \times 10^4$	IL / TCML

Fonte: dados da pesquisa

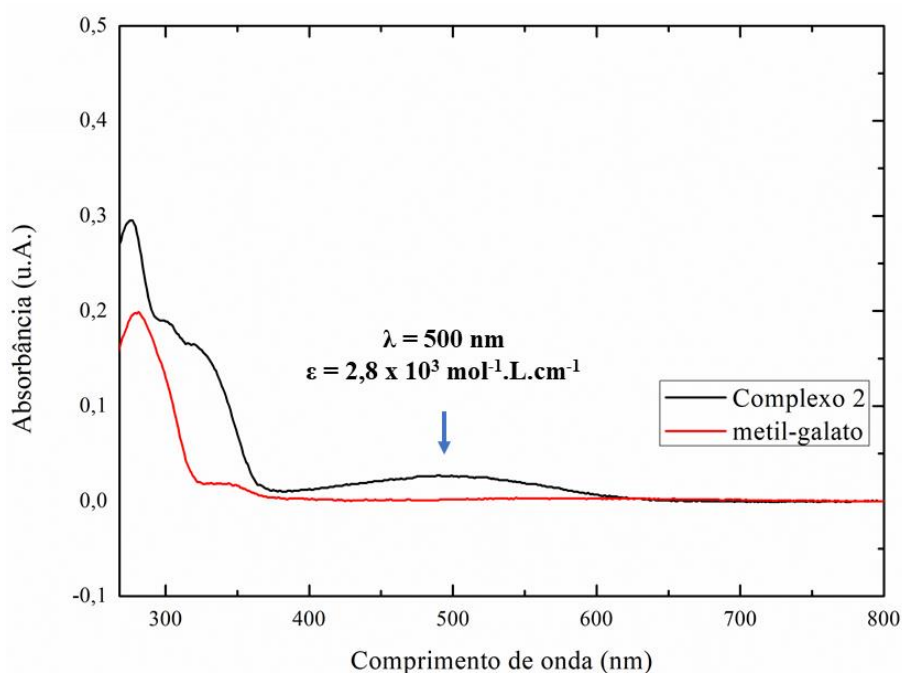
As bandas do tipo TCML presentes nos complexos estão relacionadas ao efeito de retrodoação π dos ligantes trifenilfosfina e/ou 1,10-fenantrolina. Por serem moléculas π receptoras e possuírem orbitais vazios com simetria adequada (A_{1g}) recebem densidade eletrônica por parte do metal ^[110]. Uma outra transferência de carga é observada no espectro de absorção do complexo 7 (Figura 36) em um comprimento de onda igual a 427 nm com $\epsilon = 1,6 \times 10^3$ mol⁻¹.L.cm⁻¹, no entanto uma transferência de carga do ligante para o metal (TCLM).

Figura 36 - Espectro de absorção do complexo 7 e seu respectivo ligante, DMSO (1×10^{-5} mol/L)

Fonte: dados da pesquisa

O perfil dos espectros de absorção na região do ultravioleta-visível dos complexos analisados é idêntico, onde em 500 nm foi observada uma banda de absorção com $\epsilon = 2,8 \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ (Figura 37), novamente banda esta atribuída a uma transferência de carga do ligante para o metal (TCLM). Apesar de compostos apresentarem coloração e consequentemente absorção na região do visível, bandas do tipo d-d geralmente não são observadas devido a sua baixa absorção e são necessárias concentrações elevadas ($> 10^{-3} \text{ mol/L}$) para que seja feita uma atribuição correta. A necessidade de concentrações elevadas para se observar transições d-d se deve ao fato da mesma ser proibida por uma das regras de seleção, a de Laporte ou também conhecida como regra de simetria, ou seja, transições são proibidas por esta regra por apresentarem o mesmo termo de paridade de simetria dos orbitais envolvidos, no caso de $g \rightarrow g$ [110].

Figura 37 - Espectro de absorção do complexo 2 e seu respectivo ligante, DMSO ($1 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$)



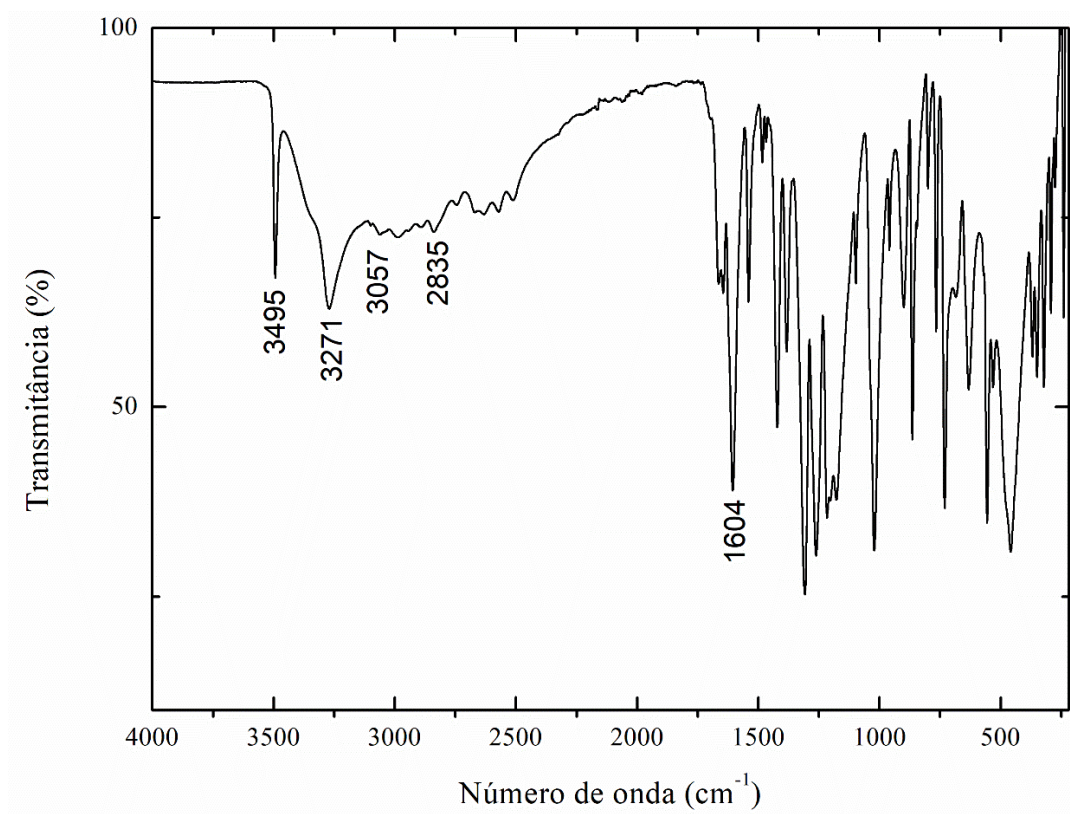
Fonte: dados da pesquisa

Complexos de geometria quadrado planar podem apresentar transições do tipo d-d em uma faixa de comprimento de onda compreendida de 510 a 715 nm [111] e por esta razão, estudos de deslocamento batrocômico e ou hipsocômico utilizando-se diferentes solventes com polaridades distintas se faz necessário para confirmar e atribuir de forma precisa a transição d-d.

4.5 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

A análise de espectroscopia na região do infravermelho foi empregada para avaliar as vibrações dos estiramentos das ligações presentes nos ligantes livres, assim como após a coordenação com os centros metálicos. Através do espectro vibracional na região do infravermelho (Figura 38) da molécula de ácido gálico, quatro principais estiramentos de ligação foram identificados, sendo eles: $\nu(\text{O-H})$ fenólico, $\nu(\text{O-H})$ ácido carboxílico, $\nu(\text{C-H}, sp^2)$ e $\nu(\text{C=O})$ cm^{-1} com números de onda (cm^{-1}) e/ou faixa iguais a 3495, 3271, 3057-2835, 1604 respectivamente [112].

Figura 38 - Espectro vibracional na região do infravermelho do ligante ácido gálico



Fonte: dados da pesquisa

Os dados contidos na Tabela 11 apresentam os estiramentos das ligações dos derivados de ácido gálico. Vale ressaltar que a única diferença entre os derivados e seu precursor é a presença do estiramento da ligação C-H de hibridização sp^3 , estiramento este presente devido ao grupo R das moléculas conter funções orgânicas do tipo éster tanto de cadeia linear quanto de cadeia ramificada e do heterocíclico de morfolina.

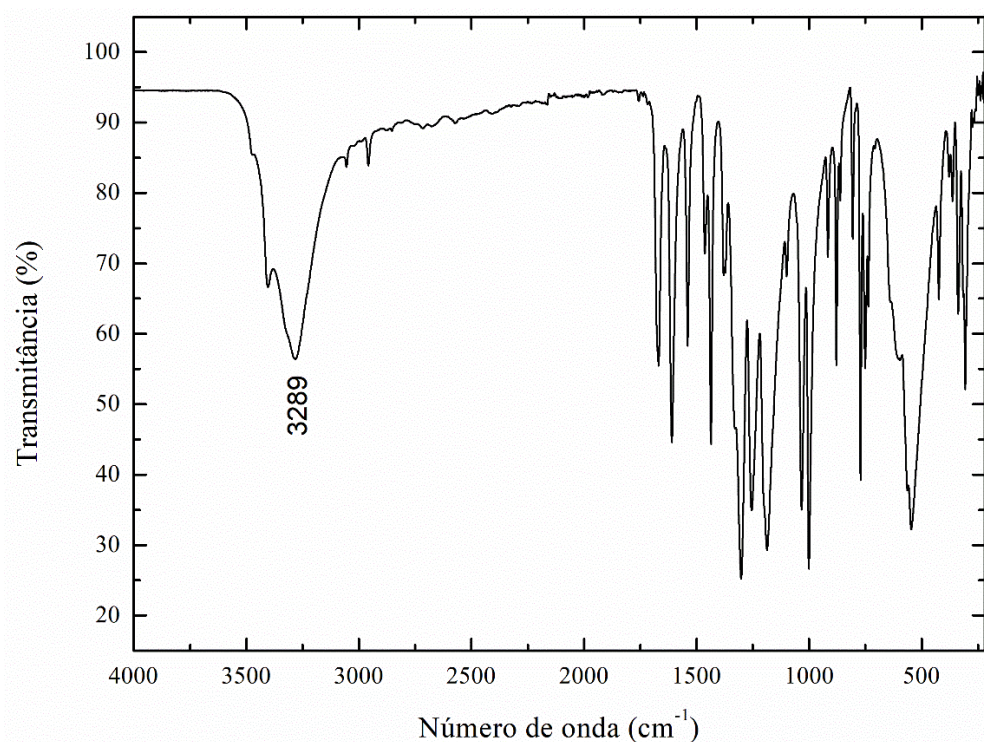
Tabela 11 - Atribuição dos estiramentos de ligação dos derivados de ácido gálico

Ligante	$\nu(\text{O-H}) \text{ cm}^{-1}$	$\nu(\text{C-H, sp}^2) \text{ cm}^{-1}$	$\nu(\text{C-H, sp}^3) \text{ cm}^{-1}$	$\nu(\text{C=O}) \text{ cm}^{-1}$
meg	3407	3077-2959	2700	1669
eip	3499	2986-2980	2863	1671
og	3448	2965-2918	2835	1669
dmfa	-	2986-2845	2670	1577

Fonte: dados da pesquisa

Os estiramentos da ligação O-H atribuídos anteriormente aos ligantes são característicos de fenóis. Através do espectro vibracional (Figura 39) do ligante metil-galato é possível identificar o mesmo estiramento da ligação O-H em um número de onda igual a 3289 cm^{-1} , porém de forma alargada no espectro, característica esta observada pelas interações intermoleculares por ligação de hidrogênio ^[113].

Figura 39 - Espectro vibracional na região do infravermelho do metil-galato

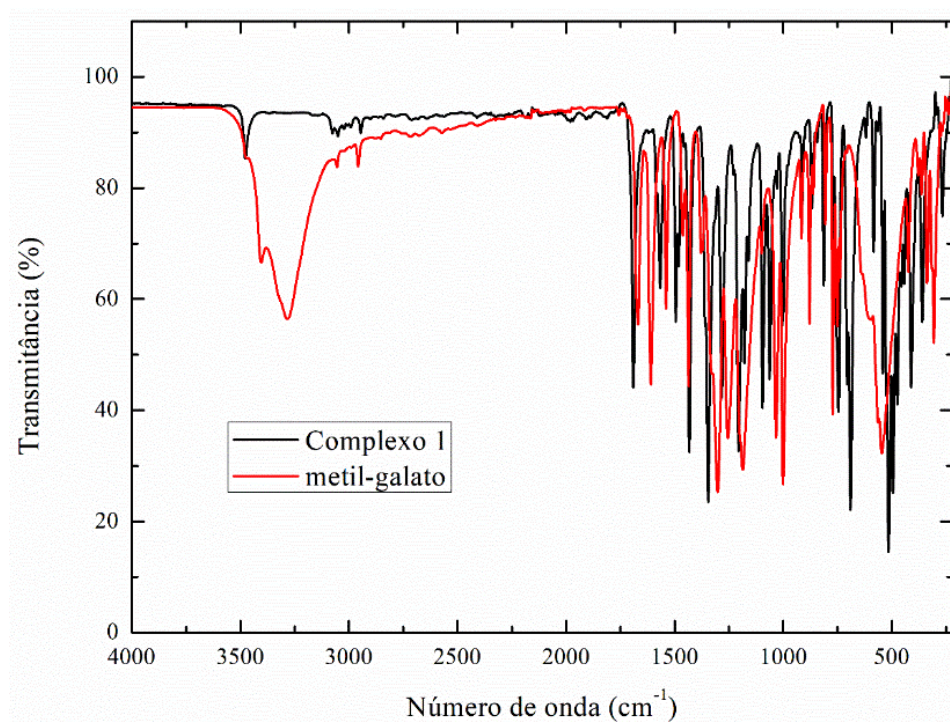


Fonte: dados da pesquisa

O espectro vibracional na região do infravermelho do complexo 1 e seu respectivo ligante (Figura 40) indica que o modo de coordenação de todos os ligantes com o centro

metálico de ocorreu via hidroxilas fenólicas, uma vez que houve o desaparecimento do estiramento da ligação O-H que apresentam interações intermoleculares por ligação de hidrogênio no ligante livre. Através dos dados da Tabela 12, pode-se observar os estiramentos da ligação C-H provenientes dos ligantes trifenilfosfina e 1,10-fenantrolina que completam as esferas de coordenação a depender do complexo, estiramentos estes presentes em uma região de número de onda próximos de $3076\text{-}2841\text{ cm}^{-1}$. Nos espectros dos complexos, observa-se que a banda referente ao estiramento da ligação C=O, presente em todos os ligantes, também apareceu nos espectros dos respectivos complexos quase que na mesma posição, o que corrobora com o fato deste grupo não participar da ligação ao metal. Outro dado relevante a ser destacado e constatado no espectro vibracional do complexo 2 e seu respectivo ligante (Figura 41) é a presença de moléculas de água de hidratação comprovada pelo surgimento do estiramento da ligação O-H em um número de onda igual a 3377 cm^{-1} .

Figura 40 - Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo 1 e seu respectivo ligante

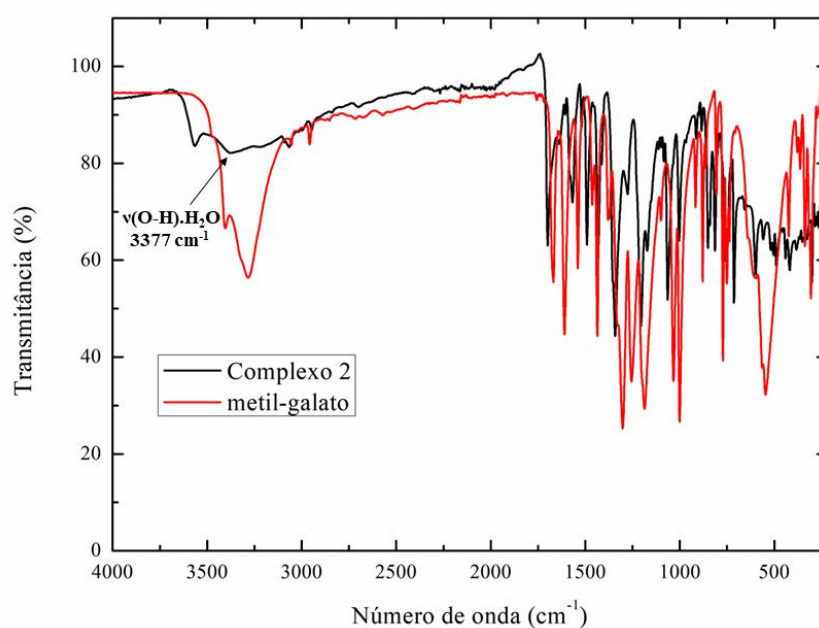


Fonte: dados da pesquisa

Tabela 12 - Atribuição das bandas dos complexos pela análise de infravermelho

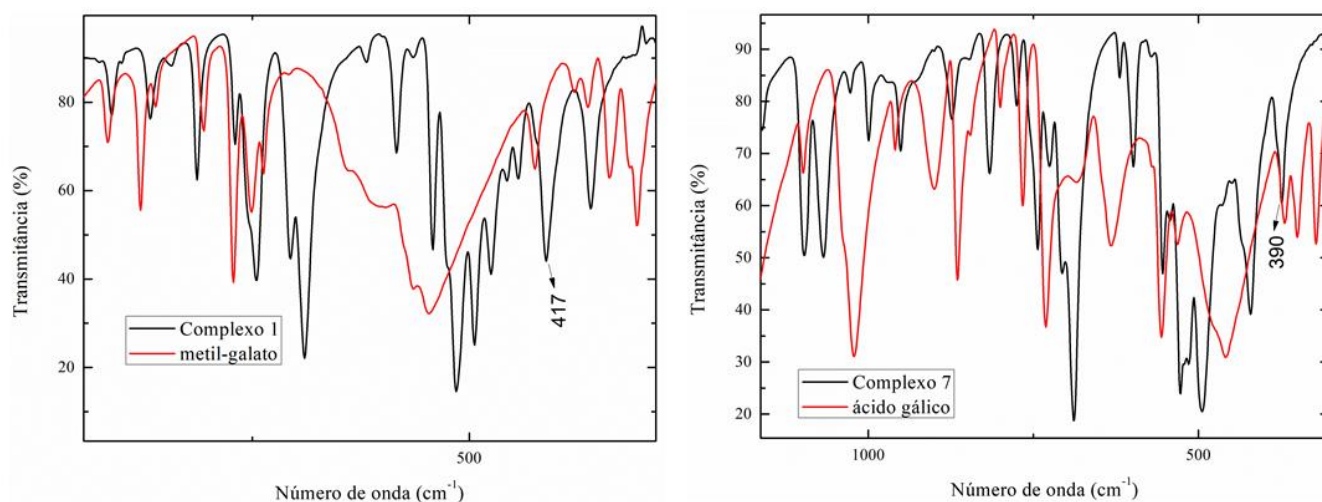
Complexo	$\nu(\text{O-H}) \text{ cm}^{-1}$	$\nu(\text{C-H}, sp^2) \text{ cm}^{-1}$	$\nu(\text{C=O}) \text{ cm}^{-1}$	$\nu(\text{O-H})\cdot\text{H}_2\text{O} \text{ cm}^{-1}$
1	3478	3076 – 2946	1696	-
2	3566	3088 – 2941	1692	3377
3	3459	3065 – 2841	1686	-
4	3501	3071 – 2853	1686	3354
5	3460	3064 – 2877	1696	-
6	3478	3076 – 2946	1685	-
7	3473	3051 – 2806	1662	-
8	3444	3058 – 2859	1615	-
9	3483	3059 – 2859	1686	-

Fonte: dados da pesquisa

Figura 41 - Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo 2 e seu respectivo ligante

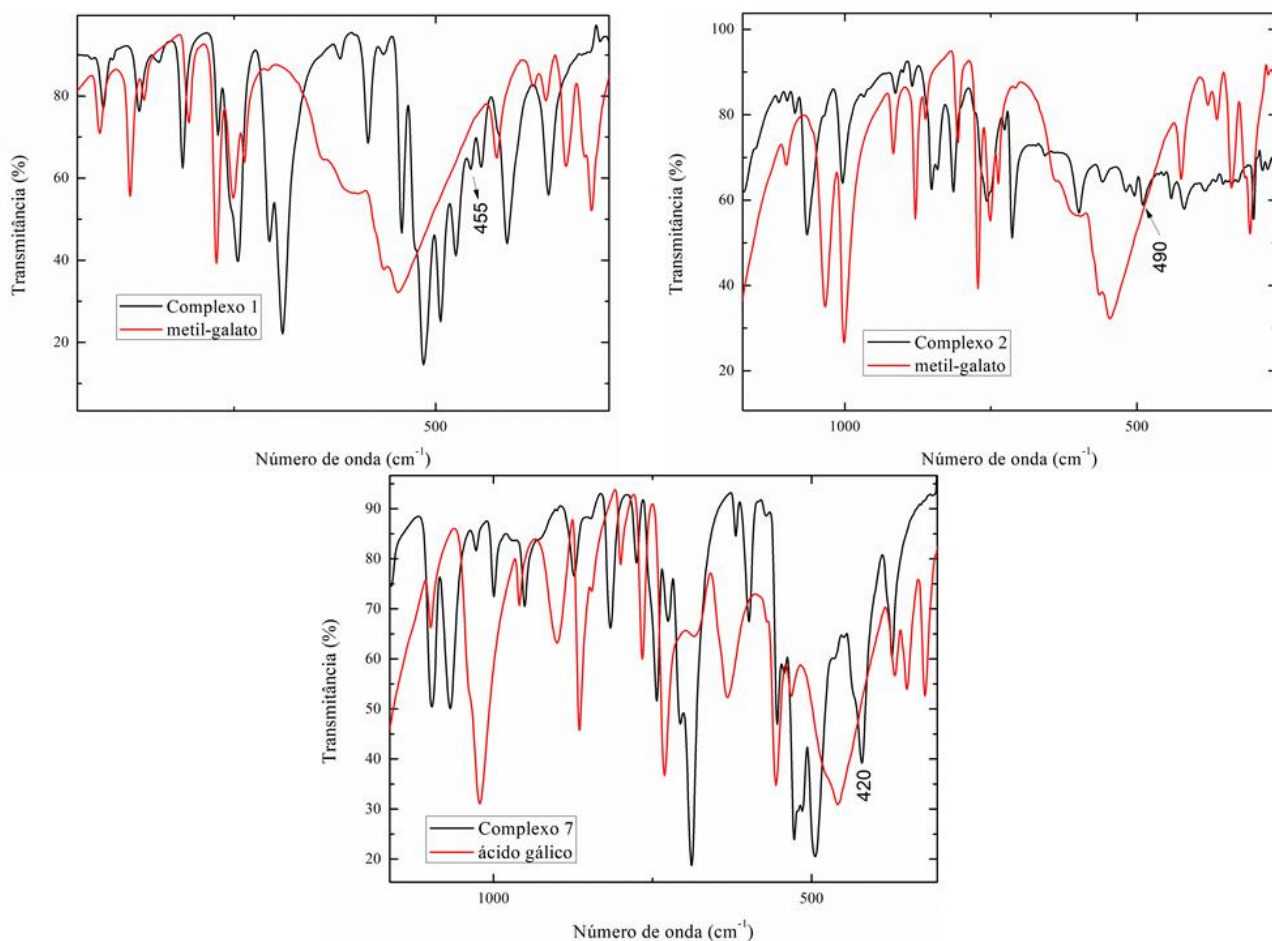
Fonte: dados da pesquisa

O surgimento de bandas referentes ao estiramento da ligação M-O ($M = \text{Pd}^{2+}$, Pt^{2+}) nos espectros dos complexos reforça o modo de coordenação proposto e corrobora com os dados de raios X descritos adiante. Devido aos complexos possuírem similaridades será apresentado a ampliação do espectro vibracional dos complexos 1 e 7 (Figura 42), apenas para diferenciar os metais envolvidos na ligação. As bandas referentes aos estiramentos das ligações Pd-O e Pt-O são observadas em números de onda iguais a 417 e 390 cm^{-1} , respectivamente ^[114].

