



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA**

**THAIS CRISTINA PRADO DE SOUZA**

**Síntese e caracterização de complexos de paládio(II) com ligantes derivados de  
benzotiazol com potencial atividade antitumoral**

**UBERLÂNDIA**

**2024**

**THAIS CRISTINA PRADO DE SOUZA**

**Síntese e caracterização de complexos de paládio(II) com ligantes derivados  
de benzotiazol com potencial atividade antitumoral**

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

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Carolina Gonçalves Oliveira

**UBERLÂNDIA**

**2024**

**THAIS CRISTINA PRADO DE SOUZA**

**Síntese e caracterização de complexos de paládio(II) com ligantes derivados  
de benzotiazol com potencial atividade antitumoral**

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

**Banca Examinadora**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Carolina Gonçalves Oliveira  
UFU/MG

---

Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz  
UFU/MG

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Tayana Mazin Tsubone  
UFU/MG

Uberlândia, 2024



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
 Coordenação do Curso de Graduação em Química Industrial  
 Av. João Naves de Ávila, 2121, Bloco 1A, Sala 1A233 - Bairro Santa Mônica, Uberlândia-MG, CEP 38400-902  
 Telefone: (34) 3239-4103 - coqin@iqufu.ufu.br



### ATA DE DEFESA - GRADUAÇÃO

Curso de Graduação em:	Química Industrial				
Defesa de:	Trabalho de Conclusão de Curso - QQB056				
Data:	09/10/2024	Hora de início:	09:00	Hora de encerramento:	11:00
Matrícula do Discente:	11911QID045				
Nome do Discente:	Thais Cristina Prado de Souza				
Título do Trabalho:	Síntese e caracterização de complexos de paládio(II) com ligantes derivados de benzotiazol com potencial atividade antitumoral				
A carga horária curricular foi cumprida integralmente?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				

Reuniu-se na sala de Reuniões do Instituto de Química no Campus Santa Mônica da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Coordenador do Curso de Graduação em Química Industrial, assim composta: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Carolina Gonçalves Oliveira - **Orientadora**; Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz - Titular; Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Tayana Mazin Tsubone - Titular e Prof. Dr. Wendell Guerra - Suplente.

Iniciando os trabalhos, a presidente da mesa, Dr.<sup>a</sup> Carolina Gonçalves Oliveira, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do curso.

A seguir o(a) 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):

(X) Aprovado(a)                      Nota: 95 pontos  
 ( ) Reprovado(a)

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Carolina Gonçalves Oliveira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 09/10/2024, às 11:16, 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 **Tayana Mazin Tsubone, Professor(a) do Magistério Superior**, em 09/10/2024, às 11:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Von Poelhsitz, Professor(a) do Magistério Superior**, em 09/10/2024, às 11:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5758117** e o código CRC **52F10F1E**.

*Dedico esse trabalho à minha mãe,  
Fernanda, ao meu pai, André Luiz, e à  
minhas irmãs, Carolina e Ana Luiza, por  
sempre estarem ao meu lado.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus pela vida.

Aos meus pais, Fernanda e André Luiz, por todo amor, por sempre me apoiarem em todos os momentos da minha vida. Sou eternamente grata por tudo que já fizeram por mim.

À minhas irmãs, Carolina e Ana Luiza, por serem minhas maiores confidentes.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carolina Gonçalves Oliveira, pela oportunidade, por todos os conselhos, pela ajuda e pela paciência com a qual guiaram o meu aprendizado. Agradeço por toda orientação.

Aos meus amigos, Karinne, Débora e Iury, pela amizade, carinho e por acreditarem no meu potencial.

Ao Dr. James Coverdale e Dr<sup>a</sup>. Isolda Romero Canelon da Universidade de Birmigham pela realização dos ensaios de citotoxicidade dos compostos sintetizados.

Ao Prof. Dr. Javier Ellena e ao Prof. Dr. Pedro Henrique de O. Santiago, do Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, pelas colaborações a essa pesquisa.

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

Ao LAFOT-UFU, por ceder o espaço para realizar meus experimentos.

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

À Fapemig pela bolsa de iniciação científica concedida.

## RESUMO

A descoberta das propriedades antitumorais da cisplatina foi de extrema importância para o tratamento do câncer, como de testículo e ovário, sendo considerada uma das maiores descobertas acidentais da ciência moderna. Esse fato impulsionou pesquisas em busca de novos complexos que possuam atividade antitumoral e que possam atuar como metalofármacos. Os derivados de benzotiazol mostram-se promissores por apresentarem um amplo espectro de atividades biológicas já reportadas em literatura, como antibacteriana, antifúngica, antitubercular, antitumoral. Este trabalho teve como objetivo a síntese e caracterização de três complexos a base de paládio(II) com ligantes derivados de benzotiazol do tipo  $[PdCl_2(L)(PPh_3)]$ , onde L é *N*-(benzotiazol-2-il)acetamida (**L<sup>1</sup>**), *N*-(benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (**L<sup>2</sup>**) e *N*-(benzotiazol-2-il)butiramida (**L<sup>3</sup>**) e posterior avaliação da atividade antitumoral. Os compostos sintetizados foram caracterizados por análise elementar, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P, espectrometria de massas e, além disso, dois complexos foram caracterizados por difração de raios X de monocristal. Após a caracterização, foi possível confirmar a estrutura dos compostos e então, avaliar a viabilidade celular dos complexos. Os ensaios de atividade antitumoral dos complexos foram realizados frente a linhagem de câncer de ovário e o complexo  $[PdCl_2(L)(PPh_3)]$  apresentou resultado promissor (IC<sub>50</sub> = 1,51 μM), comparável a cisplatina. Portanto, os complexos sintetizados demonstram potencial para estudos futuros.

**Palavras-chave:** Câncer, Complexos de Pd(II), Benzotiazol, Atividade anticancerígena.



## ABSTRACT

The discovery of the antitumor properties of cisplatin was extremely important for the treatment of cancer, such as testicular and ovarian cancer, and is considered one of the greatest accidental discoveries of modern science. This fact boosted research in search of new complexes that possess antitumor activity and that could act as metallopharmaceuticals. Benzothiazole stones show promise as they present a wide spectrum of biological activities already reported in the literature, such as antibacterial, antifungal, antitubercular and antitumor. This work aimed to synthesize and characterize three complexes based on palladium(II) with ligands derived from benzothiazole of the type  $[PdCl_2(L)(PPh_3)]$ , where L is N-(benzothiazol-2-yl)acetamide ( $L^1$ ), N-(benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide ( $L^2$ ) and N-(benzothiazol-2-yl)butyramide ( $L^3$ ) and subsequent evaluation of antitumor activity. The synthesized compounds were characterized by elemental analysis, absorption spectroscopy in the infrared region,  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{31}P$  nuclear magnetic resonance, mass spectrometry and, in addition, two complexes were characterized by single-crystal X-ray diffraction. After characterization, it was possible to confirm the structure of the compounds and then evaluate the cellular solution of the complexes. The antitumor activity assays of the complexes were carried out against the ovarian cancer line and the complex  $[PdCl_2(L)(PPh_3)]$  showed promising results ( $IC_{50} = 1.51 \mu M$ ), made from cisplatin. Therefore, the synthesized complexes demonstrate potential for future studies.

**Keywords:** Cancer, Pd(II) Complexes, Benzothiazole, Anticancer Activity.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Gráfico de mortalidade no Brasil pelo câncer.....	18
<b>Figura 2</b> – Formação de metástase no organismo. ....	19
<b>Figura 3</b> – Estruturas de fármacos anticâncer de platina(II).....	24
<b>Figura 4</b> – Estrutura química do TOOKAD®. ....	25
<b>Figura 5</b> – Estruturas químicas do benzotiazol e do Riluzol.....	26
<b>Figura 6</b> – Estrutura química genérica do 2R-benzotiazol. ....	27
<b>Figura 7</b> – Estruturas químicas de complexos contendo 2-acetilaminobenzotiazol reportados na literatura. ....	27
<b>Figura 8</b> – Estrutura química genérica dos complexos sintetizados.....	29
<b>Figura 9</b> – Espectros de absorção na região do IV entre 4000-200 $\text{cm}^{-1}$ do ligante livre 1 e respectivo complexo. ....	38
<b>Figura 10</b> - Espectros de absorção na região do IV entre 4000-200 $\text{cm}^{-1}$ do intermediário do complexo 2, $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})(\text{L}^2)]$ . ....	39
<b>Figura 11</b> – Espectros de absorção na região do IV entre 4000-200 $\text{cm}^{-1}$ do ligante livre 2 e respectivo complexo. ....	40
<b>Figura 12</b> – Espectros de absorção na região do IV entre 4000-200 $\text{cm}^{-1}$ do ligante livre 3 e respectivo complexo. ....	41
<b>Figura 13</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante $\text{L}^1$ em $\text{DMSO}-d_6$ ( $\delta$ , ppm).....	43
<b>Figura 14</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante $\text{L}^1$ em $\text{DMSO}-d_6$ ( $\delta$ , ppm).....	44
<b>Figura 15</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo 1 em $\text{DMSO}-d_6$ ( $\delta$ , ppm). ....	45
<b>Figura 16</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do complexo 1 em $\text{DMSO}-d_6$ ( $\delta$ , ppm).....	46
<b>Figura 17</b> – Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ A) da $\text{PPh}_3$ em $\text{CDCl}_3$ e B) do complexo 1 em $\text{DMSO}-d_6$ e ( $\delta$ , ppm).....	47
<b>Figura 18</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante $\text{L}^2$ em $\text{CDCl}_3$ ( $\delta$ , ppm).....	48
<b>Figura 19</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante $\text{L}^2$ em $\text{CDCl}_3$ ( $\delta$ , ppm). ....	49
<b>Figura 20</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo 2 em $\text{DMSO}-d_6$ ( $\delta$ , ppm). ....	50
<b>Figura 21</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do complexo 2 em $\text{DMSO}-d_6$ ( $\delta$ , ppm).....	51
<b>Figura 22</b> – Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ A) do complexo <i>trans</i> - $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ e B) do complexo 2 em $\text{DMSO}-d_6$ ( $\delta$ , ppm).....	52
<b>Figura 23</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ligante $\text{L}^3$ em $\text{CDCl}_3$ ( $\delta$ , ppm).....	53
<b>Figura 24</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante $\text{L}^3$ em $\text{CDCl}_3$ ( $\delta$ , ppm).....	54
<b>Figura 25</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo 3 em $\text{DMSO}-d_6$ ( $\delta$ , ppm). ....	55