Figura 42 - Ampliação dos espectros de infravermelho dos complexos 1 e 7

Fonte: dados da pesquisa

Outras bandas presentes em números de onda abaixo dos 500 cm^{-1} estão relacionadas aos estiramentos das ligações metal-fósforo (M-P) e metal-nitrogênio (M-N). Os estiramentos das ligações Pd-P, Pd-N e Pt-P presentes nos espectros a depender dos complexos obtidos são provenientes dos ligantes que completam suas respectivas esferas de coordenação, no caso trifenilfosfina e ou 1,10-fenantrolina. Novamente devido à similaridade entre os espectros dos compostos de coordenação será apresentado a ampliação do espectro de infravermelho dos complexos 1, 2 e 7 (Figura 43). As bandas referentes aos estiramentos da ligação Pd-P, Pd-N Pt-P são observados em números de onda iguais a 455 , 490 e 420 cm^{-1} [114]. Um dado interessante é a diferença do número de onda observado para o mesmo estiramento de ligação (M-P) entre os complexos de paládio e platina, diferença esta justificada pela Lei de Hooke. Devido ao aumento da massa reduzida entre os átomos participantes da ligação o estiramento da ligação Pt-P é observado em um número de onda menor que o de Pd-P.

Figura 43 - Ampliação dos espectros de infravermelho dos complexos 1, 2 e 7

Fonte: dados da pesquisa

4.6 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

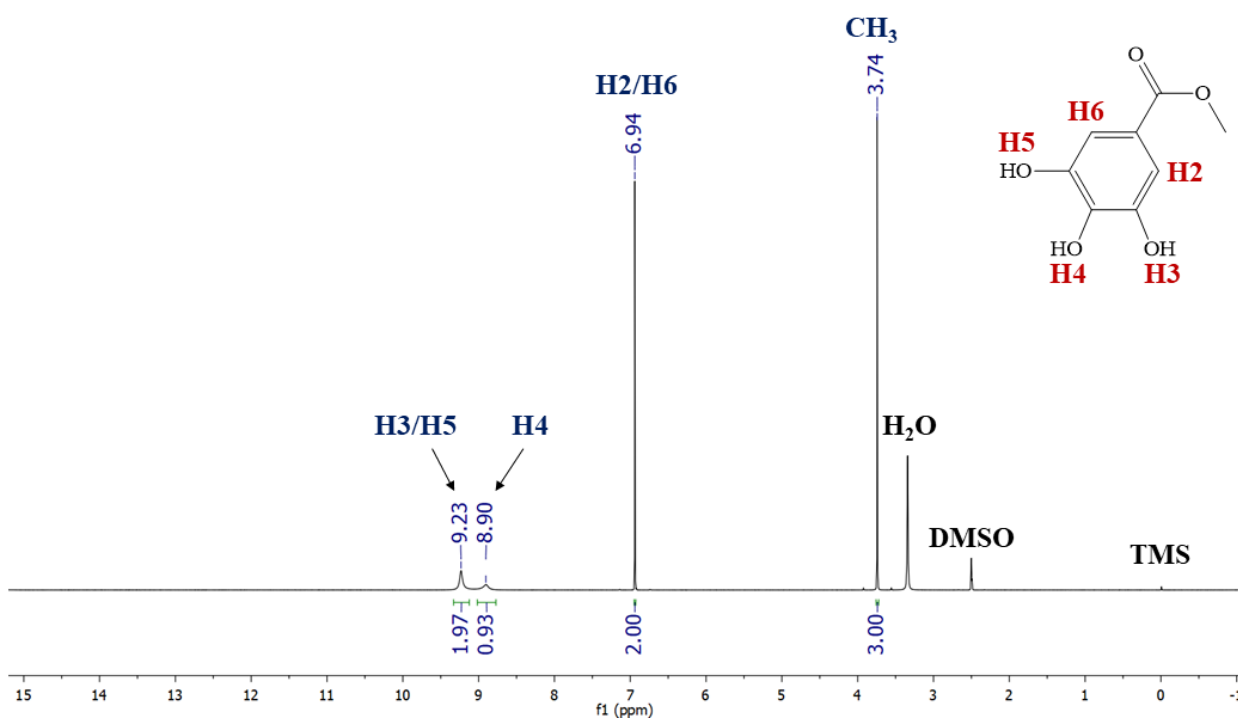
4.6.1 RMN de ^1H

Os espectros de RMN de ^1H dos ligantes livres e de seus respectivos complexos foram analisados. Devido os ligantes e a série de complexos serem estruturalmente semelhantes, com poucas diferenças significativas, discutiremos apenas os espectros do metil-galato e respectivos complexos 1 e 2, que contem trifenilfosfina e 1,10-fenantrolina, respectivamente. Em geral, observa-se que após a coordenação o surgimento e/ou desaparecimento de sinais ocorreram.

O espectro de RMN ^1H (Figura 44) do ligante metil-galato apresentou sinais com deslocamento químico (δ) em 3.74 ppm (H1) referente ao grupo metila do éster, δ 6,94 ppm

(H4/H3) referentes ao anel benzênico, δ 8,90 ppm (H5) referente a hidroxila fenólica na posição *para* e δ 9,23 ppm (H6/H2) referente as hidroxilas fenólicas na posição *meta*. Todos os sinais mencionados com multiplicidade singletto.

Figura 44 - Espectro de RMN ^1H do metil-galato (DMSO, d_6)

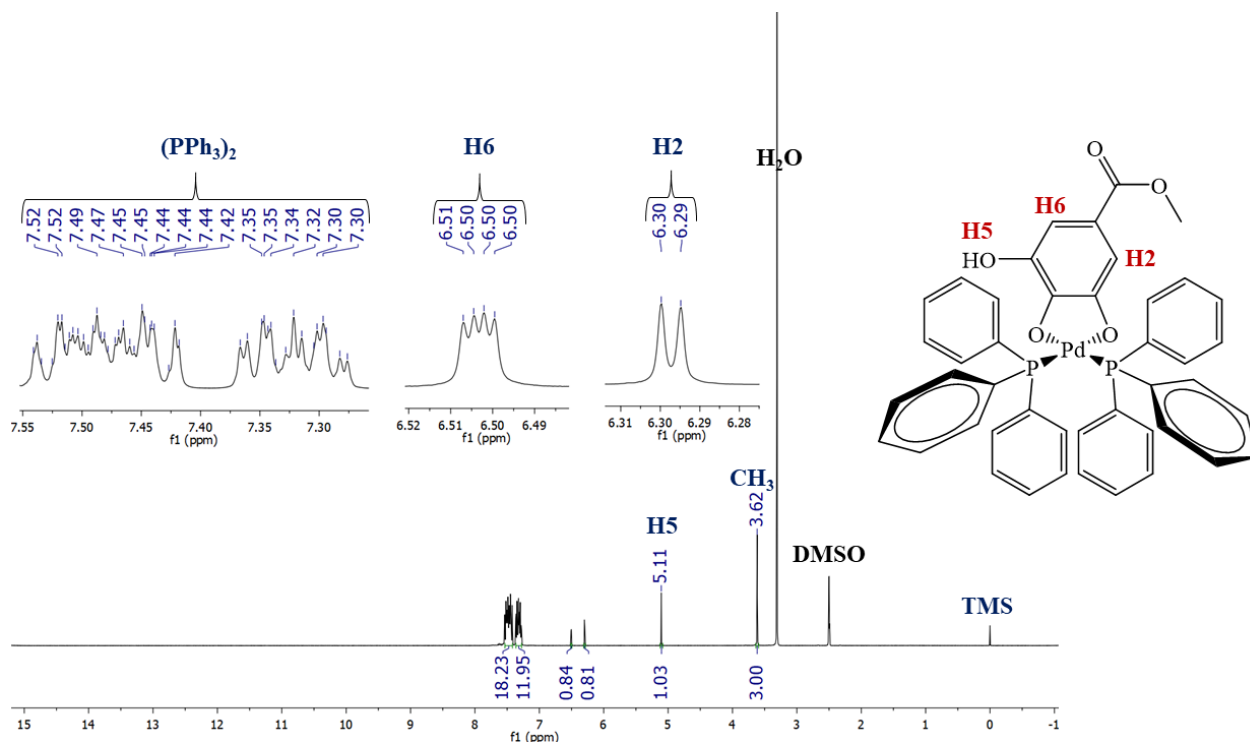


Fonte: dados da pesquisa

Comparando o espectro do ligante metil-galato com o do complexo 1 (Figura 45) não houve deslocamentos químicos significantes a respeito dos sinais do grupo metila, assim como dos hidrogênios do anel benzênico em posição *orto* com o grupo carboxilato (H3 e H4). Contudo, é possível observar a formação do composto de coordenação de Pd^{2+} , uma vez que houve o surgimento de dois sinais multipletos com regiões de deslocamento químico de δ 7,30-7,35 ppm e δ 7,44-7,52 ppm, sinais estes provenientes de dois ligantes trifenilfosfina que completam a esfera de coordenação do complexo. No espectro do complexo o sinal que deslocou consideravelmente para menores valores de δ foi o da hidroxila fenólica (H2), previamente em 9,23 ppm e após a coordenação em 5,11 ppm, observando-se um efeito de blindagem do sinal mencionado. Outro dado importante é o desaparecimento dos sinais das hidroxilas fenólicas em posição *meta* e *para* (H5 e H6) em relação ao ligante livre confirmando o modo de coordenação bidentado via dois átomos de oxigênio, O-O. A

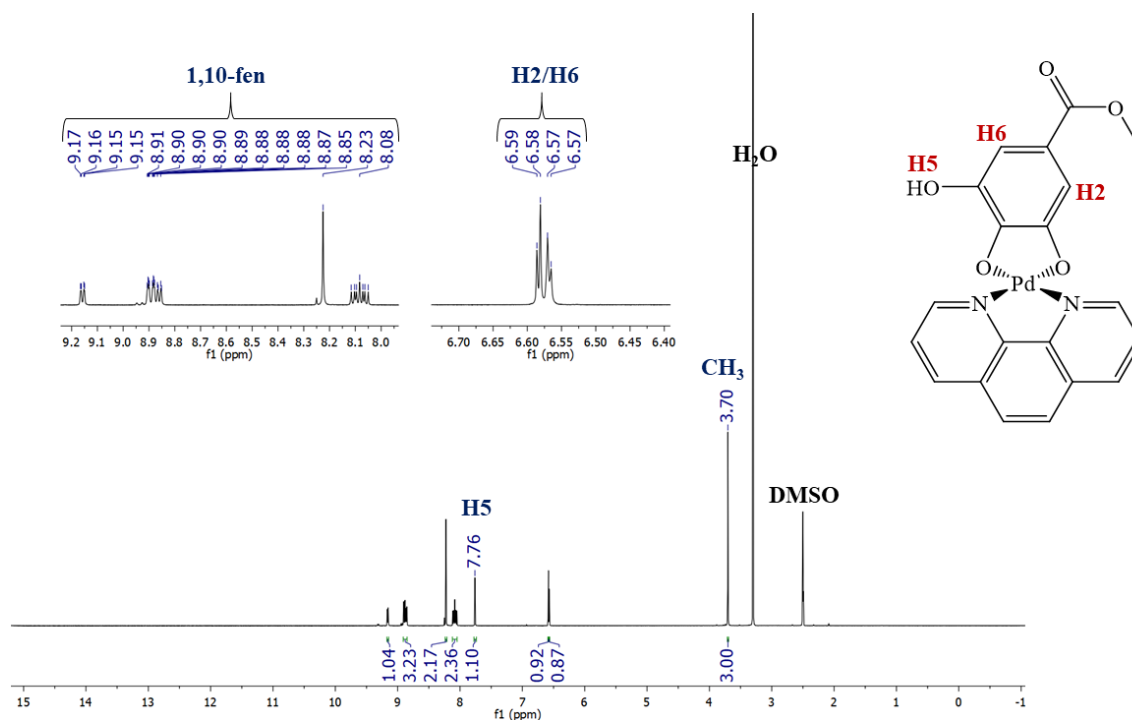
quantidade de hidrogênios determinada pelas integrais dos respectivos sinais referentes ao espectro de RMN de ^1H do complexo 1 (Figura 45) estão de acordo com a estrutura proposta.

Figura 45 - Espectro de RMN ^1H do complexo 1 (DMSO, d_6)



Fonte: dados da pesquisa

A principal diferença entre os espectros de RMN de ^1H dos complexos 1 e 2 (Figura 46) está na presença dos hidrogênios da molécula de 1,10-fenantrolina, sendo esta proveniente do precursor $[\text{PdCl}_2(\text{fen})]$. Os hidrogênios na forma de multipletos estão localizados em uma faixa de deslocamento químico de δ 8,08-9,17 ppm. Nota-se também o deslocamento de H_2 para maiores valores de δ , sendo-o observado em 7,76 ppm, no complexo 1 e em 5,11 ppm no complexo 2, esta diferença está relacionada ao efeito de desblindagem do núcleo de hidrogênio analisado, uma vez que a nuvem eletrônica do átomo envolvido é atraída pelos átomos mais eletronegativos, fato este comprovado pela presença dos átomos de nitrogênio na esfera de coordenação ao invés dos átomos de fósforo. Outro dado a ser ressaltado que após a coordenação houve o acoplamento de H_3 (δ 6,57 ppm) com H_4 (δ 6,59 ppm) gerando uma multiplicidade duplete para cada um dos sinais.

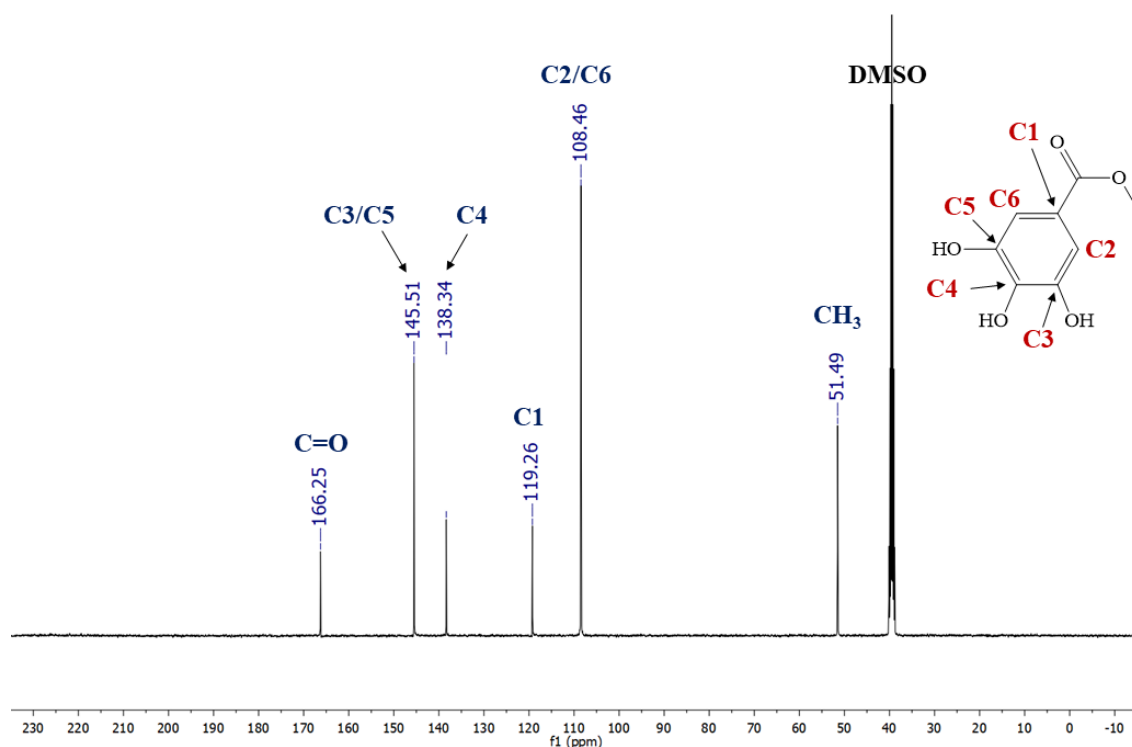
Figura 46 - Espectro de RMN ^1H do complexo 2

Fonte: dados da pesquisa

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

O espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do metil-galato (Figura 47) apresenta seis sinais de carbono com valores de deslocamento de químico em uma região compreendida entre 108,46 – 146,51 ppm (C2 a C7), sinais estes característicos de carbonos aromáticos. O sinal referente ao carbono do grupo carbonila encontra-se no maior valor de deslocamento químico dentro do espectro, sendo δ 166,25 ppm, esse efeito de desblindagem se justifica pelo átomo de carbono estar ligado diretamente a dois átomos mais eletronegativos (oxigênio) atraindo sua nuvem eletrônica e “desprotegendo” seu núcleo. Após a coordenação houve um leve deslocamento químico referente ao carbono da carbonila, onde para os complexos 1 e 2 o sinal em questão apresentou valores de deslocamento químico de δ 167,22 ppm e δ 167,23 ppm respectivamente. Este pequeno valor de deslocamento era esperado devido ao modo de coordenação não ocorrer através do átomo de oxigênio do grupo carboxilato dos ligantes.