<b>Figura 26</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do complexo <b>3</b> em DMSO- $d_6$ ( $\delta$ , ppm).....	56
<b>Figura 27</b> – Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo <b>3</b> e do recristalizado em DMSO- $d_6$ ( $\delta$ , ppm).....	57
<b>Figura 28</b> – Espectro de massas para o complexo <b>1</b> ESI (+) QTOF de m/z 100 a 1000.....	58
<b>Figura 29</b> – Espectro de massa ampliado na região de m/z 602 para o complexo <b>1</b> . (A) teórico e (B) experimental. ....	59
<b>Figura 30</b> – Espectro de massas para o complexo <b>2</b> ESI (+) QTOF de m/z 100 a 1000.....	60
<b>Figura 31</b> – Espectro de massa ampliado na região de m/z 630 para o complexo <b>2</b> . (A) teórico e (B) experimental. ....	61
<b>Figura 32</b> – Espectro de massas para o complexo <b>3</b> ESI (+) QTOF de m/z 100 a 1000.....	62
<b>Figura 33</b> – Espectro de massa ampliado na região de m/z 640 para o complexo <b>3</b> . (A) teórico e (B) experimental. ....	63
<b>Figura 34</b> – Estruturas cristalinas dos complexos <b>1</b> e <b>2</b> determinadas por difração de raios X. ....	64
<b>Figura 35</b> – Empacotamento cristalino do complexo <b>1</b> na direção do eixo c.....	68
<b>Figura 36</b> – Interações C-H $\cdots\pi$ presentes no empacotamento cristalino do complexo <b>1</b> na direção do eixo b.....	69
<b>Figura 37</b> – Empacotamento cristalino do complexo <b>2</b> na direção do eixo a.....	70
<b>Figura 38</b> – Interações C-H $\cdots\pi$ presentes no empacotamento cristalino do complexo <b>2</b> na direção do eixo b.....	70

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> – Síntese dos ligantes.....	33
<b>Esquema 2</b> – Síntese dos complexos <b>1</b> e <b>3</b> de Pd(II).....	34
<b>Esquema 3</b> - Síntese do complexo <b>2</b> de Pd(II). ....	35

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Classificação bioquímica de medicamentos quimioterápicos. ....	21
<b>Tabela 2</b> – Rendimentos das reações dos complexos <b>1- 3</b> e características. ....	36
<b>Tabela 3</b> – Dados da análise elementar dos complexos $[PdCl_2(L^2)(PPh_3)]$ e $[PdCl_2(L^3)(PPh_3)]$ . .....	37
<b>Tabela 4</b> – Principais bandas dos espectros de absorção na região do infravermelho dos ligante livres e respectivos complexos. ....	41
<b>Tabela 5</b> – Dados da difração de raios X de monocristal para os complexos <b>1</b> e <b>2</b> .....	66
<b>Tabela 6</b> – Comprimentos e ângulos de ligação selecionados dos complexos <b>1</b> e <b>2</b> .....	67
<b>Tabela 7</b> – Interações intra e intermoleculares presente na estrutura cristalina dos complexos <b>1</b> e <b>2</b> . ....	67
<b>Tabela 8</b> – Condutividade do complexo <b>1</b> em DMSO.....	71
<b>Tabela 9</b> – Valores das concentrações de $IC_{50}$ para os complexos frente a linhagem celular A2780. ....	72

## LISTA DE ABREVIATURAS

WHO	<i>World Health Organization</i>
DMSO	Dimetilsufóxido
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
BTA	Benzotiazol
CaM	Calmodulina
IV	Infravermelho
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
RMN	Ressonância magnética nuclear
MeOH	Metanol
EDC	Dicloreto de Etileno
HOBt	Hidroxibenzotiazol
DMF	Dimetilformamida
ET <sub>3</sub> N	Trietilamina
DCM	Diclorometano
NaOH	Hidróxido de sódio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfeto de sódio
Hex	Hexano
EtOAc	Acetato de etila
MeCN	Acetonitrila
RPMI-1640	<i>Roswell park memorial institute</i>
ECACC	<i>European collection of cell culture</i>
IC <sub>50</sub>	50% da inibição da concentração de crescimento
CDDP	Cisplatina
A2780	Carcinoma ovariano humano
ATP	<i>Attached proton test</i>
PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
BZTA	2-acetilamonobenzotiazol

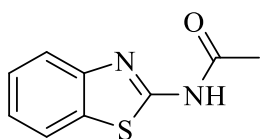
## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>18</b>
1.1. Câncer .....	18
1.2. Abordagens no Tratamento do Câncer .....	20
1.3. Paládio .....	24
1.4. Ligantes de interesse .....	26
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>28</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>29</b>
4.1. Materiais .....	29
4.2. Instrumentos .....	30
4.2.1. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho .....	30
4.2.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear .....	30
4.2.3. Teste de estabilidade.....	30
4.2.4. Análise elementar .....	30
4.2.5. Espectrometria de Massas .....	31
4.2.6. Difração de raios X.....	31
4.2.7. Ensaio de viabilidade celular .....	31
<b>5. METODOLOGIA</b> .....	<b>32</b>
5.1. Síntese dos ligantes L <sup>1</sup> , L <sup>2</sup> e L <sup>3</sup> .....	32
5.2. Síntese dos complexos [PdCl <sub>2</sub> (L <sup>1</sup> )(PPh <sub>3</sub> )], [PdCl <sub>2</sub> (L <sup>2</sup> )(PPh <sub>3</sub> )] e [PdCl <sub>2</sub> (L <sup>3</sup> )(PPh <sub>3</sub> )] ...	33
<b>6. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>36</b>
6.1. Sínteses .....	36
6.2. Análise elementar .....	36
6.3. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho .....	37
6.4. Ressonância Magnética Nuclear .....	42
6.5. Espectrometria de Massas .....	57

<b>6.6. Difração de raios X de monocristal .....</b>	<b>63</b>
<b>6.7. Teste de estabilidade .....</b>	<b>71</b>
<b>6.8. Análise de Atividade Antiproliferativa .....</b>	<b>71</b>
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>72</b>
<b>8. PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>73</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>74</b>



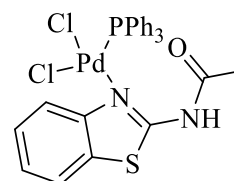
## ESTRUTURAS E MASSAS MOLARES



**L<sup>1</sup>**

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS

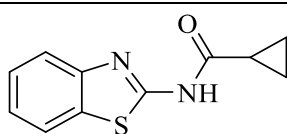
M. M.: 192,24 g/mol



**[PdCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)(PPh<sub>3</sub>)] (1)**

C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OPPdS

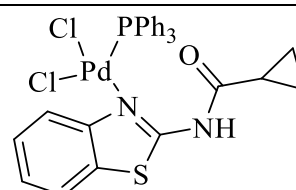
M. M.: 631,85 g/mol



**L<sup>2</sup>**

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS

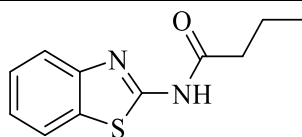
M. M.: 218,27 g/mol



**[PdCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)(PPh<sub>3</sub>)] (2)**

C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OPPdS

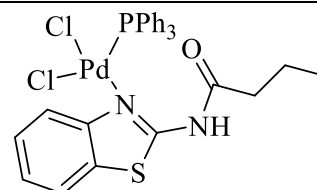
M. M.: 657,89 g/mol



**L<sup>3</sup>**

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS

M.M.: 220,29 g/mol



**[PdCl<sub>2</sub>(L<sup>3</sup>)(PPh<sub>3</sub>)] (3)**

C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OPPdS

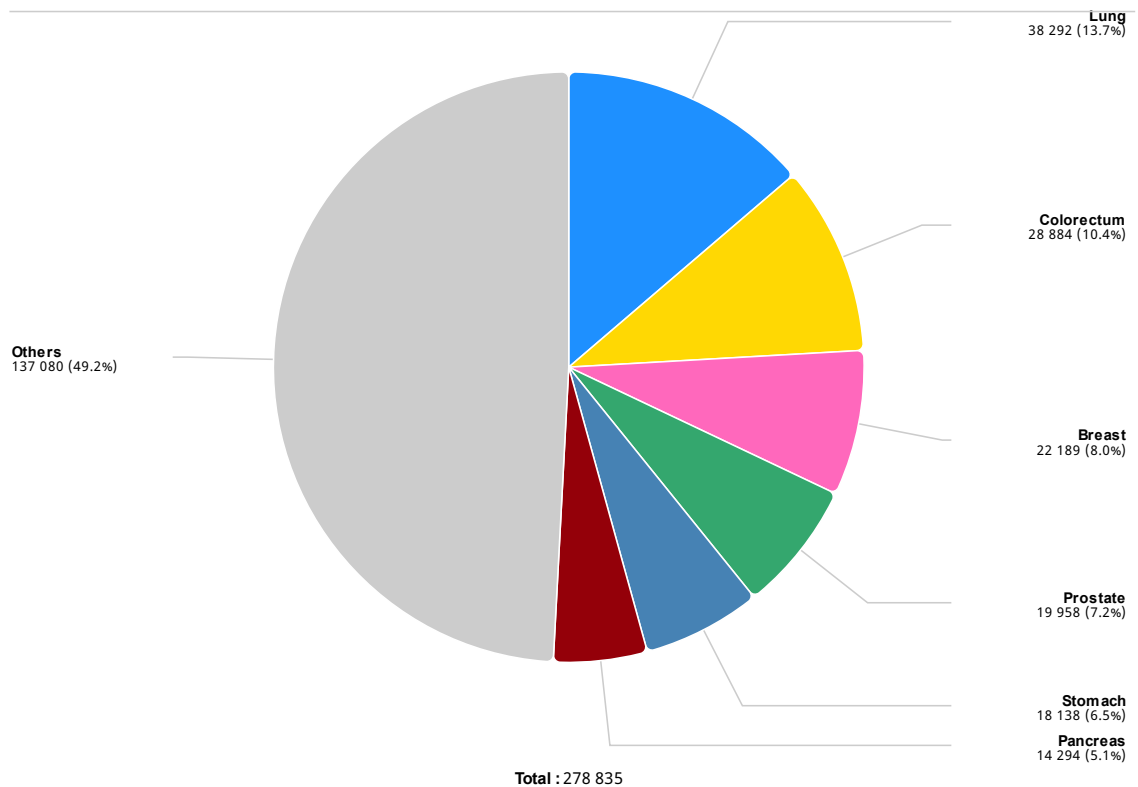
M. M.: 659,90 g/mol

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Câncer

De acordo com a organização mundial de saúde (WHO), câncer é um termo genérico que abrange mais de cem tipos de doenças que consistem no crescimento descontrolado e desordenado de células podendo invadir órgãos e tecidos. De acordo com a agência internacional de pesquisa em câncer, esta doença é uma das principais causas de morte no mundo, sendo responsável por quase 10 milhões de mortes em 2022, das quais quase 279 mil ocorreram no Brasil (**Figura 1**), sendo que 52% desses óbitos ocorrentes em homens (FERLAY et al., 2024).