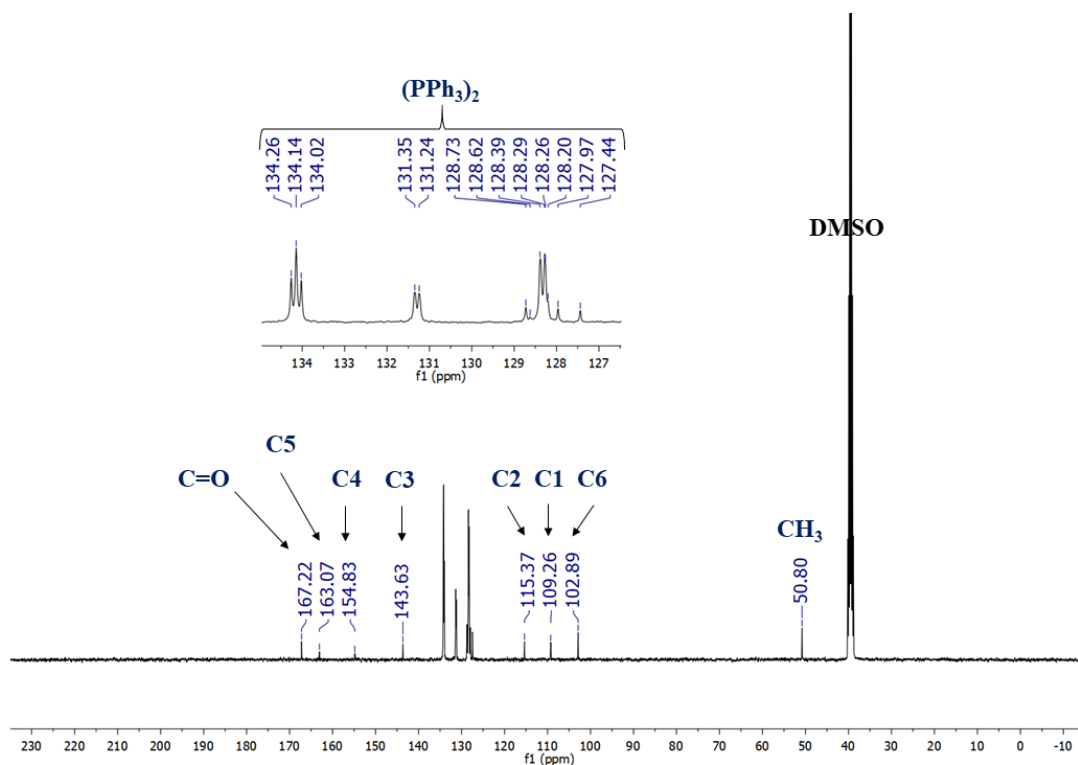
Figura 47 - Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do metil-galato (DMSO, d_6)



Fonte: dados da pesquisa

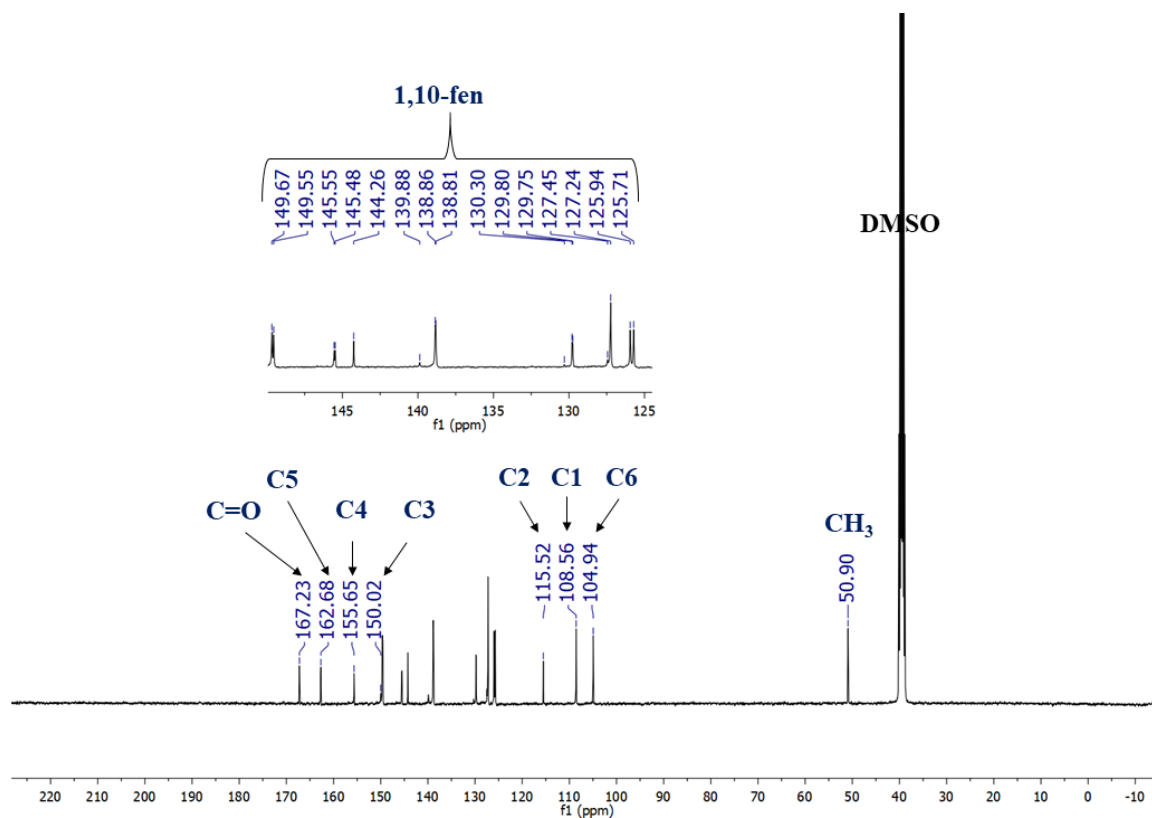
Nos espectros de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos complexos 1 (Figura 48) e complexo 2 (Figura 49) os carbonos que sofreram maiores deslocamentos químicos após a coordenação com o centro de paládio (II) em relação ao ligante livre foram C5, no ligante livre com um valor de 138,34 ppm e de 143,63 e 150,02 ppm para os complexos 1 e 2 respectivamente. Outro sinal que se deslocou para maiores valores de δ em relação ao metil-galato foi C6, sendo-os localizados nos espectros dos complexos em δ 154,83 ppm e 155,65 ppm. Esta notável diferença reforça o modo de coordenação, uma vez que os carbonos citados possuem ligação com as hidroxilas fenólicas em posição *meta* e *para*, sendo-as responsáveis pela coordenação com o metal após desprotonação do ligante.

Figura 48 - Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do complexo 1 (DMSO, d_6)



Fonte: dados da pesquisa

Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do complexo 2 (DMSO, d_6)

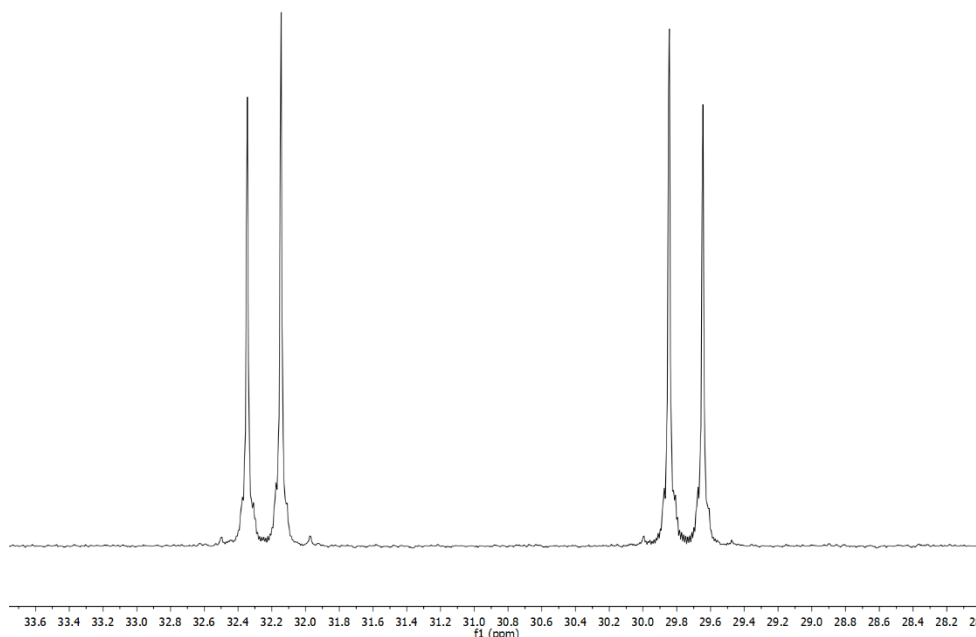


Fonte: dados da pesquisa

4.6.3 RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$

O núcleo ^{31}P tem abundância isotópica próxima aos 100% e é ativo no RMN com spin nuclear (I) de $\frac{1}{2}$. Para a análise do núcleo de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ serão utilizados os espectros dos complexos 1 e 7. No espectro do complexo 1 (Figura 50) é observado dois dubletos em ambientes químicos diferentes (dois átomos de fósforo não equivalentes), sendo o primeiro sinal centrado em δ 29,73 ppm e o segundo em δ 32,24 ppm. A multiplicidade apresentada em ambos sinais se deve ao acoplamento pelos dois átomos de fósforo ($J = 31,59$ Hz).

Figura 50 - Espectro de RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ do complexo 1 (DMSO, d_6)

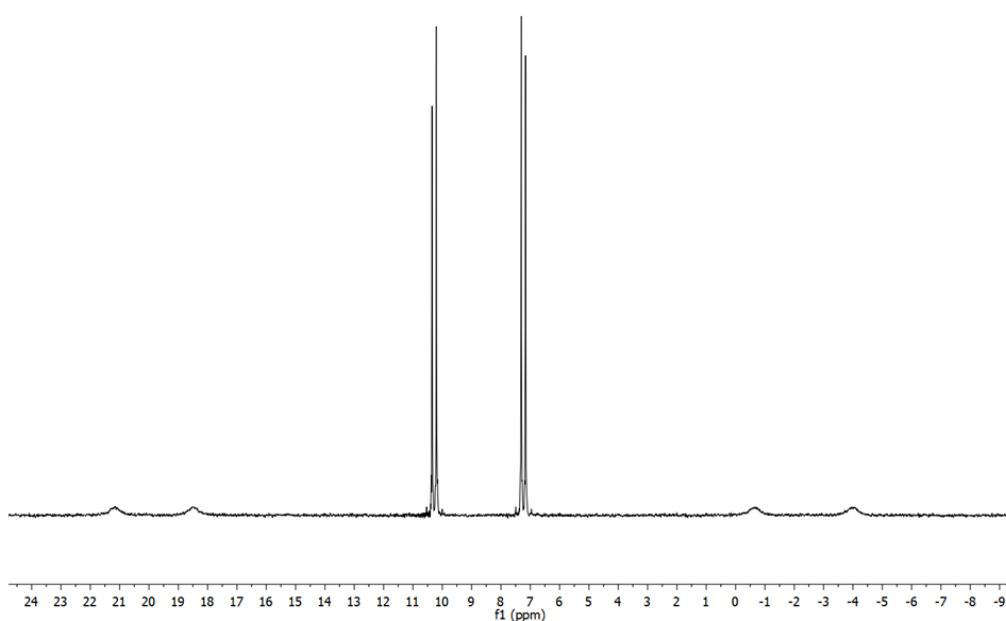


Fonte: dados da pesquisa

O espectro de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ do complexo 7 (Figura 51) também apresenta dois dubletos em ambientes químicos diferentes provenientes de átomos de fósforo não equivalentes, o primeiro sinal centrado em δ 7,24 ppm e segundo centrado em δ 10,30 ppm. São observadas duas grandes diferenças em relação ao espectro de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ do complexo 1. A primeira se dá pelo surgimento de picos satélites, picos estes provenientes do acoplamento do átomo de platina com o átomo de fósforo devido a este centro metálico possuir núcleo ativo no RMN (^{195}Pt , abundância isotópica de 33,8% e $I = \frac{1}{2}$). Através do valor da constante de acoplamento Pt-P ($J = 3326$ Hz) é possível determinar que o isômero *cis* foi isolado ^[115], o que era previsto

por se tratar de um complexo quadrado-planar e a coordenação com o ligante se dar de modo bidentado. A segunda se dá pela diferença dos valores de deslocamento químicos dos átomos de fósforo, onde no complexo de platina há um efeito de blindagem em relação ao complexo de paládio devido ao fato da retrodoação em complexos de platina ser mais efetiva do que em complexos de paládio ^[116]. Outra informação a ser destacada é que não há presença de sinais em δ -5 ppm e δ 13,80 ppm, sendo estes característicos pela molécula de trifenilfosfina livre e o precursor $[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ respectivamente ^[115].

Figura 51 - Espectro de RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ do complexo 7 (DMSO, d_6)



Fonte: dados da pesquisa

4.7 DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM MONOCRISTAL

O monocrystal do complexo 7 foi obtido por recristalização mediante a evaporação lenta de uma mistura de solventes (1:3 v/v, metanol:clorofórmio). O complexo 7 cristalizou no sistema triclinico em um grupo espacial P-1 com duas moléculas por unidades assimétricas. Os dados da tabela 13 indicam a presença de moléculas dos solventes utilizados na recristalização na rede cristalina do complexo, uma vez que sua fórmula empírica encontrada foi $\text{C}_{43}\text{H}_{34}\text{P}_2\text{O}_5\text{Pt} \cdot 0.5\text{CHCl}_3 \cdot 1.5\text{CH}_4\text{O}$. O complexo formou um dímero através de ligações de hidrogênio entre os grupos carboxílicos do ácido gálico. O modo de coordenação (Figura 52) ocorreu por meio de dois átomos de fósforo e dois átomos de oxigênio

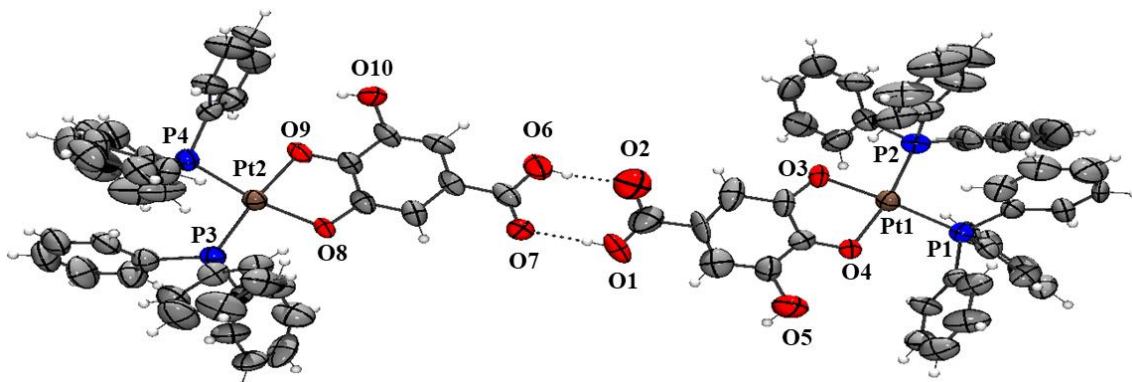
provenientes do ligante ácido e, como esperado, o ambiente (geometria molecular) em torno do metal é quadrado planar distorcido. Os dados cristalográficos, comprimentos e ângulos de ligação do complexo 7 são apresentados nas Tabelas 13, 14 e 15.

Tabela 13 - Dados cristalográficos do complexo 7

Fórmula empírica	$C_{43}H_{34}P_2O_5Pt \cdot 0.5 CHCl_3 \cdot 1.5 CH_4O$
Massa Molar / $g\ mol^{-1}$	994.47
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
$a / \text{\AA}$	13.0518(6)
$b / \text{\AA}$	16.8013(6)
$c / \text{\AA}$	19.6115(7)
$\alpha / ^\circ$	98.061(3)
$\beta / ^\circ$	90.912(4)
$\gamma / ^\circ$	96.177(4)
$V / \text{\AA}^3$	4231.3(3)
Temperatura / K	293(2)
Z	4
$D_{calc} / g\ cm^{-3}$	1.562
Tamanho do cristal / mm	0.29 x 0.10 x 0.03
$\mu(Mo\ K\alpha) / cm^{-1}$	3.445
Coletadas / reflexões indepedentes	30060 / 14376
R_{int}	0.1136
Reflexões observadas [$F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$]	7661
Parâmetros	919
$R_{obs} [F_o > 2\sigma(F_o)]$	0.0773
R_{todos}	0.1487
$wR_{obs} [F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)]$	0.1017
wR_{todos}	0.1262
S	0.924
RMS / $e\ \text{\AA}^{-3}$	0.148

Fonte: dados da pesquisa

Figura 52 - Representação da estrutura cristalina do complexo 7 gerada pelo software ToposPro



Fonte: dados da pesquisa

Tabela 14 - Comprimentos de ligação do complexo 7

Comprimentos de ligação / Å			
Pt1-O3	2.033(8)	Pt2-P3	2.249(3)
Pt1-O4	2.038(7)	Pt2-P4	2.251(3)
Pt1-P1	2.246(3)	C7-O1	1.294(19)
Pt1-P2	2.242(3)	C7-O2	1.281(17)
Pt2-O8	2.071(7)	C50-O6	1.266(13)
Pt2-O9	2.033(7)	C50-O7	1.267(14)

Fonte: dados da pesquisa

Tabela 15 - Ângulos de ligação do complexo 7

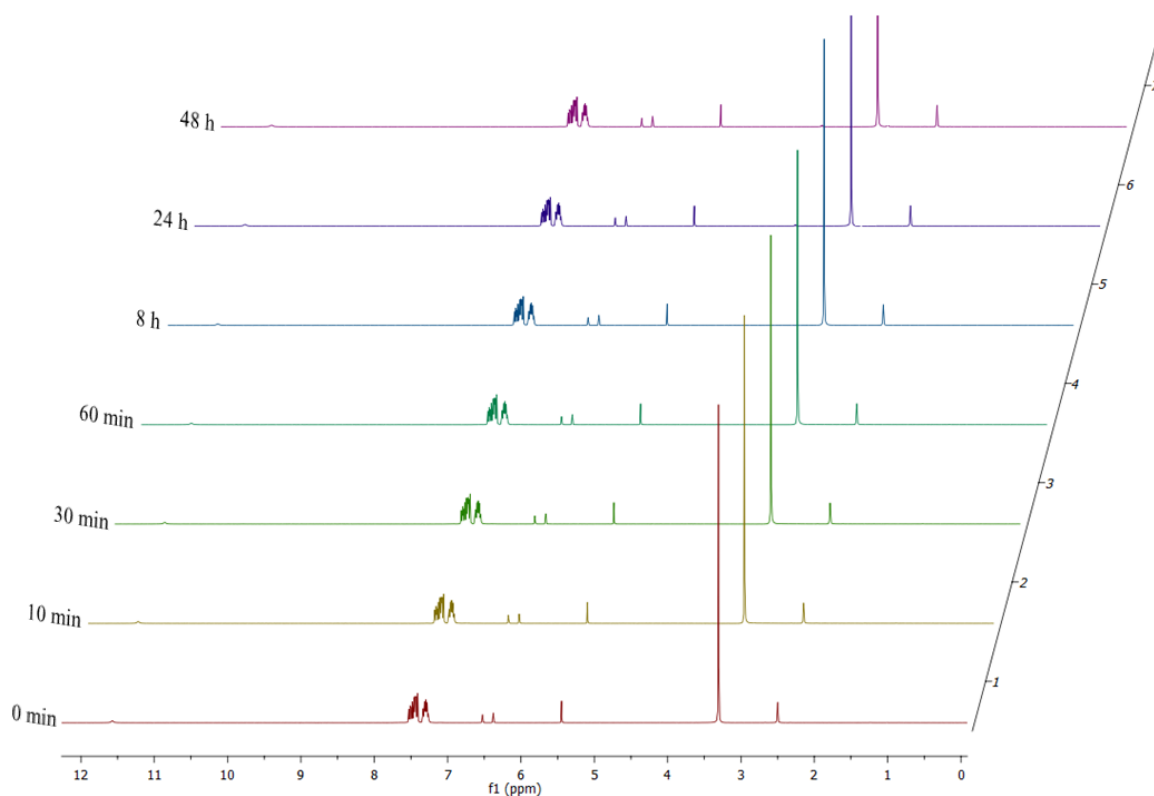
Ângulo de ligação / °			
P1-Pt1-O3	171.1(2)	P3-Pt2-O8	90.6(2)
P1-Pt1-O4	89.6(2)	P3-Pt2-O9	172.3(2)
P1-Pt1-P2	100.18(12)	P3-Pt2-P4	99.55(12)
P2-Pt1-O3	86.5(2)	P4-Pt2-O8	169.8(2)
P2-Pt1-O4	170.2(2)	P4-Pt2-O9	87.0(2)
O3-Pt1-O4	83.9(3)	O8-Pt2-O9	82.8(3)

Fonte: dados da pesquisa

4.8 TESTE DE ESTABILIDADE

Estudos de estabilidade são empregados com a finalidade de avaliar se há ou não modificações na estrutura de um dado fármaco ou potencial fármaco ao longo do tempo. A determinação da estrutura ativa é parte crucial do processo, e dentro deste contexto a utilização de solventes como DMSO e DMF se faz necessário, uma vez que os solventes mencionados são coordenantes e comumente utilizados para dissolução de princípios ativos em ensaios biológicos. Outro ponto a ser destacado é o tempo final de realização do teste de estabilidade, sendo adequado ser igual ao tempo de encubação nas culturas. O complexo 7 foi monitorado por RMN de ^1H em DMSO (d_6) por um período de 48h em temperatura ambiente. Através dos espectros de hidrogênio do complexo apresentados pela Figura 53 pode-se constatar que o complexo é estável no intervalo de tempo avaliado, uma vez que não houve deslocamentos dos sinais de hidrogênio tanto por parte da trifenilfosfina quanto por parte do ácido gálico, assim como o não surgimento de novos sinais e deslocamentos químicos por parte do DMSO, sendo o fixado em 2,5 ppm.

Figura 53 - Espectros de RMN ^1H do complexo 7 em diferentes tempos



Fonte: dados da pesquisa

4.9 ENSAIO BIOLÓGICO

4.9.1 Viabilidade celular

Foi realizado o ensaio de viabilidade celular *in vitro* dos complexos 1, 5, 6, 7 e 8 em duas linhagens cancerosas: TG-180 (sarcoma murino) e B16-F10 (melanoma murino) assim como foi avaliado a toxicidade em suas células não carcinogênicas correspondentes C2C12 (mioblastos) e NIH/3T3 (fibroblastos).