**Figura 1** – Gráfico de mortalidade no Brasil pelo câncer.



Fonte: FERLAY et. al. (2024).

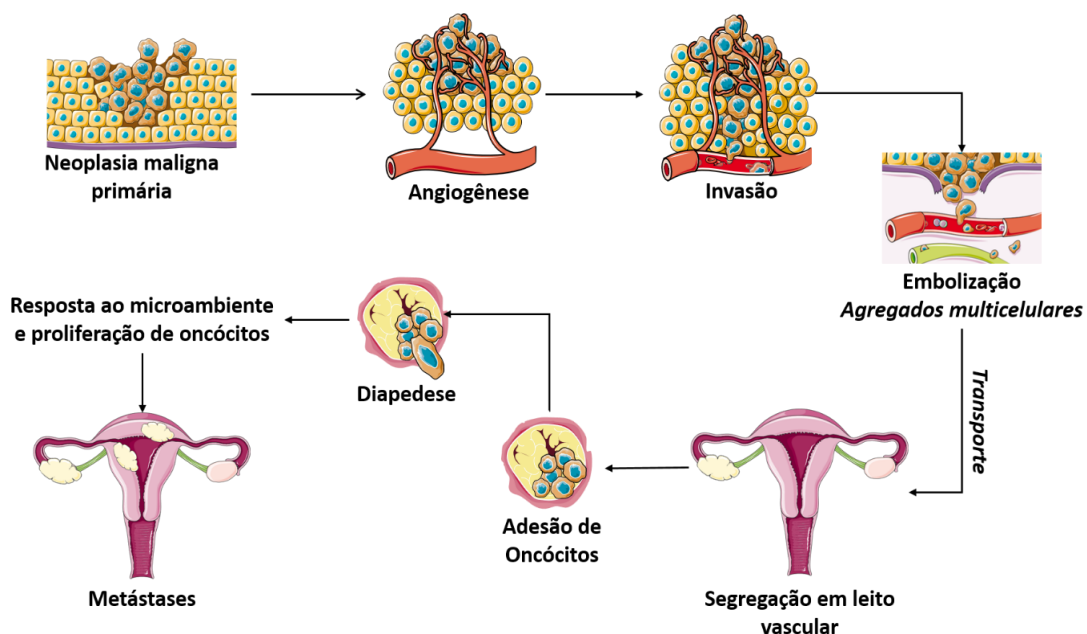
Para diferenciar os tipos de câncer existentes é necessário considerar algumas características, como por exemplo, a velocidade de multiplicação celular, a capacidade de se espalhar para tecidos adjacentes ou em outras partes do corpo e também a origem dessas células, normalmente o câncer recebe o nome de acordo com o órgão ou tecido onde se iniciou, como tecidos fibrosos. Já os carcinomas têm origem em tecidos epiteliais, como pele e mucosa, são o tipo mais comum de câncer. Além disso, existe canceres que não formam tumores sólidos, como

a leucemia que é formada na medula óssea (ACKERMANN et al., 2019; NATIONAL CANCER INSTITUTE - NIH, 2021).

O surgimento do câncer ocorre a partir de uma mutação genética, ou seja, o DNA (*deoxyribo nucleic acid*) da célula é modificado passando a realizar sua função de maneira alterada principalmente na forma como elas crescem e se dividem. Essa modificação pode ser causada por erros que ocorrem à medida que as células se dividem, por contato com algum agente carcinogênico, como cigarros, raios ultravioletas ou devido a fatores hereditários (ACKERMANN et al., 2019). Normalmente, o corpo elimina essas células danificadas antes que se tornem cancerosas. Porém, quando o corpo não consegue eliminá-las, o processo ordenado de divisão celular se rompe, e as células anormais se multiplicam e crescem desordenadamente. Além disso, essas células possuem a capacidade de estimular a formação de novos vasos sanguíneos que são necessários para o fornecimento dos nutrientes essenciais para o crescimento acelerado, podendo assim, formar tumores (INCA, 2021; NIH, 2021; SILVA et al., 2007).

Esse crescimento agressivo se inicia em uma região específica do corpo humano, porém essas células podem se espalhar para outras regiões gerando novos tumores, em um processo conhecido como metástase (**Figura 2**) (CHAKRABORTY; RAHMAN, 2012; VASCONCELOS, 2000; NIH, 2021).

**Figura 2** – Formação de metástase no organismo.



Fonte: VASCONCELOS, 2000.

O processo de envelhecimento natural do ser humano também deve ser levado em conta no processo de formação de câncer, pois a capacidade de eliminar células com o DNA danificado diminui conforme os seres humanos envelhecem tornando-os mais vulneráveis a formação de tumores malignos, explicando assim a frequência de incidência de câncer nesse estágio da vida humana (NIH, 2021).