Através dos dados apresentados na Tabela 16, pode-se observar que os complexos 1, 5 e 6 não são ativos nas linhagens testadas, apresentando IC₅₀ maiores que 100 µM. No entanto é possível estabelecer uma relação entre estrutura e atividade e constatar que os complexos independentemente do centro metálico com ligantes com funções orgânicas do tipo éster presente no grupo R da molécula, tanto de cadeia linear quanto de cadeia ramificada não são interessantes do ponto de vista citotóxico, uma vez que os compostos de coordenação mencionados foram inativos na concentração máxima testada. Os valores de IC₅₀ do complexo 7 reforça a importância da função orgânica presente no grupo R da molécula, não obstante, comparando-se os complexos 6 e 7 é observado atividade citotóxica frente as linhagens tumorais testadas pela alteração de um éster para um ácido carboxílico. Dentre os complexos mais ativos nas linhagens cancerosas destaca-se o 8, contendo o derivado de morfolina, onde seu valor de índice de seletividade foi igual a 1,54 para as células TG-180 e sua respectiva linhagem não carcinogênica C2C12. Resultados com índice de seletividade iguais ou maiores que 2 são promissores para o desenvolvimento de fármacos antitumorais ^[117], o que motiva a realização de síntese de novas amidas no grupo R desta classe de ligantes.

Tabela 16 - Valores de IC₅₀ (µM) e IS nas linhagens de células testadas

Complexos	Linhagens celulares					
	IC ₅₀ C2C12	IC ₅₀ TG-180	IS	IC ₅₀ NIH/3T3	IC ₅₀ B16-F10	IS
1	>100	>100	-	>100	>100	-
5	>100	>100	-	>100	>100	-
6	>100	>100	-	>100	>100	-
7	50,27	35,82	1,4	17,52	30,56	0,57

8	29,89	19,39	1,54	21,56	59,94	0,36
---	-------	-------	------	-------	-------	------

4.9.2 Anti *Mycobacterium tuberculosis*

Os valores do ensaio *in vitro* contra a bactéria causadora da tuberculose (Tabela 17) mostrou que os complexos de paládio (II) quando coordenados com os ligantes metil-galato e octil-galato foram mais ativos que os respectivos complexos de platina (II), onde menores valores de concentração inibitória mínima são melhores, pois uma menor concentração dos compostos em questão será necessária para causar dano a bactéria. Outro dado relevante é o valor de MIC apresentado pelo complexo 1 ($3,28 \pm 0,40$), sendo o mais ativo e tendo aumentado consideravelmente sua atividade em relação ao seu ligante livre metil-galato (>25), reforçando a importância da coordenação com o centro de Pd^{2+} assim como a presença da trifenilfosfina em sua estrutura, pois sua atividade foi 3,45 vezes maior que o complexo 2. Outro complexo que apresentou um valor de MIC estatisticamente igual ao 1 foi 7 ($3,75 \pm 0,43$), o que motivou a síntese do análogo de paládio contendo ácido gálico, no entanto diante do que foi mencionado anteriormente não foi possível obter o complexo desejado. Apesar dos valores de MIC dos complexos mais ativos estarem distantes dos apresentados pelos controles positivos (rifamicina e isoniazida) os resultados apresentados pelos complexos 1 e 7 são promissores, pois há a possibilidade de tais complexos apresentarem mecanismos de ação diferentes dos apresentados pelos fármacos o que motiva a síntese novos complexos, assim como a de estudos adicionais com alvos biológicos da bactéria causadora da tuberculose.

Tabela 17 - Valores de MIC₉₀ (µg/mL) dos compostos testados

Composto	MIC ₉₀ (µg/mL)
metil-galato	>25
octil-galato	$22,93 \pm 0,46$
éster isopropílico	>25
ácido gálico	>25
derivado de morfolina	>25
Complexo 1	$3,28 \pm 0,40$
Complexo 2	$11,31 \pm 0,32$
Complexo 3	$9,06 \pm 0,16$
Complexo 4	>25

Complexo 5	>25
Complexo 6	>25
Complexo 7	$3,75 \pm 0,43$
Complexo 8	>25
Complexo 9	>25
rifamicina	$0,10 \pm 0,00$
isoniazida	$0,23 \pm 0,36$

Fonte: dados da pesquisa

5 CONCLUSÕES

No presente trabalho foram sintetizados nove complexos inéditos contendo ácido gálico e derivados, sendo quatro de paládio provenientes dos precursores $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, $[\text{PdCl}_2(\text{fen})]$ e cinco de platina provenientes do precursor $[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$. Todos os complexos foram caracterizados por análise elementar, condutimétrica, térmica, espectroscopia na região do ultravioleta-visível e infravermelho, ressonância magnética nuclear (^1H , ^{13}C , ^{31}P) e difração de raios X em monocristal. Através dos dados analisados foi possível determinar que os complexos possuem elevado grau de pureza, são não eletrólitos e que o modo de coordenação com os ligantes ácidos foi bidentado e via grupos hidroxilas localizadas nas posições *meta* e *para*, após sofrerem desprotonação. Adicionalmente, os complexos 2 e 4 apresentaram moléculas de água de hidratação em sua composição em conformidade com as análises elementar e térmica.

Através da análise de difração de raios X em monocristal foi constatado que o complexo 7 apresenta geometria quadrado planar distorcida e reforça o modo de coordenação bidentado via átomos de oxigênio, O-O. Através do teste de estabilidade foi possível confirmar que o complexo 7 é estável ao longo do tempo quando solubilizado em DMSO, uma vez que não foi observado o fenômeno de solvólise devido ao não surgimento e deslocamento dos sinais de hidrogênio no espectro de RMN de ^1H por um período total de 48h.

O ensaio biológico em linhagens de células tumorais demonstrou a importância de se ter grupos diferentes de ésteres, sendo o grupo ácido carboxílico e amida presente em seus respectivos complexos os mais ativos dentre os testados. Já para o ensaio bactericida constatou-se a relevância do ligante metil-galato coordenado com o centro de Pd^{2+} e do ácido gálico coordenado com Pt^{2+} tendo os ligantes trifenilfosfina completando suas respectivas esferas de coordenação, sendo os complexos 1 e 7 promissores como ponto de partida para o desenvolvimento de novos agentes antimicobacterianos.

REFERÊNCIAS

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cancer**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1>. Acesso em 30 mar. 2023.
- [2] INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Câncer**. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer>>. Acesso em 30 mar. 2023.
- [3] “<https://www.nature.com/scitable/ebooks/essentials-of-cell-biology-14749010/122997842/>”, Nature Education, 2014.
- [4] MCTIERNAN, A.; FRIEDENREICH, C. M.; KATZMARZYK, P. T.; POWELL, K. E.; MACKO, R.; BUCHNER, D.; PESCATELLO, L. S.; BLOODGOOD, B.; TENNANT, B.; VAUX-BJERKE, A.; GEORGE, S. M.; TROIANO, R. P.; PIERCY, K. L. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v. 51, n. 6, p. 1252–1261, jun. 2019.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001937>
- [5] SUDHAKAR, Akulapalli. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. **Journal of Cancer Science & Therapy**, vol. 01, nº 02, p. 1–5, 2009.
<https://doi.org/10.4172/1948-5956.100000e2>
- [6] BOSCH, F.; ROSICH, L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his nobel prize. **Pharmacology**, 2008.
<https://doi.org/10.1159/000149583>
- [7] KAUFMANN, S. H. E. Paul Ehrlich: founder of chemotherapy. **Nature Reviews Drug Discovery**, 2008.
<https://doi.org/10.1038/nrd2582>
- [8] ZIPFEL, P. F.; SKERKA, C. From magic bullets to modern therapeutics: Paul Ehrlich, the German immunobiologist and physician coined the term complement. **Molecular Immunology**, 2022.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.08.002>

[9] VALENT, P.; GRONER, B.; SCHUMACHER, U.; SUPETI-FURGA, G.; BUSSLINGER, M.; KRALOVICS, R.; ZIELINSKI, C.; PENNINGER, J.; KERJASCHKI, D.; STINGL, G.; SMOLEN, J.; VALENTE, R.; LASSMAN, H.; KOVAR, H.; JAGER, U.; KORNEK, G.; MULLER, M.; SORGEL, F. Paul Ehrlicj (1854-1915) and his contributions to the foundation and birth of translational medicine. **Journal of Innate Immunity**, 2016.

<https://doi.org/10.1159/000443526>

[10] AMJAD, M. T.; CHIDHARLA, A.; KASI, A. Cancer Chemotherapy. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>>. Acesso em 30 set. 2023.

[11] ANAND, U.; DEY, A.; CHANDEL, A.; SANYAL, R.; MISHRA, A.; PANDEY, D.; DE FALCO, V.; UPADHAY, A.; KANDIMALLA, R.; CHAUDHARY, A.; DHANJAL, J. K.; DEWANJEE, S.; VALLAMKONDU, J.; LA LASTRA, J. M. P. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. **Genes and Diseases**, v. 10, p. 1367-1401, 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>

[12] HOUSMAN, G.; BYLER, S.; HEEERBOTH, S.; LAPINSKA, K.; LONGACRE, M.; SNYDER, N.; SARKAR, S. Drug resistance in cancer: an overview. **Cancers (Basel)**, p. 1769-1792, 2014.

<https://doi.org/10.3390/cancers6031769>

[13] LAKHTAKIA, R. The Legacy of Robert Koch. **Sultan Qaboos University Medical Journal**, 2014.

<https://doi.org/10.12816/0003334>

[14] BLEVINS, S. M.; BRONZE, M. S. Robert Koch and the golden age of bacteriology. **International Journal of Infectious Diseases**, p. 744-751, 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.12.003>

[15] TYAGI, J. S. The timeless legacy of Robert Koch. **Resonance**, p. 20-28, 2006.

<https://doi.org/10.12816/0003334>

[16] WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Tuberculosis**. Disponível em: < https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1 >. Acesso em 30 set. 2023.

[17] COLEMAN, M.; MARTINEZ, L.; THERON, G.; WOOD, R.; MARAIS, B. *Mycobacterium tuberculosis* transmission in high incidence settings – new paradigms and insights. **Pathogens**, 2022.

<https://doi.org/10.3390/pathogens11111228>

[18] CHURCHYARD, G.; KIM, P.; SHAH, N. S.; RUSTOMJEE, R.; GANDHI, N.; MATHEMA, B.; DOWDY, D.; KASMAR, A.; CARDENAS, V. What we know about tuberculosis transmission: an overview. **Journal of Infectious Diseases**, p. 629-635, 2017.

<https://doi.org/10.1093/infdis/jix362>

[19] YATES, T. A.; KHAN, P. Y.; KNIGHT, G. M.; TAYLOR, J. G.; MCHUGH, T. D.; LIPMAN, M.; WHITE, R. G.; COHEN, T.; COBELENS, F. G.; WOOD, R.; MOORE, D. A. J.; ABUBAKAR, I. The transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in high burden settings. **Lancet Infectious Diseases**, 2016.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00499-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00499-5).

[20] MARTINEZ, L.; SHEN, Y.; MUPERE, E.; KIZZA, A.; HILL, P. C.; WHALEN, C. C. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in households and the community: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Epidemiology**, p. 1327-1339.

<https://doi.org/10.1093/aje/kwx025>

[21] ALSAYED, S. S. R.; GUNOSEWOYO, H. Tuberculosis: pathogenesis, current treatment regimens and new drug targets. **International Journal of Molecular Sciences**, 2023.

<https://doi.org/10.3390/ijms24065202>

[22] FOGEL, N. Tuberculosis: a disease without boundaries. **Tuberculosis**, p. 527-531, 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.05.017>

- [23] PAI, M.; BEHR, M. A.; DOWDY, D.; DHEDA, K.; DIVANGAHI, M.; BOEHME, C. C.; GINSBERG, A.; SWAMINATHAN, S.; SPIGELMAN, M.; GETAHUN, H.; MENZIES, D.; RAVIGLIONE, M. Tuberculosis. **Nature Reviews Disease Primers**, 2016.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
- [24] LUNDGREN, F. L. C.; COSTA, A. M.; FIGUEIREDO, L. C.; BORBA, P. C. Hemoptise em hospital de referencia em pneumologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2010.
<https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000300009>
- [25] LOBO, N.; BROOKS, N. A.; ZLOTTA, A. R.; CIRILLO, J. D.; BOORJIAN, S.; BLACK, P. C.; MEEKS, J. J.; BIVALACQUA, T. J.; GONTERO, P.; STEINBERG, G. D.; MCCONKEY, D.; BABJUK, M.; WITJES, J. A.; KAMAT, A. M. 100 years of Bacillus Calmette-Guerin immuno-therapy: from cattle to COVID-19. **Nature Reviews Urology**, 2021.
<https://doi.org/10.1038/s41585-021-00481-1>
- [26] TRUNK, G.; DAVIDOVIC, M. BOHLIUS, J. Non-specific effects of Bacillus Calmette-Guerin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Vaccines (Basel)**, 2023.
<https://doi.org/10.3390/vaccines11010121>
- [27] GOUDORIS, E.; ARANDA, C. S.; SOLÉ, D. Implications of the non-specific effect induced by Bacillus Calmette-Guerein (BCG) vaccine on vaccine recommendations. **Jornal de Pediatria**, 2023.
<https://doi.org/10.1016/j.jped.2022.09.002>
- [28] WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Tuberculosis**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_3>. Acesso em 30 set. 2023.
- [29] FORGET, E. J.; MENZIES, D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. **Expert Opinion on Drug Safety**, p. 231-249, 2006.
<https://doi.org/10.1517/14740338.5.2.231>

[30] HOAGLAND, D. T.; LIU, J.; LEE, R. B.; LEE, R. E. New agentes for the treatment of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. **Advanced Drug Delivery Reviews**, p. 55-72, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.026>

[31] SOTGIU, G.; CENTIS, R.; D'AMBROSIO, L.; MIGLIORI, G. B. Tuberculosis treatmente and drug regimens. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, 2015.

<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017822>

[32] QUENARD, F.; FOURNIER, P. E.; DRANCOURT, M.; BROUQUI, P. Role of second-line injectable antituberculosis drugs in the treatment of MDR/XDR tuberculosis.

International Journal of Antimicrobial Agents, p. 252-254, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.01.042>

[33] RENDON, A.; TIBERI, S.; SCARDIGLI, A.; D'AMBROSIO, L. CENTIS, R.; CAMINERO, J. A.; MIGLIORI, G. B. Classification of drugs to treat multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): evidence and perspectives. **Journal of Thoracic Disease**, p. 2666-2671, 2016.

<https://doi.org/10.21037/jtd.2016.10.14>

[34] SILVA, D. R.; DALCOLMO, M.; TIBERI, S.; ARBEX, M. A.; TORRICO, M. M.; DUARTE, R.; D'AMBROSIO, L.; VISCA, D.; RENDON, A.; GAGA, M.; ZUMLA, A.; MIGLIORI, G. B. Novos fármacos e fármacos repropostos para o tratamento da tuberculose multirresistente e extensivamente resistente. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, p. 153-160, 2018.

<https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000436>

[35] HEALAN, A. M.; GRIFFISS, J. M.; PROSKIN, H. M.; O'RIORDAN, M. A.; GRAY, W. A.; SALATA, R. A.; BLUMER, J. L. Impact f rifabutin or rifampin on bedaquiline safety, tolerability, and pharmacokinetics assessed in a randomized clinical trial with healthy adult volunteers. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 2018.

<https://doi.org/10.1128/AAC.00855-17>

- [36] DASARI, S.; TCHOUNWOU, P. B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. **European Journal of Pharmacology**, p. 364-378, 2014.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>
- [37] ROSENBERG, B. VANCAMP, L.; TROSKO, J. E.; MANSOUR, V. H. Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. **Nature**, v. 222, n. 5191, p. 385-386, 1969.
<https://doi.org/10.1038/222385a0>
- [38] ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L. The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds. **Cancer Research**, v. 30, p. 1799-1802, 1970.
- [39] BARNARD, C. F. J.; CLEARE, M. J.; HYDES, P. C. Second generation anticancer platinum compounds. **Chemistry in Britain**, v. 22, p. 1001-1004, 1986.
- [40] BARNARD, C. F. J. Platinum anti-cancer agents: twenty years of continuing development. **Platinum Metals Reviews**, v. 33, p. 162-167, 1989.
<https://doi.org/10.1595/003214089X334162167>
- [41] JAMIESON, E. R., & LIPPARD, S. J. Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. **Chemical reviews**, v. 99, n. 9, p. 2467-2498, 1999.
<https://doi.org/10.1021/cr980421n>
- [42] FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H. A química inorgânica na terapia do câncer. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p.13-18, 2005.
- [43] FENNEL, D. A.; SUMMERS, J.; CADRANEL, T.; BENEPAL, D. C.; CHRISTOPH, R.; LAL, M.; DAS, F. M.; VISSEREN-GRUL, D. F. Cisplatin in the modern era: the backbone of first-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. **Cancer Treatment Reviews**, v. 44, p. 42-50, 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.01.003>
- [44] NEVES, Amanda P.; VARGAS, Maria D. Platinum(II) complexes in cancer therapy. **Revista Virtual de Química**, vol. 3, nº 3, p. 196–209, 2011.

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

[45] DILRUBA, S.; KALAYDA, G. V. Platinum-based drugs: past, present and future.

Cancer Chemotherapy and Pharmacology. v. 77, n. 6, p. 1103–1124, 2016.

<https://doi.org/10.1007/s00280-016-2976-z>

[46] MAKOVEC, T. Cisplatin and beyond: Molecular mechanisms of action and drug

resistance development in cancer chemotherapy. **Radiology and Oncology**. v. 53, n. 2, p. 148–158, 2019.

<https://doi.org/10.2478/raon-2019-0018>

[47] ALDOSSARY, S. A. Review on pharmacology of cisplatin: clinical use, toxicity and mechanism of resistance of cisplatin. **Biomedical and Pharmacology Journal**, 2019.

<https://dx.doi.org/10.13005/bpj/1608>

[48] DASARI, S.; TCHOUNWOU, P. B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. **European Journal of Pharmacology**, p. 364-378, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>

[49] ROCHA, C. R. R.; SILVA, M. M. QUINET, A.; NETO, J. B. C.; MENCK, C. F. M. DNA repair pathways and cisplatin resistance and intimate relationship. **Clinics**, 2018.

<https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e478s>

[50] KANAT, O.; ERTAS, H.; CANER, B. Platinum-induced neurotoxicity: a review of possible mechanisms. **World Journal of Clinical Oncology**, p. 329-335, 2017.

<https://doi.org/10.5306/wjco.v8.i4.329>

[51] CHATTARAJ, A.; SYED, M. P.; LOW, C. A.; OWONIKOKO, T. K. Cisplatin-induced ototoxicity: a concise review of the burden, prevention, and interception strategies. **Clinical Reviews**, p. 278-283, 2023.

<https://doi.org/10.1200/OP.22.00710>

[52] AYED, W. B.; SAID, A. B.; HAMDI, A.; MOKRANI, A.; MASMOUDI, Y.; TOUKABRI, I.; LIMAYEN, I.; YAHYAOU, Y. Toxicity, risk factors and management of

cisplatin-induced toxicity: a prospective study. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, 2020.

<https://doi.org/10.1177/1078155219901305>

[53] MILLER, R. P.; TADAGAVADI, R. K.; RAMESH, G.; REEVES, W. B. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. **Toxins (Basel)**, p. 2490-2518, 2010.

<https://doi.org/10.3390/toxins2112490>

[54] PERES, L. A. B.; JÚNIOR, A. D. C. Acute nephrotoxicity of cisplatin: molecular mechanisms. **Brazilian Journal of Nephrology**, 2013.

<https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130052>

[55] MOTA, L. A. A.; MELO, M. S. I.; SANTOS, M. H. P.; ALBUQUERQUE, K. M. G.; TAVARES, C. de L. Ototoxicidade da cisplatina: série de casos. **Prática Clínica**, 2017.

<https://doi.org/10.1590/S0104-42302007000400026>.

[56] CHEN, H. H. W.; KUO, M. T. Role of glutathione in the regulation of cisplatin resistance in cancer chemotherapy. **Metal-Based Drugs**, 2010.

<https://doi.org/10.1155/2010/430939>

[57] LU, Y.; PAN, Q.; GAO, W.; PU, Y.; HE, B. Reversal of cisplatin chemotherapy resistance by glutathione-resistant copper-based nanomedicine via cuproptosis. **Journal of Materials Chemistry B**, 2022.

<https://doi.org/10.1039/d2tb01150f>

[58] KASHERMAN, Y.; STURUP, S.; GIBSON, D. Is glutathione the major cellular target of cisplatin? A study of the interactions of cisplatin with cancer cell extracts. **Journal of Medicinal Chemistry**, p. 4319-4328, 2009.

<https://doi.org/10.1021/jm900138u>

[59] DEO, K. M.; ANG, D. L.; MCGHIE, B.; RAJAMANICKAM, A.; DHIMAN, A.; KHOURY, A.; HOLLAND, J.; BJELOSEVIC, A.; PAGES, B.; GORDON, C.; ALDRICH-WRIGHT, J. R. Platinum coordination compounds with potent anticancer activity. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 375, p. 148–163, 2018.

<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.11.014>

[60] BAI, L.; GAO, C.; LIU, Q.; YU, C.; ZHANG, Z.; CAI, L.; YANG, B.; QIAN, Y.; YANG, J.; LIAO, X. Research progress in modern structure of platinum complexes.

European Journal of Medicinal Chemistry, v. 140, p. 349–382, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.034>.

[61] ZHANG, C.; XU, C.; GAO, X.; YAO, Q. Platinum-based drugs of cancer therapy and anti-tumor strategies. **Theranostics**, p. 2115-2132, 2022.

<https://doi.org/10.7150/thno.69424>

[62] ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B.; DONNICI, C. A. M. DONNICI, C. L.; LOPES, M. T. P. Câncer E Agentes Antineoplásicos Ciclo-Celular Específicos E Ciclo-Celular Não Específicos Que Interagem Com O Dna: Uma Introdução. **Química Nova**, 2005.

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

[63] WISEMAN, L. R.; ADKINS, J. C.; PLOSKER, G. L.; GOA, K. L. Oxaliplatin. **Drugs and Aging**, p. 459-475, 1999.

<https://doi.org/10.2165/00002512-199914060-00006>

[64] BRUNO, P. M.; LIU, Y.; PARK, G. Y.; MURAI, J.; KOCH, C. E.; EISEN, T. J. PRITCHARD, J. R.; POMMIER, Y.; LIPPARD, S. J.; HEMANN, M. A subset of platinum-containing chemotherapeutic agents kills by inducing ribosome biogenesis stress. **Nature Medicine**, p. 461-471, 2017.

<https://doi.org/10.1038/nm.4291>

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

[66] FARRELL, N.; APPLETON, T. G.; QU, Y.; ROBEERTS, J. D.; FONTES, A. P. S.; SKOV, K. A.; WU, P.; ZOU, Y. Effects of geometric isomerism and ligand substitution in bifunctional dinuclear platinum complexes on binding properties and conformational changes in DNA. **Biochemistry**, v. 34, n. 47, p. 15480-15486, 1995.

<https://doi.org/10.1021/bi00047a013>

[67] FLOREA, A. M.; BUSSELBERG, D. Cisplatin as an anti-tumor drug: Cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. **Cancers**, v. 3, p. 1351-1371, 2011.

<https://doi.org/10.3390/cancers3011351>

[68] SHIRMANOVA, M. V.; DRUZHKOVA, I. N.; LUKINA, M. M.; DUDENKOVA, V. V.; IGNATOVA, N. I.; SNOPOVA, L. B.; SHCHESLAVSKIY, V. I.; BELOUSOV, V. V.; ZAGAYNOVA, E. V. Chemotherapy with cisplatin: insights into intracellular pH and metabolic landscape of cancer cells *in vitro* and *in vivo*. **Scientific Reports**, 2017.

<https://doi.org/10.1038/s41598-017-09426-4>.

[69] BATTOGTOKH, G.; GOTOV, O.; KANG, J. H.; CHO, J.; JEONG, T. H.; CHIMED, G.; KO, Y. T. Triphenylphosphine-docetaxel conjugate-incorporated albumin nanoparticles for cancer treatment. **Nanomedicine (Lond)**, p. 325-338, 2017.

<https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0274>

[70] CHENG, X.; FENG, D.; LV, J.; CUI, X.; WANG, Y.; WANG, Q.; ZHANG, L. Application prospects of triphenylphosphine-based mitochondria-targeted cancer therapy. **Cancers**, 2023.

<https://doi.org/10.3390/cancers15030666>

[71] DELL'ANNA, M. M.; CENSI, V.; CARROZZINI, B.; CALIANDRO, R.; DENORA, N.; FRANCO, M.; VECLANI, D.; MELCHIOR, A.; TOLAZZI, M.; MASTRORILLI, P. Triphenylphosphane Pt(II) complexes containing biologically active natural polyphenols: Synthesis, crystal structure, molecular modeling and cytotoxic studies. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 163, p. 346-361, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.08.006>

[72] HYERACI, M.; SCALCON, V.; FOLDA, A.; LABELLA, L.; MARCHETTI, F.; SAMARITANI, S.; RIGOBELLO, M. P.; VIA, L. D. New platinum(II) complexes affecting different biomolecular targets in resistant ovarian carcinoma cells. **ChemMedChem**, p. 1956-1966, 2021.

<https://doi.org/10.1002/cmdc.202100075>

[73] OLIVEIRA, L. P. de.; CARNEIRO, Z. A.; RIBEIRO, C. M.; LIMA, M. F.; PAIXÃO, D. A.; PIVATTO, M.; SOUZA, M. V. N. de.; TEIXEIRA, L. R.; LOPES, C. D.; ALBUQUERQUE, S. de.; PAVAN, F. R.; GUERRA, W. Three new platinum complexes containing fluoroquinolones and DMSO: Cytotoxicity and evaluation against drug-resistant tuberculosis. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 183, p. 77-83, 2018.

<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.03.010>

[74] NETO, P. T. P. F.; OLIVEIRA, V. G.; PIMENTA, F. P. Novas tecnologias para o tratamento da tuberculose: o que as patentes nos dizem. **Química Nova**, p. 998-1009, 2020.

<https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170581>

[75] PLUTIN, A. M.; ALVAREZ, A.; MOCELO, R.; RAMOS, R.; SANCHES, O. C.; CASTELLANO, E. E.; SILVA, M. M.; VILARREAL, W.; VEGAS, C. L.; PAVAN, F. R.; BATISTA, A. A. Structure/activity of Pt(II)/N,N-disubstituted-N'-acylthiourea complexes: anti-tumor and anti-*Mycobacterium tuberculosis* activities. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 2018.

<https://doi.org/10.21577/0103-5053.20170222>

[76] GAO, E.; LIU, C.; ZHU, M.; LIN, H.; WU, Q.; LIU, L. Current development of Pd(II) complexes as potential antitumor agents. **Anticancer Agents Med Chem**, 2009.

<https://doi.org/10.2174/1871520610909030356>

[77] ARAGÓN-MURIEL, A.; AGUILAR-CASTILO, B. A.; RUFINO-FELIPE, E.; VALDÉS, H.; GONZÁLEZ-SEBASTIAN, L.; OSORIO-YÁNEZ, R. N.; LISCANO, Y.; GÓMEZ-BENÍTEZ, V.; POLO-CÉRON, D.; MORALES-MORALES, D. Antibacterial activity and molecular studies of non-symmetric POCOP-Pd(II) pincer complexes derived from 2,4-dihydroxybenzaldehyde (2,4-DHBA). **Polyhedron**, v. 227, 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.poly.2022.116115>

[78] ROSTÁN, S.; PORTO, S.; BARBOSA, C. L. N.; ASSIS, D.; ALVAREZ, N.; MACHADO, F. S.; MAHLER, G.; OTERO, L. A novel palladium complex with a

coumarin-thiosemicarbazone hybrid ligand inhibits *Trypanosoma cruzi* release from host cells and lowers the parasitemia in vivo. **Journal Biological Inorganic Chemistry**, 2023.
<https://doi.org/10.1007/s00775-023-02020-2>

[79] SILVA, R. T.C.; GUIDOTTI-TAKEUCHI, M.; PEIXOTO, J. L. M.; DEMARQUI, F. M.; MORI, A. P.; DUMONT, C. F.; FERREIRA, G. R. A.; PEREIRA, G. M.; ROSSI, D. A.; CORBI, P. P.; PAVAN, F. R.; JÚNIOR, C. O. R.; MELO, R. T.; GUERRA, W. New Palladium(II) Complexes Containing Methyl Gallate and Octyl Gallate: Effect against *Mycobacterium tuberculosis* and *Campylobacter jejuni*. **Molecules**, 2023.
<https://doi.org/10.3390/molecules28093887>.

[80] GAROUFIS, A.; KARIDI, K.; HADJILIADIS, N. N. Synthesis, characterization and antiviral properties of Pd(II) complex with penciclovir. **Metal-Based Drugs**, 2001.
<https://doi.org/10.1155/MBD.2001.57>

[81] GAROUFIS, A.; HADJIKAKOU, S. K.; HADJILIADIS, N. Palladium coordination compounds as anti-viral, anti-fungal, anti-microbial and anti-tumor agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, p. 1384-1397, 2009.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.09.011>.

[82] AZZOUZI, A. R.; BARRET, E.; MOORE, C. M.; VILLERS, A.; ALLEN, C.; SCHERZ, A.; MUIR, G.; WILDT, M.; BARBER, N. J.; LEBDAI, S.; EMBERTON, M. Tookad (®) Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localized prostate cancer. **Clinical Trial**, p. 766-774, 2013.
<https://doi.org/10.1111/bju.12265>

[83] YIP, W.; SJOBERG, D. D. NOGUEIRA, L. M.; TRACEY, A. T.; ALVIM, R. G.; REISZ, P. A.; DEMAC, Q.; BENFANTE, N. E.; BERG, R. W. V.; KIM, K.; AL-AHMADIE, H.; LIN, O.; BOCHNER, B. H.; DALBAGNI, G.; DONAT, S. M.; PIETZAK, E. J.; HAKIMI, A. A.; SOLIT, D. B.; SCHERZ, A.; BAJORIN, D. F.; COLEMAN, J. A. Final results of phase I trial of WST-11 (Tookad Soluble) vascular-targeted photodynamic therapy for upper tract urothelial carcinoma. **Clinical Trial**, 2023.
<https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003202>

[84] MARQUES, M. P. M. Platinum and Palladium Polyamine Complexes as Anticancer Agents: The Structural Factor. **ISRN Spectroscopy**. v. 2013, n. li, p. 1–29, 2013.

<https://doi.org/10.1155/2013/287353>

[85] LAZAREVIĆ, T.; RILAK, A.; BUGARČIĆ, Ž. D. Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 142, p. 8–31, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.007>

[86] OLIVEIRA, C. G.; CANELÓN-ROMERO, I.; SILVA, M. M.; COVERDALE, J. P. C.; MAIA, P. I. S.; BATISTA, A. A.; CASTELLI, S.; DESIDERI, A.; SADLER, P. J.; DEFLON, V. M. Palladium(II) complexes with thiosemicarbazones derived from pyrene as topoisomerase IB inhibitors. **Dalton Transactions**, v. 48, p. 16509-16517, 2019.

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

[87] YANG, K.; ZHANG, L.; LIAO, P.; XIAO, Z.; ZHANG, F.; SINDAYE, D.; XIN, Z.; TAN, C.; DENG, J.; YIN, Y.; DENG, B. Impact of gallic acid on gut health: focus on the gut microbiome, immune response, and mechanisms of action. **Frontier in Immunology**, 2020.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.580208>

[88] GICHNER, T.; POSPÍŠIL, F.; VELEMÍNSKY, J.; VOLKEOVÁ, V.; VOLKE, J. Two types of antimutagenic effects of gallic and tannic acids towards N-nitroso-compounds-induced mutagenicity in the Ames Salmonella assay. **Folia Microbiol (Praha)**, v. 32, n. 1, p. 55-62, 1987.

<https://doi.org/10.1007/BF02877259>

[89] KROES, B. H., VAN DEN BERGER, A.J.J. Anti-inflammatory activity of gallic acid. **Planta Medica**, v. 58, p. 499-504, 1992.

<https://doi.org/10.1055/s-2006-961535>

[90] KIM, D. O.; LEE, K. W.; LEE, H. J.; LEE, C. Y. Vitamin C equivalent antioxidant capacity (VCEAC) of phenolic phytochemicals. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 13, p. 3713-3717, 2002.

<https://doi.org/10.1021/jf020071c>

[91] NIEMETZ, R.; GROSS, G. G. Enzymology of gallotannin and ellagitannin biosynthesis. **Phytochemistry**, v. 66, n. 17, p. 2001-2011, 2005.

<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.01.009>

[92] ABDELWAHED, A.; BOUHLEL, I.; SKANDRANI, I.; VALENTI, K.; KADRI, M.; GUIRAUD, P.; STEIMAN, R.; MARIOTTE, A. M.; GHEDIRA, K.; LAPORTE, F.; DIJOUX-FRANCA, M. G.; CHEKIR-GHEDIRA, L. Study of antimutagenic and antioxidant activities of Gallic acid and 1,2,3,4,6-pentagalloylglucose from *Pistacia lentiscus*: Confirmation by microarray expression profiling. **Chemico-Biological Interactions**, v. 165, n. 1, p. 1-13, 2007.

<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.10.003>

[93] KIM, Y. J. Antimelanogenic and antioxidation properties of gallic acid. **Biological Pharmaceutical Bulletin**, v. 30, n. 6, p. 1052-1055, 2007.

<https://doi.org/10.1248/bpb.30.1052>

[94] CORTES, L. A.; CASTRO, L.; PESCE, B.; MAYA, J. D.; FERREIRA, J.; CASTRO-CASTILLO, V.; PARRA, E.; JARA, J. A.; LÓPEZ-MUÑOZ, R. Novel gallate triphenylphosphonium derivatives with potente antichagasix activity. **Plos One**, p. 1-17, 2015.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136852>

[95] LOCATELLI, C.; FILIPPIN-MONTEIRO, F. B.; CRECZYNSKI-PASA, T. B. Alkyl esters of gallic acid as anticancer agents: a review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 233-9, 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.056>

[96] SERRANO, A.; PALACIOS, C.; ROY, G.; CESPÓN, C.; VILLAR, M. L.; NOCITO, M.; GONZÁLEZ-PORQUÉ, P. Derivatives of gallic acid induce apoptosis in tumoral cell lines and inhibit lymphocyte proliferation. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v.

350, n. 1, p. 49-54, 1998.

<https://doi.org/10.1006/abbi.1997.0474>

[97] YOSHIOKA, K.; KATAOKA, T.; HAYASHI, T.; HASEGAWA, M.; ISHI, Y.; HIBASAMI, H. Induction of apoptosis by gallic acid in human stomach cancer KATO III and colon adenocarcinoma COLO 205 cell lines. **Oncology Reports**, v. 7, n. 6, p. 1221-3, 2000.

<https://doi.org/10.3892/or.7.6.1221>

[98] SAEKI, K.; YOU, A.; ISEMURA, M.; ABE, I.; SEKI, T.; NOGUCHI, H. Apoptosis-inducing activity of lipid derivatives of gallic acid. **Biological Pharmaceutical Bulletin**, v. 23, n. 11, p. 1391-4, 2000.

<https://doi.org/10.1248/bpb.23.1391>

[99] SOURANI, Z.; POURGHEYSARI, B.; BESHKAR, P.; SHIRZAD, H.; SHIRZAD, M. Gallic acid inhibits proliferation and induces apoptosis in lymphoblastic leukemia cell line (C121). **Iranian Journal of Medical Sciences**, 2016.

[100] LIANG, H.; HUANG, Q.; ZOU, L.; WEI, P.; LU, J.; ZHANG, Y. Methyl gallate: review of pharmacological activity. **Pharmacological Research**, 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106849>.

[101] HUANG, C.; CHANG, Y.; WEI, P.; HUNG, C.; WANG, W. Methyl gallate, gallic acid-derived compound, inhibit cell proliferation through increasing ROS production and apoptosis in hepatocellular carcinoma cells. **Plos One**, 2021.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248521>

[102] REHBERG, N.; OMEJE, E.; EBADA, S. S.; van GEELLEN, L.; LIU, Z.; SUREECHATCHAYAN, P.; KASSACK, M. U.; IOERGER, T. R.; PROKSCH, P.; KALSCHEUER, R. 3-O-methyl-alkylgallates inhibit fatty acid desaturation in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 9, p. 1-13, 2019.

<https://doi.org/10.1128/AAC.00136-19>

- [103] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Disponível em: <<https://anvisa.smerp.com.br/?ac=prodDetail&anvisaId=1039700100033>>. Acesso em 30 mar. 2023.
- [104] MASSONI, M.; CLAVIJO, J. C. T.; COLINA-VEGAS, L.; VILLARREAL, W.; DIAS, J. S. M.; SILVA, G. A. F.; IONTA, M.; SOARES, M.; ELLENA, J.; DORIGUETO, A. C.; BARBOSA, M. I. F.; BATISTA, A. A. Propyl gallate metal complexes: Circular dichroism, BSA-binding, antioxidante and cytotoxic activity. **Polyhedron**, v. 129, p. 214-221, 2017.
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2017.03.055>
- [105] ÎNCI, D.; AYDIN, R. Structures, hydrolysis, stabilities of palladium(II) complexes containing biologically active ligands and species distribution in aqueous solution. **Journal of Molecular Structure**. v. 1187, p. 23–37, 2019.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.03.041>
- [106] GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 7, n. 1, p. 81–122, 1971.
[https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)80009-0](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)80009-0)
- [107] VELHO, R. G. **Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico**. 2006. 170 f. Dissertação (Mestrado em Química) -Universidade Federal de São Carlos, 2006.
- [108] NEUGEBAUER, U.; SZEGHALMI, A.; SCHMITT, M.; KIEFER, W.; POPP, J.; HOLZGRABE, U. Vibrational spectroscopic characterization of fluoroquinolones. **Spectrochimica Acta Part A**. v. 61, p. 1505-1517, 2005.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2004.11.014>.
- [109] EL-GAMEL, N. E. A. E-; ZAYED, M. A. Synthesis, structural characterization and antimicrobial activity evaluation of metal complexes of sparfloxacin. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. v. 82, p. 414-423, 2011.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.07.072>

[110] PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. VYVYAN, J. R. **Introdução a Espectroscopia**. 4ª ed. São Paulo, 2012.

[111] MAJEED, S. R.; AMIN, M. A.; ATTABY, F. A.; SOLIMAN, A. A. Palladium complexes based on 2-hydrazinopyridine ligand: synthesis, spectroscopic studies, DFT calculations, and cytotoxicity. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, p 14316-14335, 2021.

<https://doi.org/10.33263/BRIAC116.1431614335>

[112] ROCHA, J. E.; GUEDES, T. T. A. M.; BEZERRA, C. F.; COSTA, M. S.; CAMPINA, F. F.; FREITAS, T. S.; SOUZA, A. K.; SOUZA, C. E. S.; MATOS, Y. M. L. S.; JUNIOR, F. N. P.; SILVA, J. H.; MENEZES, I. R. A.; TEIXEIRA, R. N. P.; COLARES, A. V.; COUTINHO, H. D. M. Identification of the gallic acid mechanism of action on mercury chloride toxicity reduction using infrared spectroscopy and antioxidant assays. **International Biodeterioration and Biodegradation**, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2018.07.002>

[113] PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. VYVYAN, J. R. **Introdução a Espectroscopia**. 4ª ed. São Paulo, 2012.

[114] NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds**. 6ª ed, 2009.

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

[116] QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Isomerismo cis-trans: De Werner aos nossos dias. **Química Nova**, v.21, n. 2, p. 193-201, 1998.

<https://doi.org/10.1590/S0100-40421998000200015>

[117] BADISA, R. B.; DARLING-REED, S. F.; JOSEH, P.; COOPERWOOD, J. S.; LATINWO, L. M.; GOODMAN, C. B. Seletive cytotoxic activities of two novel synthetic drugs on human breast carcinoma MCF-7 cells. **Anticancer Research**, v. 29, n.8, p. 2993-2996.