## **1.2. Abordagens no Tratamento do Câncer**

O tratamento atual contra o câncer consiste principalmente em três frentes de combate: o método cirúrgico, a quimioterapia e a radioterapia. O método cirúrgico é considerado a forma mais antiga de tratamento e, envolve procedimentos para retirada total ou então de uma parte do tecido neoplásico. Porém, esse método não possui grande eficácia, principalmente para tumores agressivos com alta taxa de metástase. Por isso, outras técnicas para auxiliar e conter avanço e crescimento do tumor foram estabelecidas, como a radioterapia e a quimioterapia. A radioterapia utiliza radiações ionizantes para destruir as células cancerosas, causando danos no DNA (ACKERMANN et al., 2019; NIH, 2021). Por fim, a quimioterapia é baseada na utilização de fármacos que interrompem o crescimento de células cancerígenas, matando-as ou impedindo-as de se dividir, sendo a terapia com maior taxa de cura e que mais aumenta a sobrevida de pacientes com câncer (ANDRADE et al., 2007).

A quimioterapia pode ser feita por via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea e tópica, dependendo do tipo e do estágio do câncer. Entretanto, a falta de seletividade de fármacos e metalofármacos utilizados no tratamento é um grande obstáculo da quimioterapia, visto que esses medicamentos afetam as células saudáveis, causando efeitos colaterais indesejados. A resistência adquirida ou intrínseca aos fármacos é outro desafio da quimioterapia, pois leva a uma ineficiência na inibição do crescimento do tumor. Por isso, o uso combinado de terapias é utilizado como forma de tentar superar essas dificuldades (CHAKRABORTY; RAHMAN, 2012; HOUSMAN, 2014).

A quimioterapia pode ser dividida em adjuvante, que é utilizado depois dos pacientes terem recebido tratamento cirúrgico com o intuito de impedir micro metástase oculta, e neoadjuvante, que é utilizado para a redução no volume do tumor antes da cirurgia. Também é possível combinar mais de um medicamento quimioterápico para tentar obter uma melhor resposta no tratamento através do efeito aditivo que é obtido (ANDRADE et al., 2007; DICKENS; AHMED, 2018). Os medicamentos quimioterápicos são classificados de duas maneiras: efeitos do ciclo celular ou propriedades bioquímicas. Aqueles da mesma classe

bioquímica têm mecanismo de ação semelhante (**Tabela 1**) (ANDRADE et al., 2007; DICKENS E AHMED, 2018).

**Tabela 1** – Classificação bioquímica de medicamentos quimioterápicos.

<b>Classe das drogas</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Exemplo</b>
Agentes alquilantes	Prejudicar a função celular formando ligações covalentes em moléculas importantes, em proteínas, DNA, RNA ( <i>Ribonucleic acid</i> ). Classificados por sua estrutura química e mecanismo de ligação covalente	Platinas (cisplatina, carboplatina, oxaliplatina)  Mostardas de nitrogênio (clorambucil, melfalano)  Oxazofosforinas (ciclofosfamida, ifosfamida)
Antimetabólitos	Análogos estruturais de metabólitos naturais envolvidos na síntese de DNA e RNA. Eles substituem um metabólito que normalmente é incorporado ao DNA ou RNA ou competem pelo sítio catalítico de uma enzima chave	Análogos da pirimidina (gencitabina, 5-fluorouracil, capecitabina)  Antifolatos (metotrexato, raltitrexed)
Antibióticos antitumorais	Intercala o DNA em sequências específicas, criando radicais livres que causam a quebra da fita. As antraciclina são produtos do fungo <i>Streptomyces</i> , também possuem mecanismo de ação das topoisomerasas I e II, necessárias para o	Antraciclina (doxorubicina, epirubicina)  Bleomicina  Mitoxantrona

	desenrolamento do DNA necessário para a síntese de DNA	
Inibidores da topoisomerase	As topoisomerasas são enzimas que controlam a estrutura 3D do DNA. Topoisomerase I e topoisomerase II são enzimas responsáveis pelo desenrolamento do DNA durante a replicação	Inibidores da topoisomerase I (irinotecano, topotecano)  Inibidores da topoisomerase II (etoposido)
Medicamentos de ligação à tubulina	Ligam-se à tubulina e previnem a formação do microtúbulo, que é importante durante a mitose, mas também para a forma celular, transporte intracelular e função axonal. Os taxóides evitam a desmontagem dos microtúbulos, inibindo assim a função normal	Alcaloides da vinca (vincristina, vinorelbina)  Taxanos (paclitaxel, docetaxel)

Fonte: Adaptado de DICKENS e AHMED (2018).

Atualmente, mais de 50 medicamentos estão licenciados para tratar doenças malignas. Os compostos à base de platina são amplamente utilizados no desenvolvimento de quimioterápicos para o tratamento de neoplasias, tendo a cisplatina como precursora. A cisplatina (CDDP, **Figura 3.1**) foi sintetizada por Peyrone em 1845, mas apenas em 1965 o químico americano Barnett Rosenberg, por acidente, descobriu seu potencial antiproliferativo (CZARNOMYSY et al., 2021). A CDDP é responsável pela cura de mais de 90% dos casos de câncer testicular e desempenha um papel crucial no tratamento de câncer de ovário, cabeça, pescoço, colo do útero, melanoma, linfomas, entre outros (DASARI, 2014).