ANEXOS

Figura 54 - Espectro eletrônico na região do ultravioleta-visível do complexo 1 e seu respectivo ligante (DMSO, 1×10^{-5})

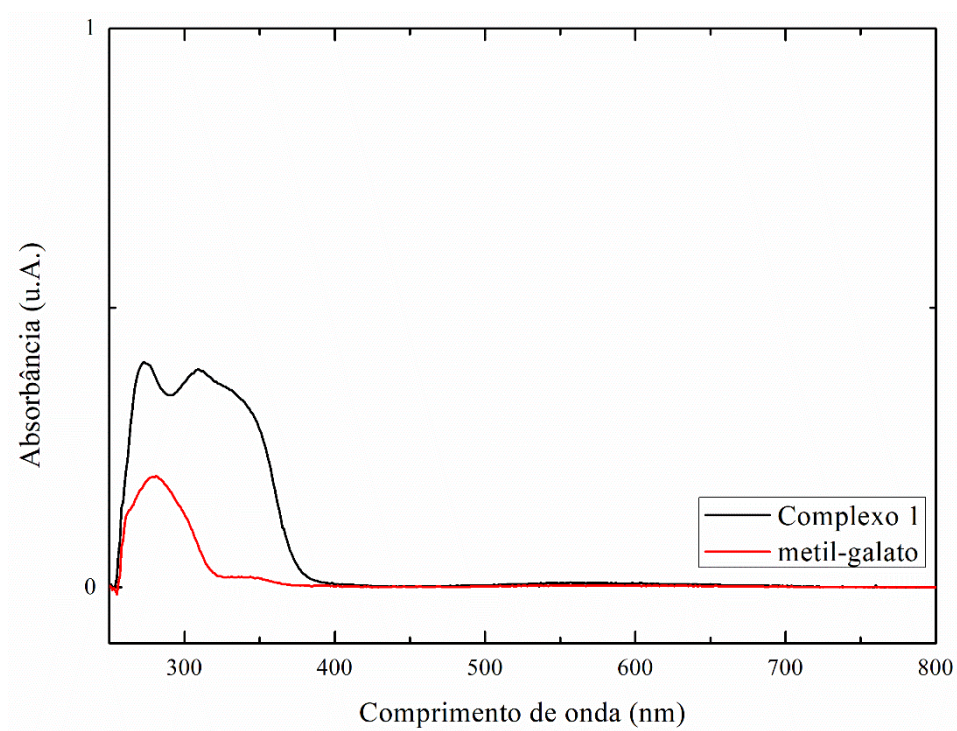


Figura 55 - Espectro eletrônico na região do ultravioleta-visível do complexo 3 e seu respectivo ligante (DMSO, 1×10^{-5})

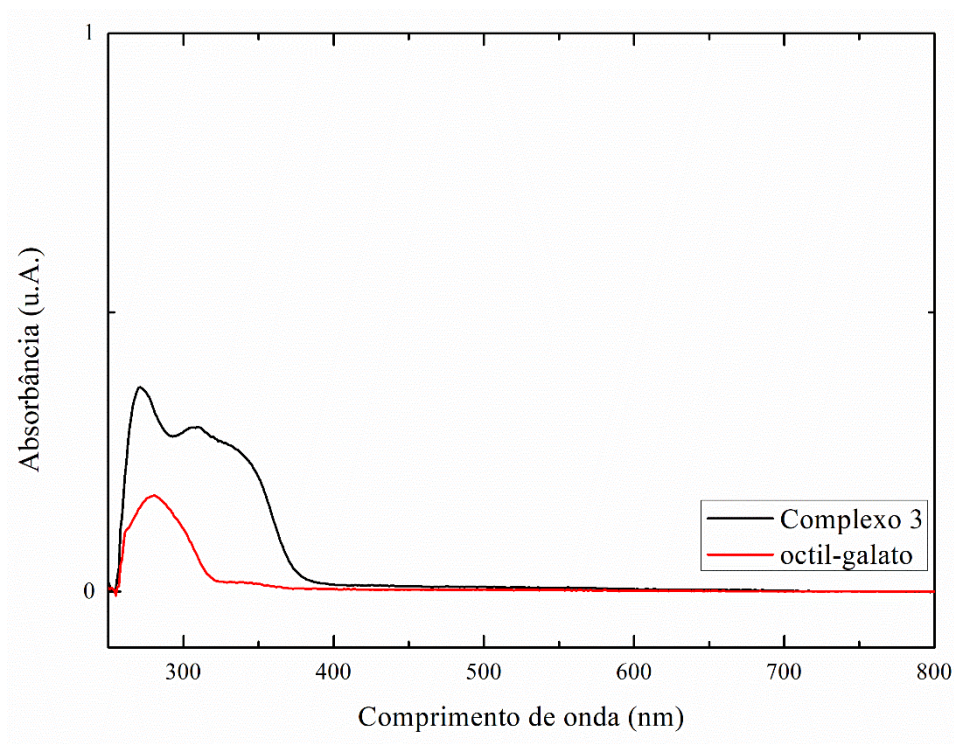


Figura 56 - Espectro eletrônico na região do ultravioleta-visível do complexo 4 e seu respectivo ligante (DMSO, 1×10^{-5})

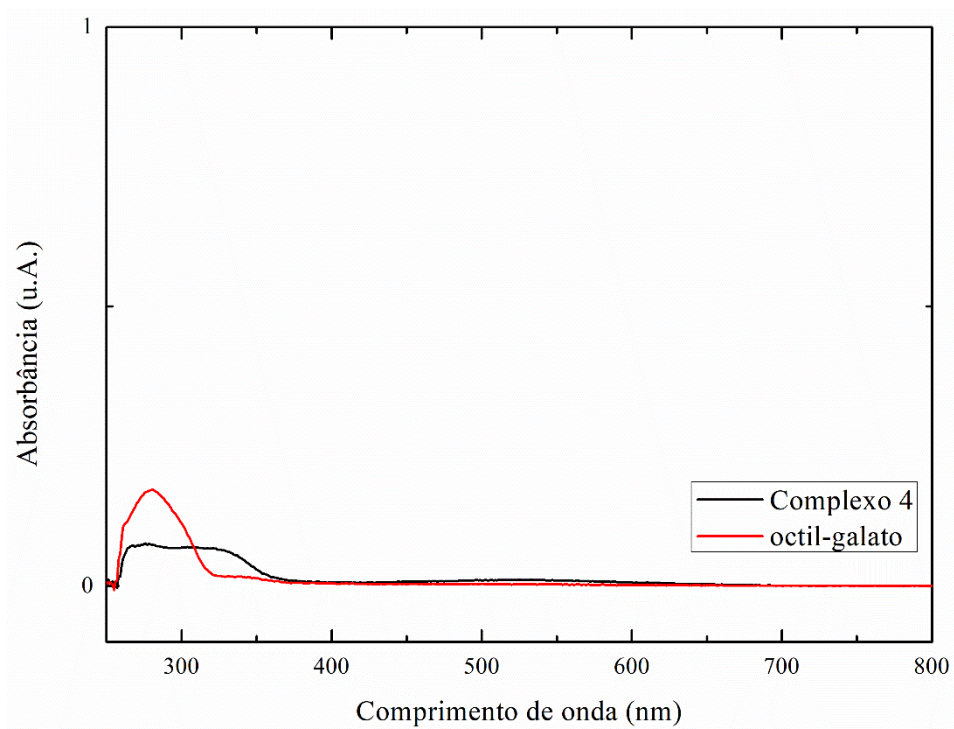


Figura 57 - Espectro eletrônico na região do ultravioleta-visível do complexo 5 e seu respectivo ligante (DMSO, 1×10^{-5})

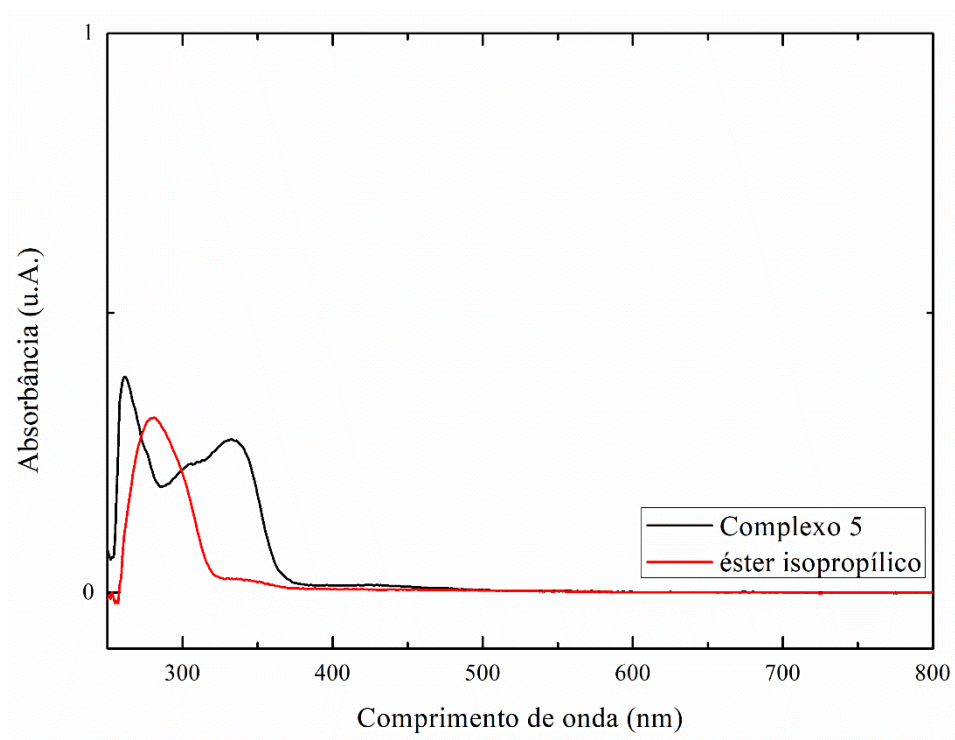


Figura 58 - Espectro eletrônico na região do ultravioleta-visível do complexo 6 e seu respectivo ligante (DMSO, 1×10^{-5})

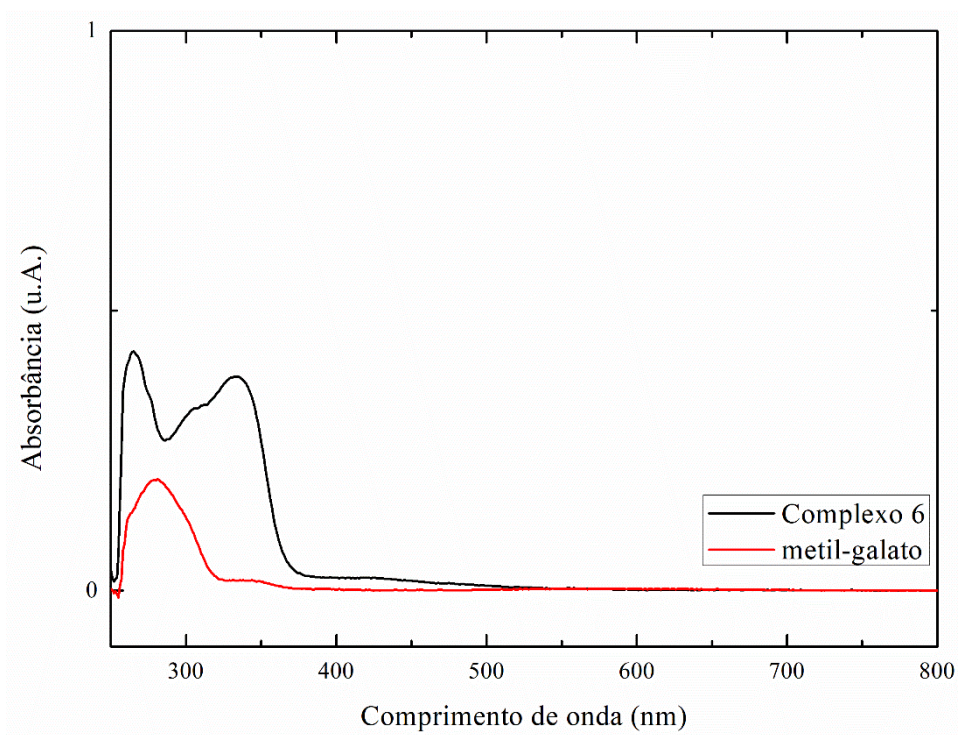


Figura 59 - Espectro eletrônico na região do ultravioleta-visível do complexo 7 e seu respectivo ligante (DMSO, 1×10^{-5})

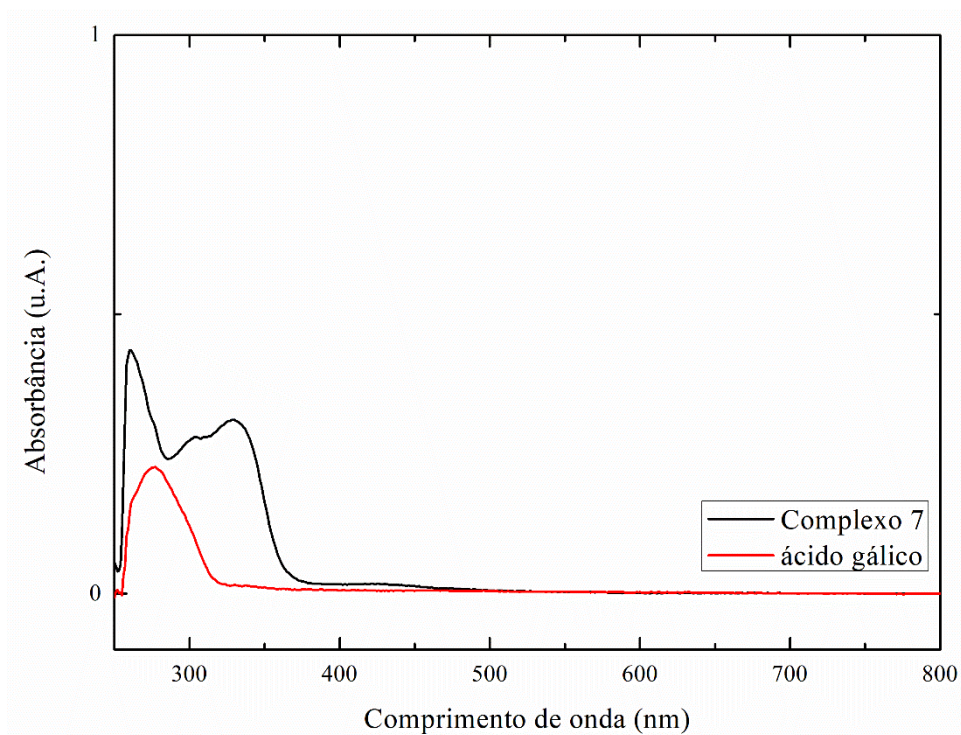


Figura 60 - Espectro eletrônico na região do ultravioleta-visível do complexo 9 e seu respectivo ligante (DMSO, 1×10^{-5})

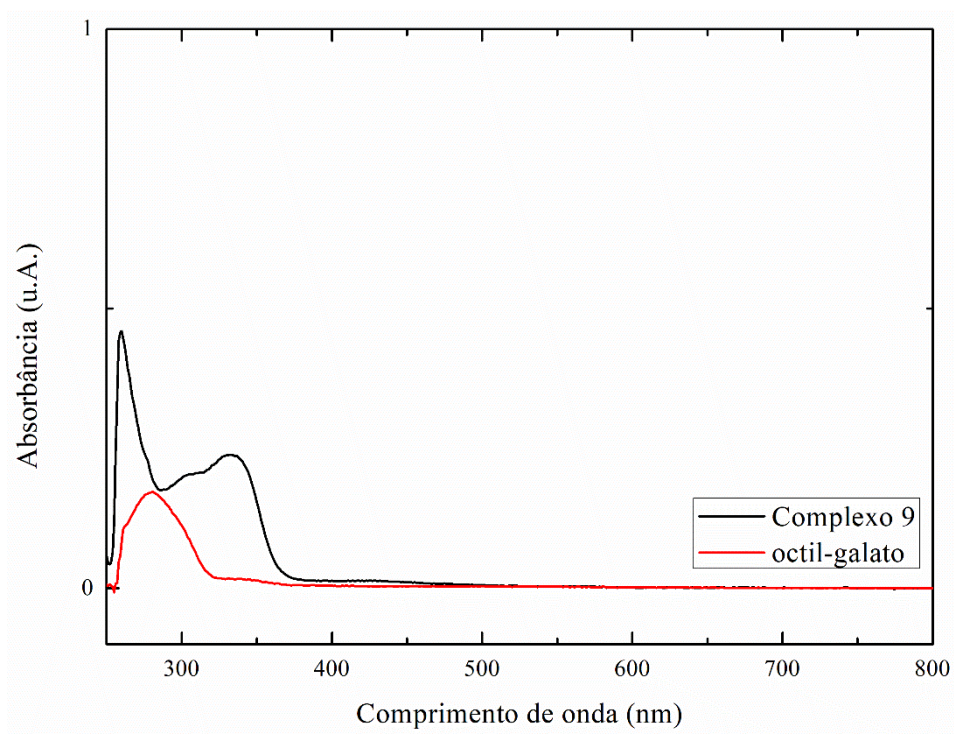


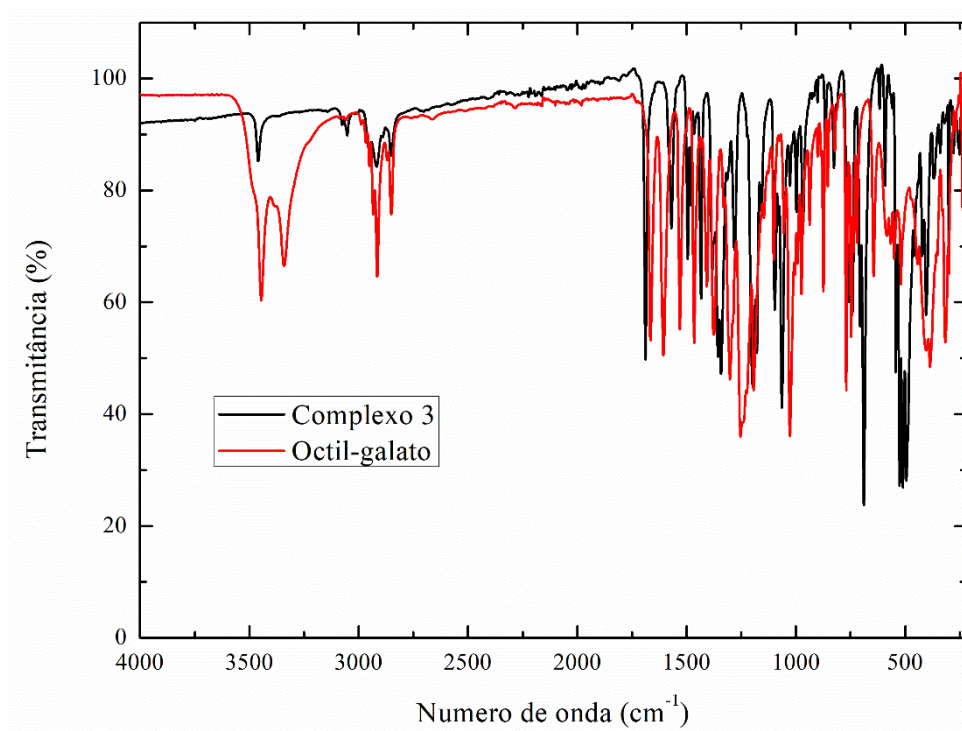
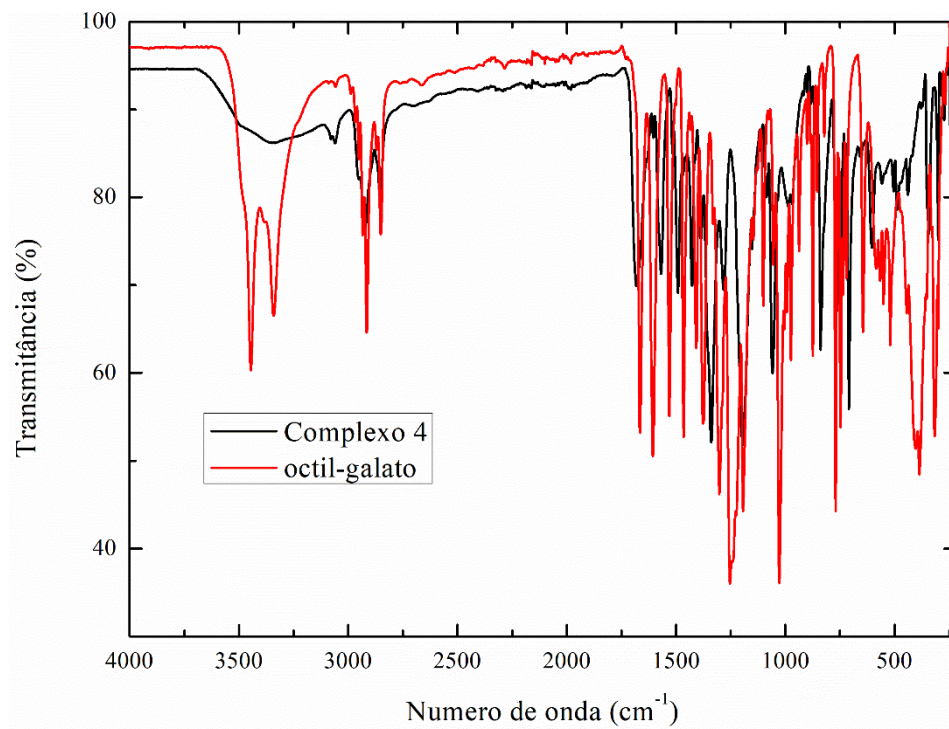
Figura 61 - Espectro de infravermelho do complexo 3 e seu respectivo ligante**Figura 62** - Espectro de infravermelho do complexo 4 e seu respectivo ligante

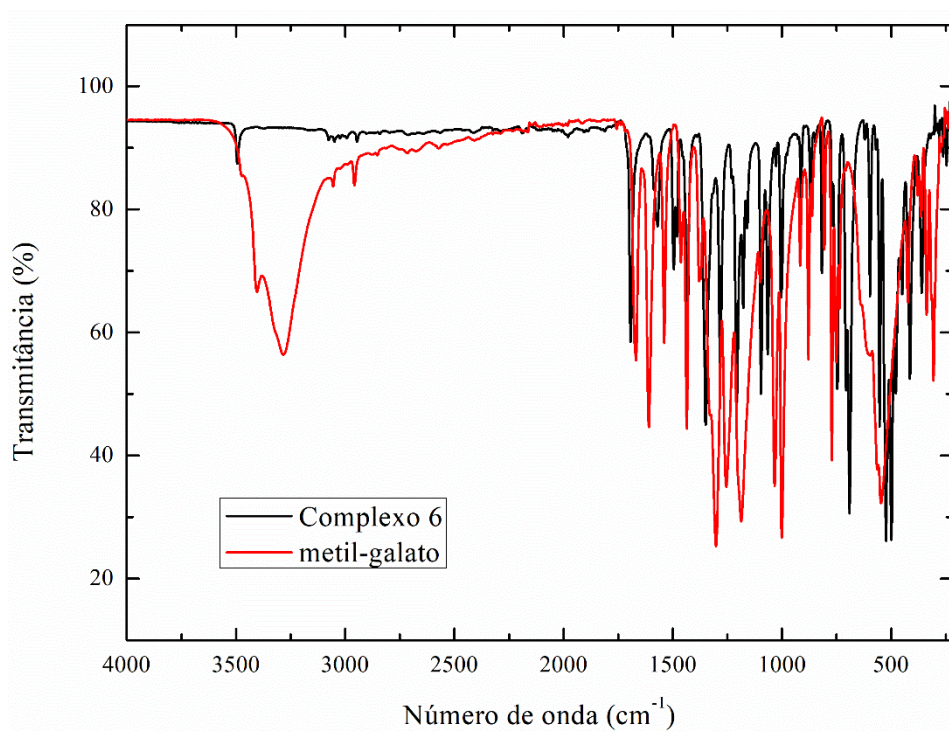
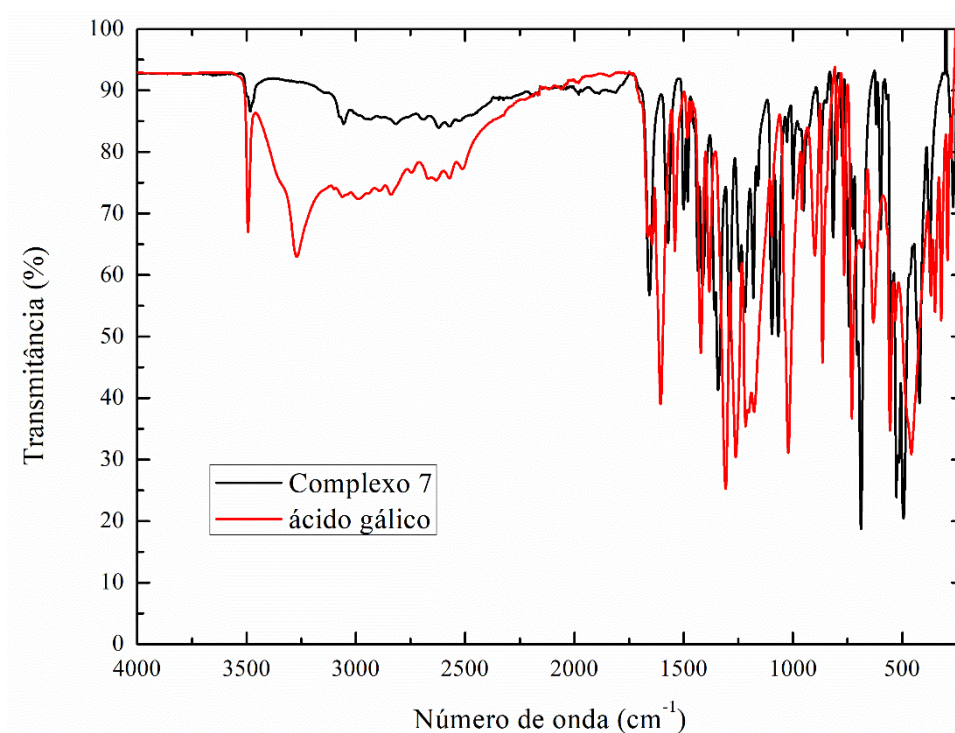
Figura 63 - Espectro de infravermelho do complexo 6 e seu respectivo ligante**Figura 64** - Espectro de infravermelho do complexo 7 e seu respectivo ligante