A cisplatina causou uma revolução nas áreas da oncologia e da quimioterapia devido à sua ampla e versátil aplicação, tornando-se o principal medicamento para o tratamento

quimioterápico de tumores de testículo, ovário, entre outros. No entanto, é um composto que enfrenta alguns desafios, como baixa solubilidade em água e uma série de efeitos adversos, tais como cardiotoxicidade, nefrotoxicidade, ototoxicidade, hepatotoxicidade, neurotoxicidade e toxicidade gastrointestinal (CZARNOMYSY et al., 2021; MADHULAXMI et al., 2017). Isso levou ao desenvolvimento e avaliação de centenas de compostos de platina(II) como potenciais agentes quimioterápicos, embora apenas alguns tenham sido efetivamente aprovados para uso na terapia do câncer. Dentre esses, destacam-se dois importantes derivados aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*): a carboplatina (**Figura 3.2**) em 1989 e a oxaliplatina (**Figura 3.3**) em 2002.

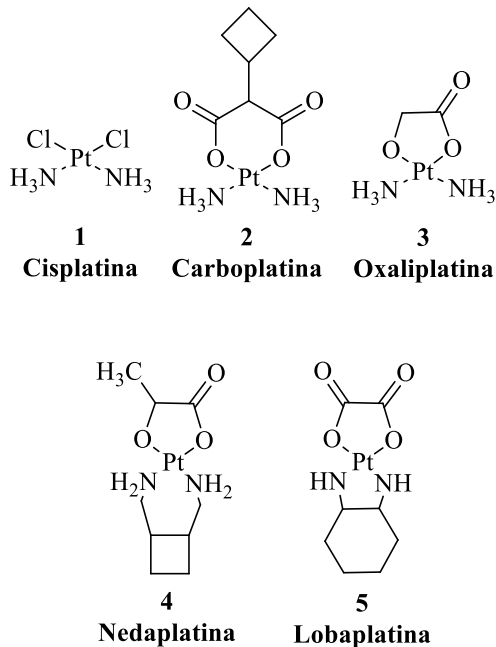
A carboplatina é um fármaco de segunda geração que se distingue da cisplatina pela presença de um ligante dicarboxilato bidentado em vez de ligantes cloridos lábeis. Essa alteração resultou em uma cinética de ativação do complexo mais lenta do que a da cisplatina, o que, por conseguinte, reduziu sua toxicidade, embora ainda produza os mesmos adutos no meio celular. A maior estabilidade da carboplatina resulta em um tempo prolongado para o fármaco atingir seu alvo, refletindo em uma meia-vida de 30 horas, consideravelmente mais longa que a da cisplatina. A carboplatina é principalmente empregada no tratamento do câncer de ovário, mas atualmente é utilizada também no tratamento de tumores cerebrais, câncer de cabeça e pescoço, câncer cervical, testicular, de mama, pulmão e bexiga (WANG; LIPPARD, 2005).

Já a oxaliplatina é um complexo de Pt(II) que incorpora um ligante bidentado (1,2-diaminociclohexano) ao invés de duas aminas. Em contraste com a cisplatina, a oxaliplatina não demonstra resistência cruzada e mostra atividade quando combinada com 5-fluorouracilo e leucovorina no tratamento do câncer colorretal, uma condição para a qual a cisplatina e a carboplatina não são clinicamente eficazes. Além disso, uma vantagem adicional da oxaliplatina é a ausência de associação com nefrotoxicidade e ototoxicidade (JOHNSTONE et al., 2016)

Outros fármacos de platina utilizados no tratamento do câncer incluem a nedaplatina e a lobaplatina, aprovadas para uso no Japão e China, respectivamente. A nedaplatina (**Figura 3.4**) possui os mesmos ligantes de amina que a cisplatina, no entanto, diferencia-se por apresentar um ligante bidentado, que forma um anel de cinco membros com o íon Pt(II). A nedaplatina gera espécies de platina reativas que se ligam a grupos nucleofílicos do DNA, resultando em apoptose e levando à morte celular. Por sua vez, a lobaplatina (**Figura 3.5**), um fármaco de terceira geração da cisplatina, demonstra atividade anticâncer contra vários tipos de

tumores, incluindo câncer avançado de cabeça e pescoço e câncer de pulmão, e também apresenta atividade em células de câncer de ovário resistentes à cisplatina (KE et al., 2017).

**Figura 3** – Estruturas de fármacos anticâncer de platina(II).



Fonte: Adaptado de CZARNOMYSY et al. (2021).

Mesmo com o avanço da ciência na descoberta de novos fármacos, os metalofármacos atualmente usados ainda apresentam limitações. Desta forma, a busca por novos agentes antitumorais continua sendo necessária. Neste sentido, outros íons metálicos, como por exemplo, o Pd(II), se mostra interessante especialmente devido à semelhança com Pt(II).

### 1.3. Paládio

O paládio(II) desperta grande interesse devido à sua química de coordenação, que é similar à da platina(II). Ambos os íons metálicos no estado de oxidação +II possuem configuração eletrônica ( $d^8$ ), uma relação carga-raio semelhante e adotam geometria quadrada. São classificados como metais macios, embora não se restrinjam apenas a ligar-se com bases macias como fósforo e enxofre, sendo capazes também de formar ligações com nitrogênio e oxigênio (SOUSA, 2016).