Figura 65 - Espectro de infravermelho do complexo 8 e seu respectivo ligante

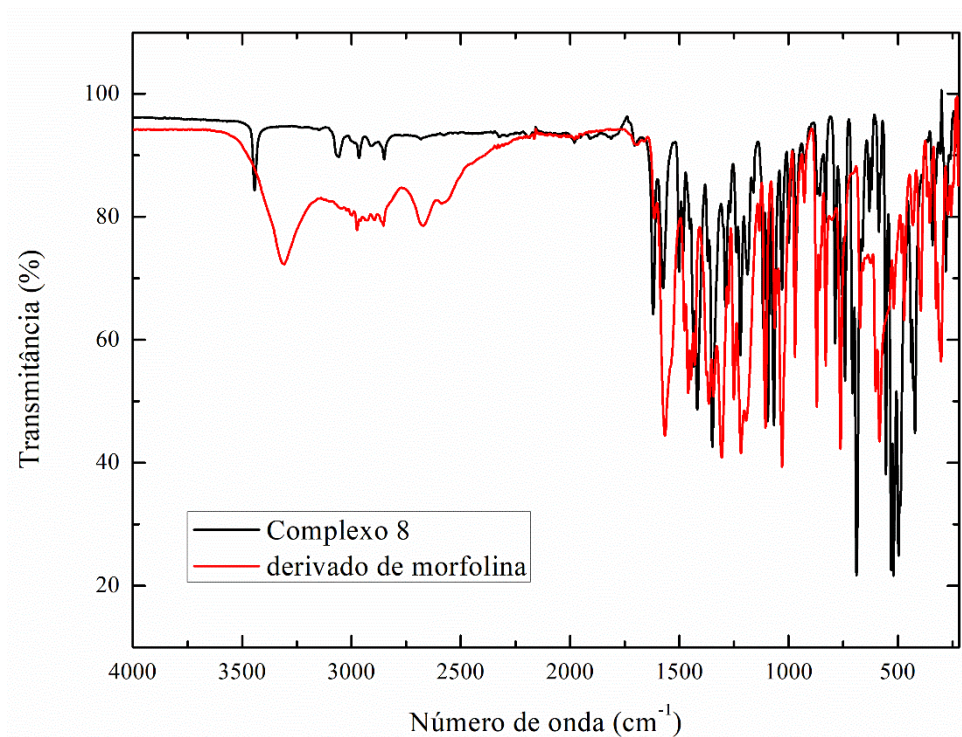


Figura 66 - Espectro de infravermelho do complexo 9 e seu respectivo ligante

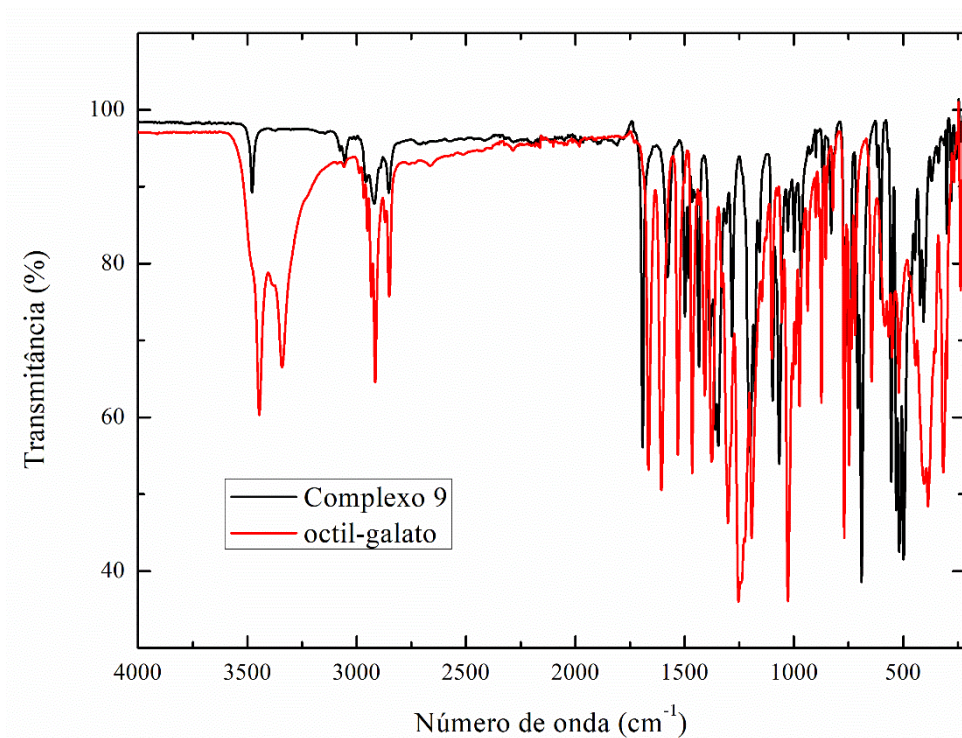


Figura 67 - Espectro de RMN ^1H do complexo 3

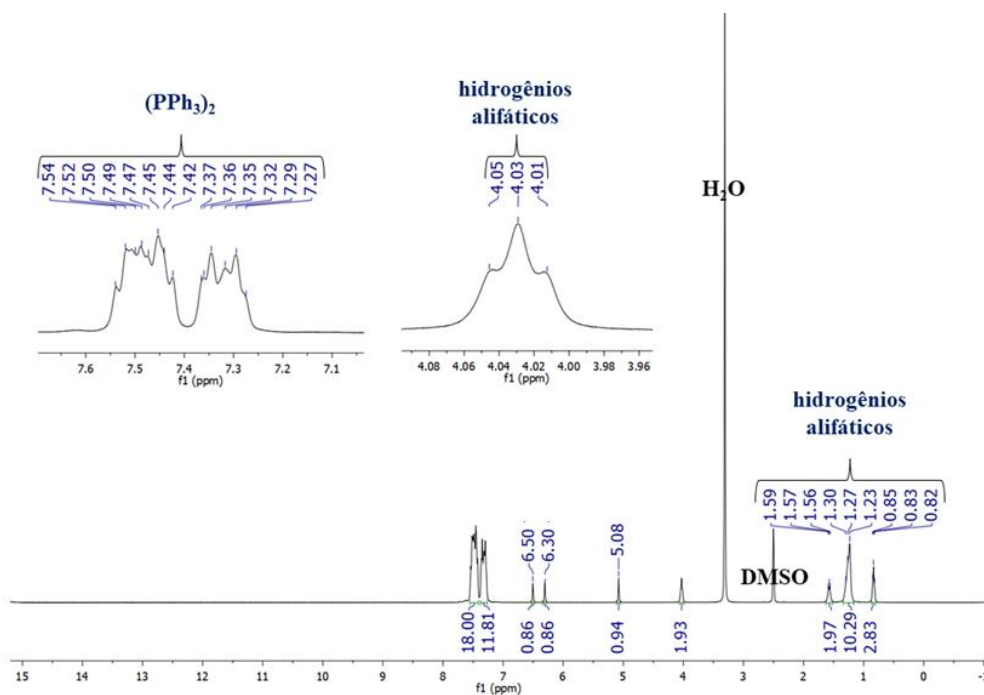


Figura 68 - Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do complexo 3

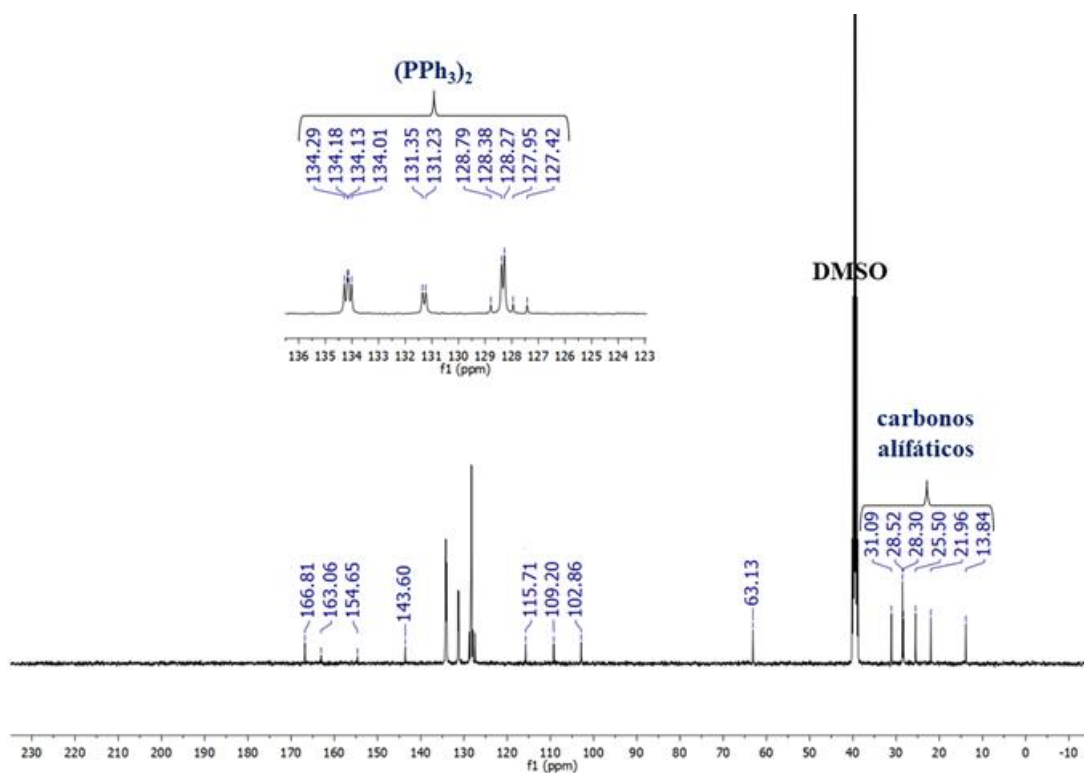


Figura 69 - Espectro de RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ do complexo 3

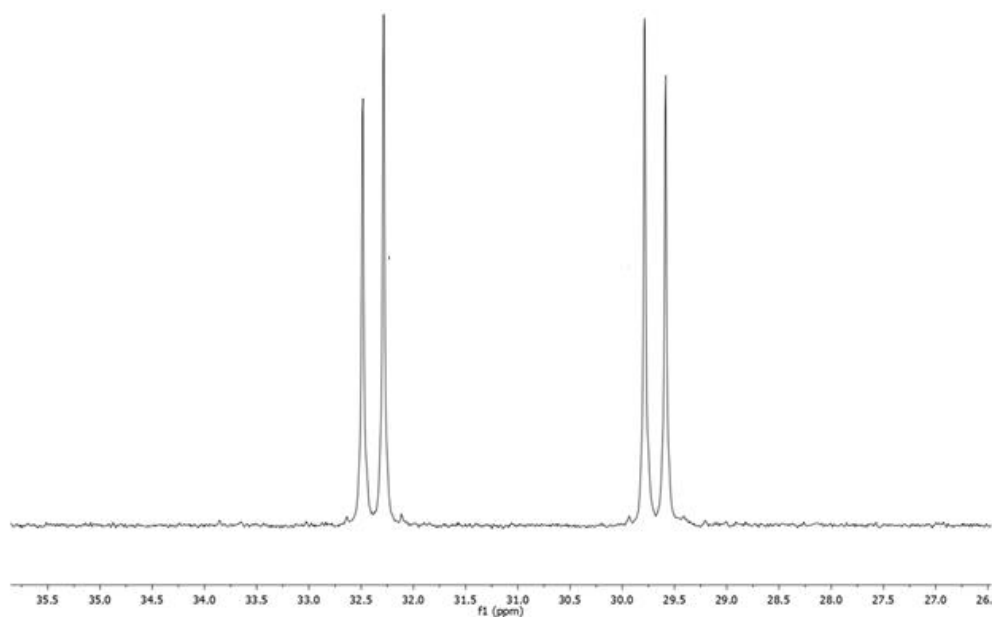


Figura 70 - Espectro de RMN ^1H do complexo 4

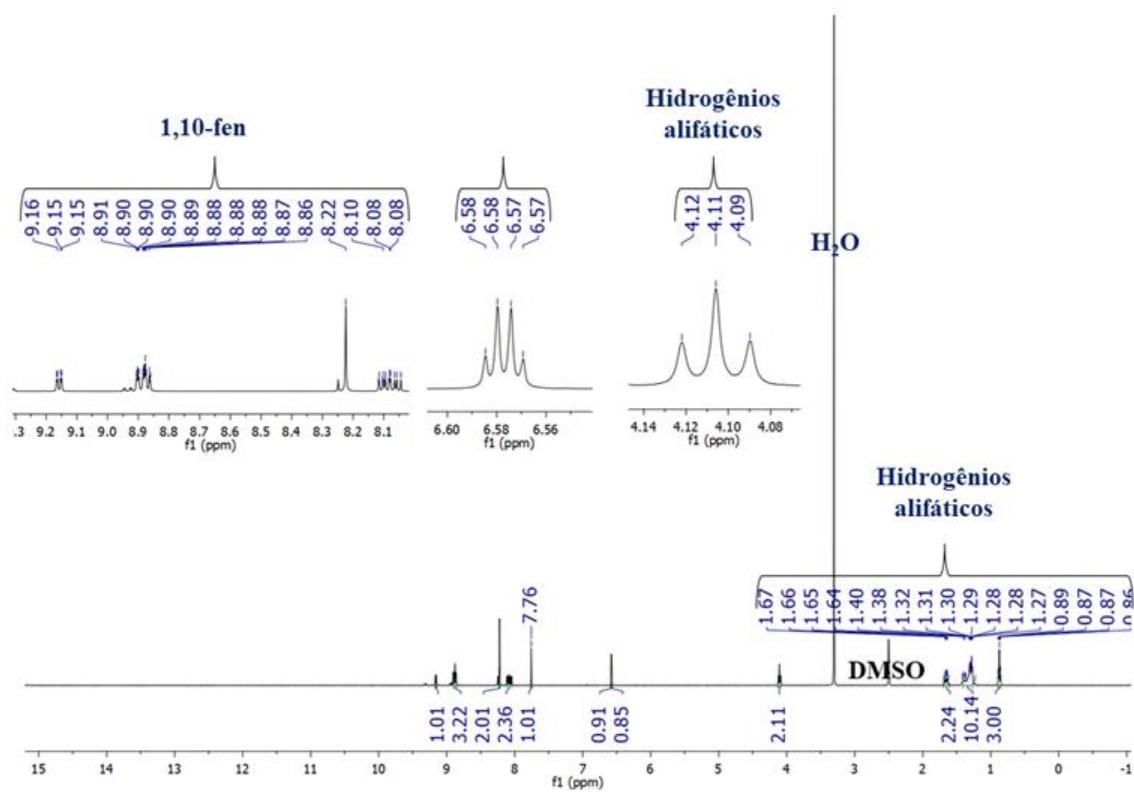


Figura 71 - Espectro de RMN ^{13}C do complexo 4

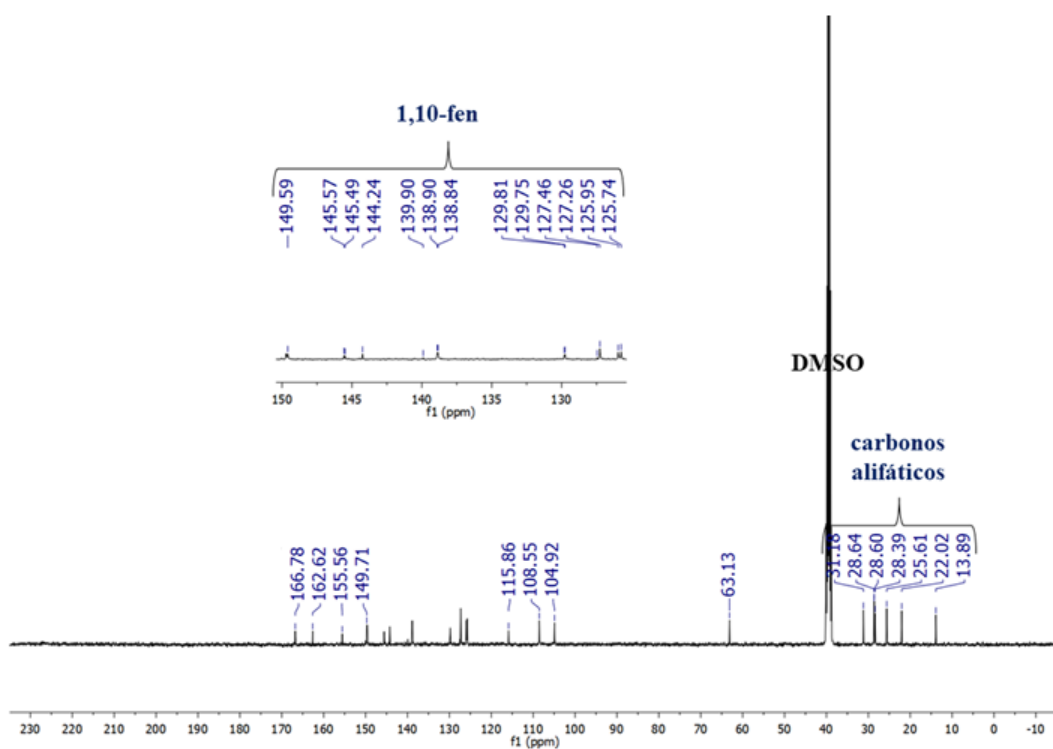


Figura 72 - Espectro de RMN ^1H do complexo 5

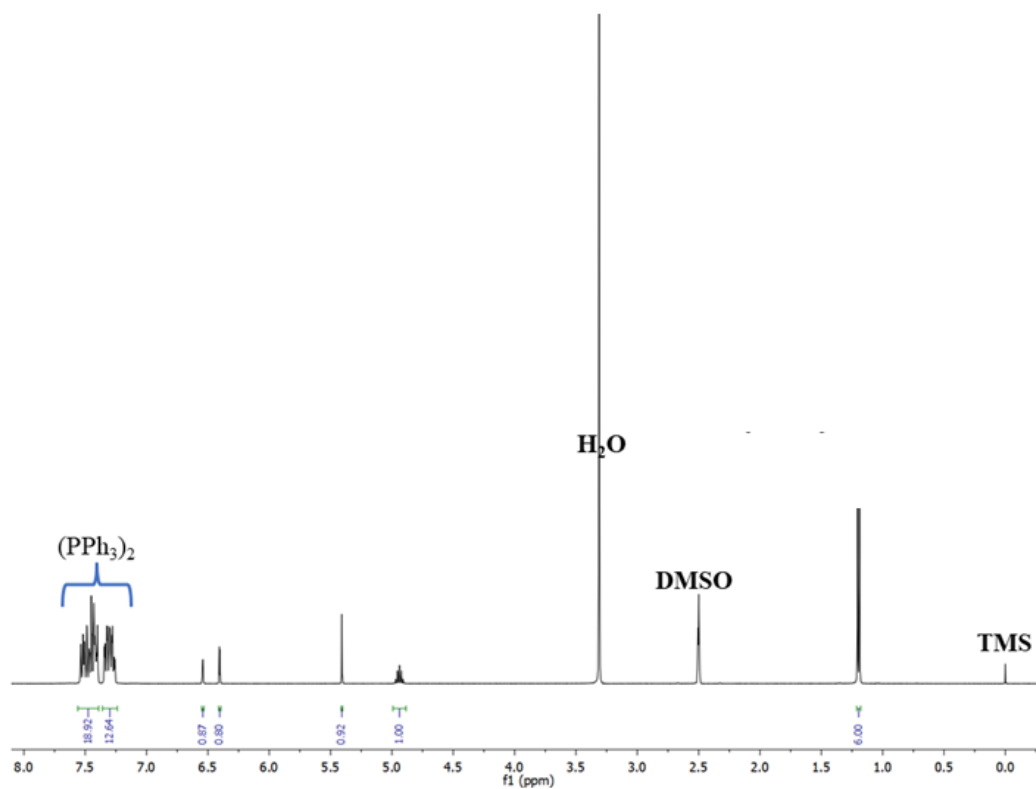


Figura 73 - Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do complexo 5

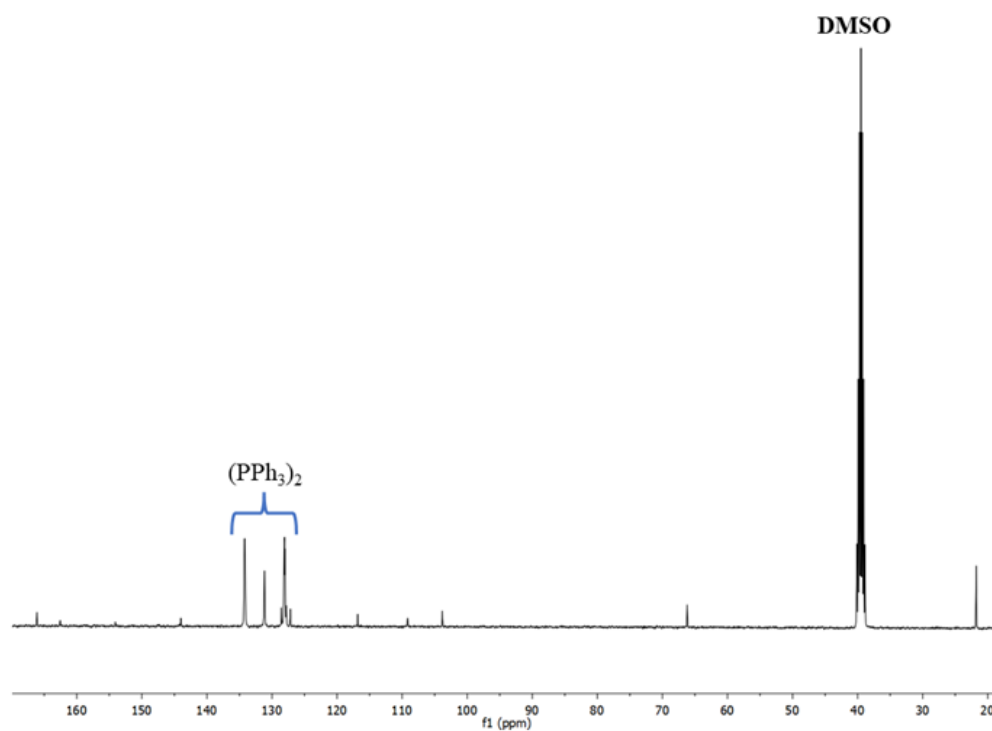


Figura 74 - Espectro de RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ do complexo 5

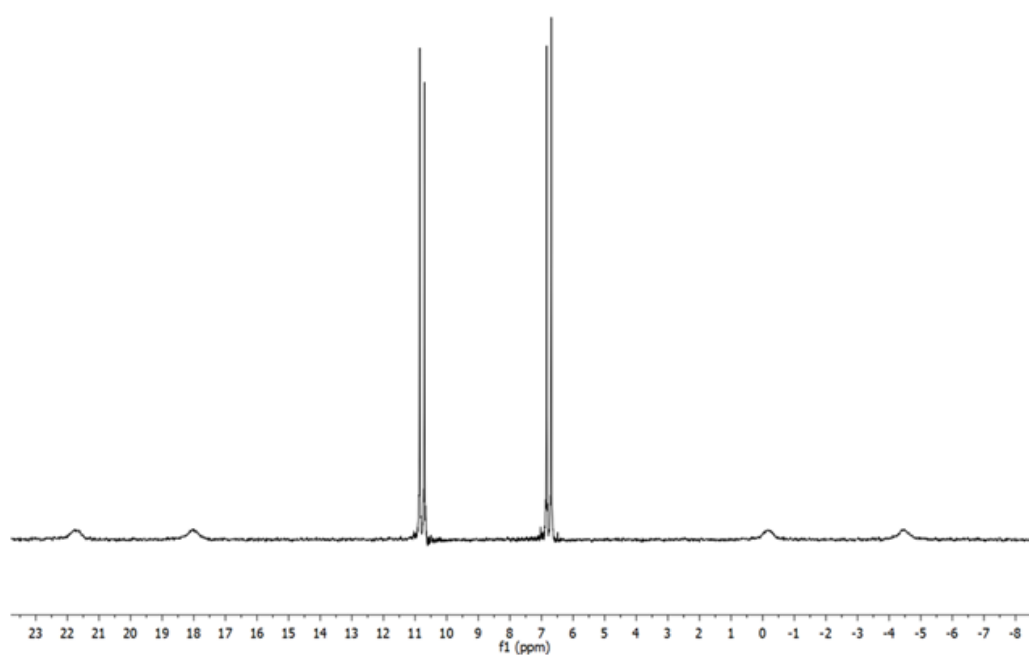


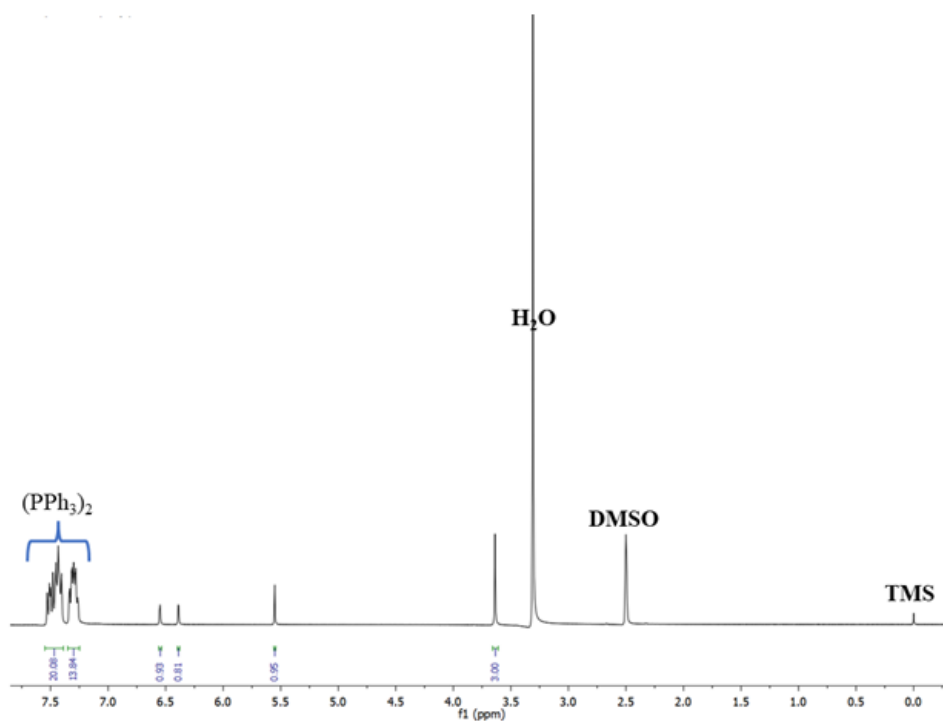
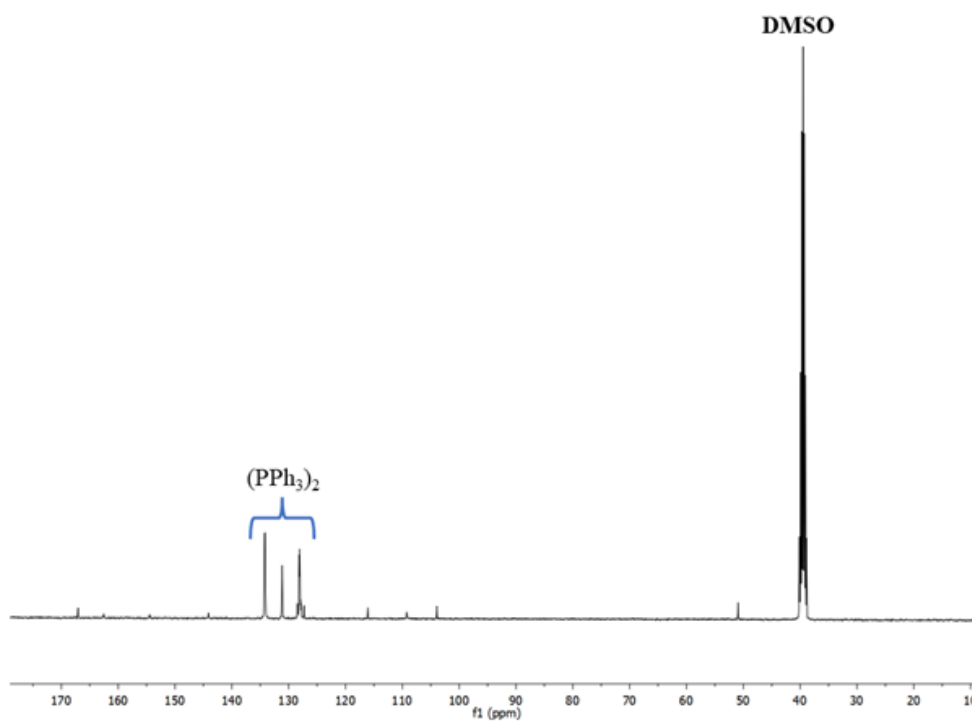
Figura 75 - Espectro de RMN ^1H do complexo 6**Figura 76** - Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do complexo 6

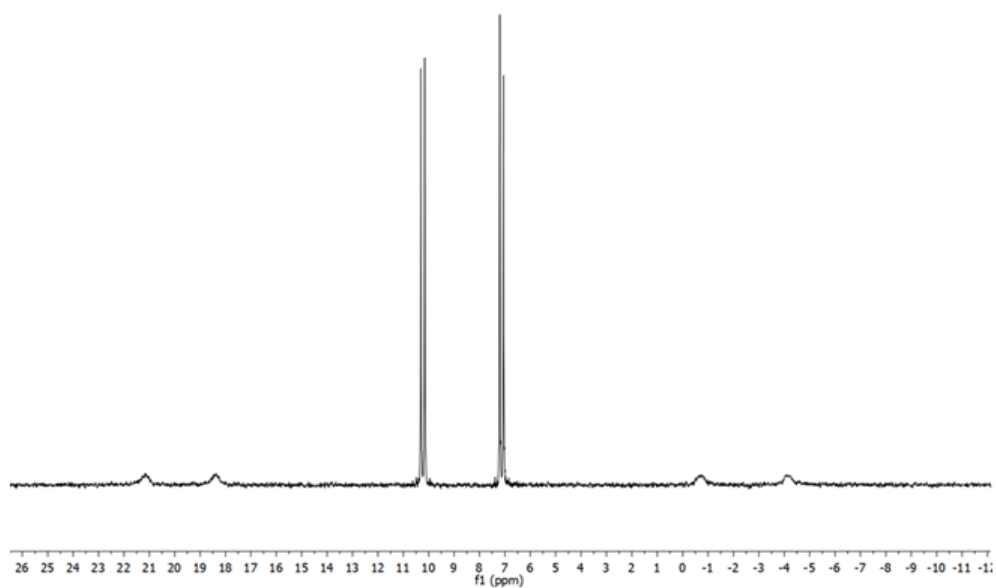
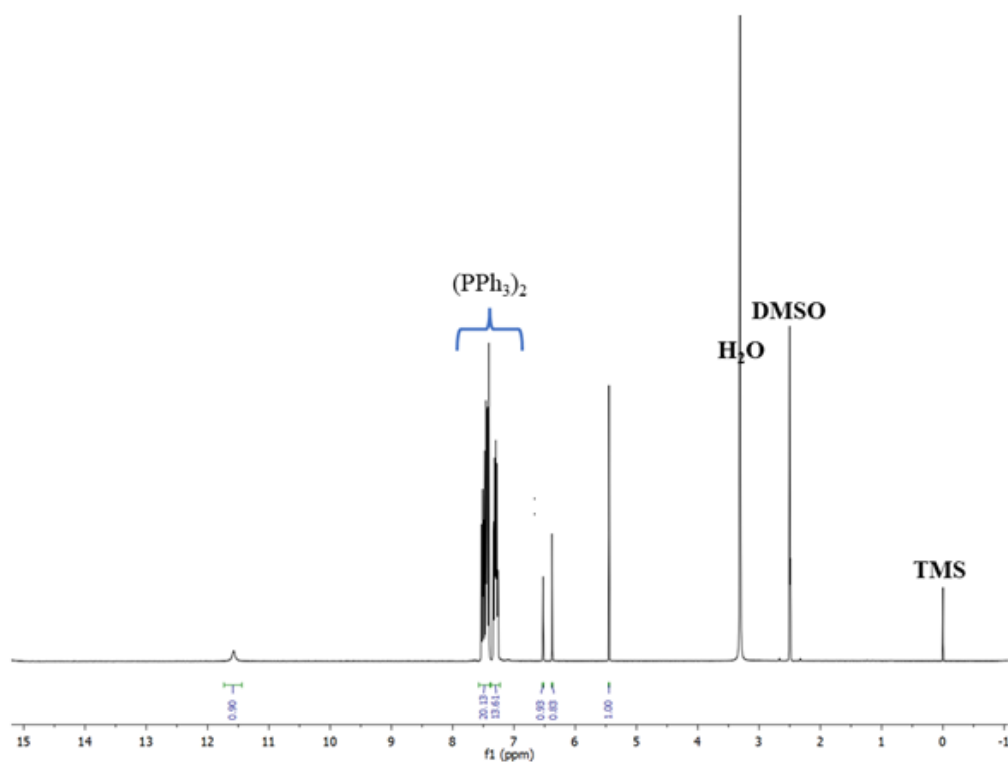
Figura 77 - Espectro de RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ do complexo 6**Figura 78** - Espectro de RMN ^1H do complexo 7

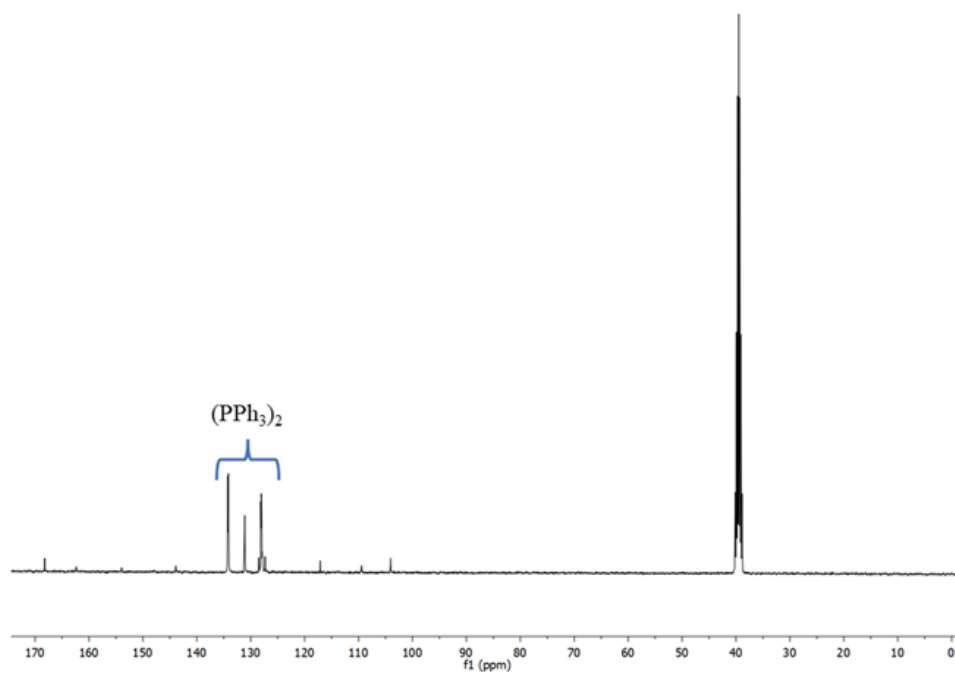
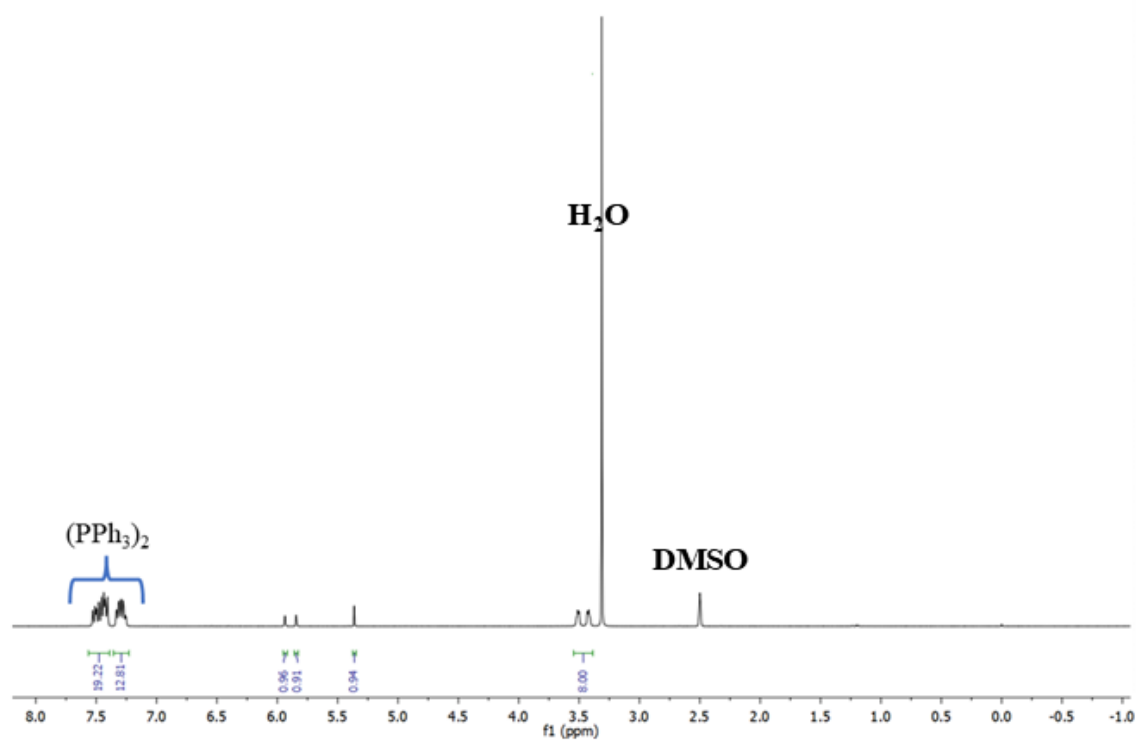
Figura 79 - Espectro de RMN ^{13}C do complexo 7**Figura 80** - Espectro de RMN ^1H do complexo 8

Figura 81 - Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do complexo 8

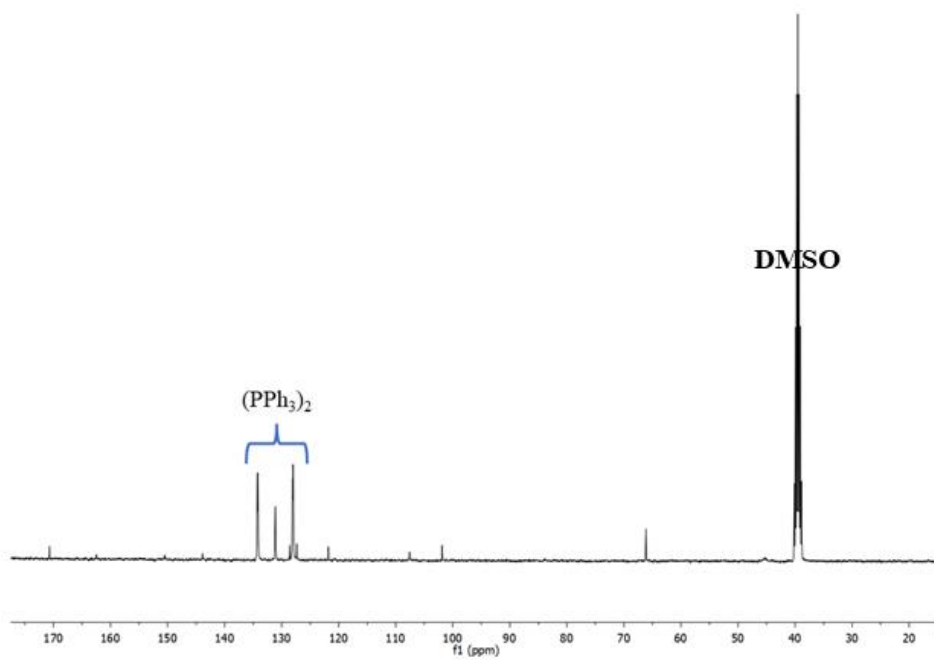


Figura 82 - Espectro de RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ do complexo 8