Apesar da inquestionável similaridade entre o paládio e a platina, os compostos à base de paládio(II) têm uma tendência a reagir aproximadamente  $10^5$  vezes mais rapidamente do que seus análogos de platina(II). Isso os torna consideravelmente mais reativos, dificultando a sua



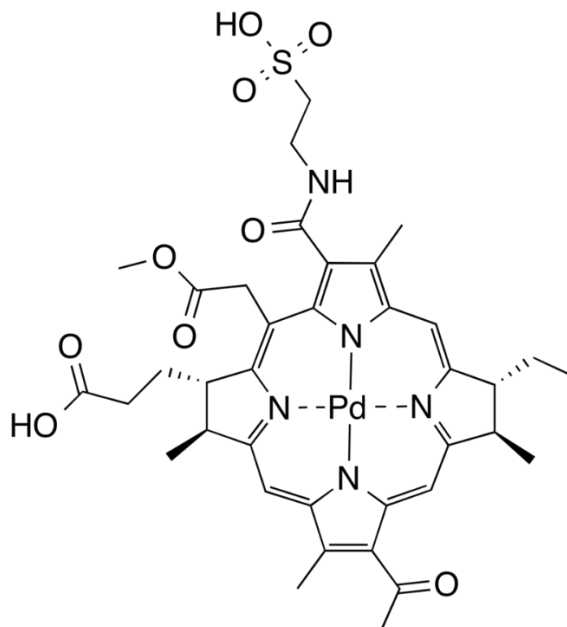
capacidade de atingir o alvo farmacológico. Portanto, é necessário estabilizar os complexos de paládio por meio dos ligantes, os quais devem preservar a integridade estrutural do composto por tempo suficiente para que ele alcance o alvo farmacológico (CZARNOMYSY et al., 2021).

Esses complexos de paládio(II) têm sido objeto de investigação há décadas e já encontraram aplicações em diversas áreas, incluindo catálise homogênea, química supramolecular, ciência de materiais e medicina, onde são empregados como agentes antitumorais (DE ALMEIDA et al., 2005; CZARNOMYSY et al., 2021).

Além disso, estudos indicam que complexos de paládio(II) que possuem atividade citotóxica a certos tumores podem apresentar mecanismos de ação diferentes do da cisplatina. Desta forma, o alvo molecular desses complexos não são o DNA, na literatura um alvo desses complexos de paládio(II) é a topoisomerase (OLIVEIRA et al., 2019).

Atualmente, um complexo de paládio(II), TOOKAD® (**FIGURA 4**), teve seu uso aprovado para uso clínico no tratamento de câncer de próstata em estágio inicial, sendo um medicamento utilizado para o tratamento focal, por meio da terapia fotodinâmica. O TOOKAD® é um agente fotossensibilizante, que em contato com luz irradiada e oxigênio, gera a formação de espécies reativas de oxigênio, causando a diminuição da taxa de oxigênio no tecido afetado e causando a necrose local (WEERSINK et al., 2005).

**Figura 4** – Estrutura química do TOOKAD®.



Fonte: Dados da pesquisa.

Recentemente, as pesquisas têm se concentrado na síntese de complexos com ligantes que exibem atividades biológicas específicas. A natureza dos ligantes e do metal de

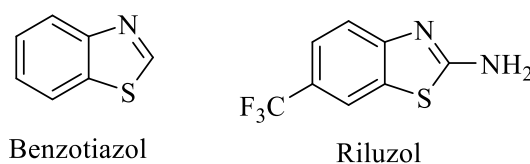
coordenação é fundamental para determinar a atividade biológica de um complexo. Portanto, a escolha do ligante é crucial, já que complexos de paládio(II) dependem desses ligantes para se estabilizarem e alcançarem seu alvo molecular (OLIVEIRA et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2020).

Nesse contexto, o uso do benzotiazol como ligante é atraente, pois pertence a uma classe de ligantes com diversas propriedades biológicas, incluindo atividades antibacteriana, antifúngica e antitumoral. Além disso, pesquisas indicam que a modificação estrutural dos ligantes, ao adicionar diferentes grupos, pode potencializar as atividades biológicas (AL-JANABI et al., 2020).

#### 1.4. Ligantes de interesse

O benzotiazol (BTA, **Figura 5**), presente em compostos terrestres e marinhos, é uma molécula heterocíclica aromática que contém átomos de enxofre e nitrogênio ricos em elétrons. Esta classe de ligantes é utilizada como agente farmacológico devido à sua ampla gama de atividades biológicas, incluindo propriedades imunomoduladoras, imunossupressoras, antitumorais e antivirais. O esqueleto do benzotiazol serve como um modelo crucial para diversos compostos biologicamente ativos (KHAN et al., 2011). Sua estrutura básica é formada pela fusão do anel tiazol com um anel benzênico. O perfil farmacológico do Riluzol (**Figura 5**), utilizado no tratamento da esclerose lateral amiotrófica, tem despertado a atenção de químicos medicinais para o benzotiazol biologicamente ativo (IRFAN et al., 2020; KHAN et al., 2011).

**Figura 5** – Estruturas químicas do benzotiazol e do Riluzol.

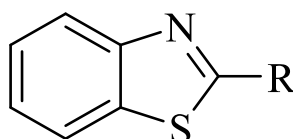


Fonte: Dados da pesquisa.

O benzotiazol e seus derivados são reconhecidos por sua potente ação como agentes antitumorais, antagonistas da calmodulina (CaM), bloqueadores de neurotransmissores e agentes neuroprotetores. Modificações nos derivados do benzotiazol, incorporando grupos funcionais adicionais, possibilita aprimorar o potencial biológico desses compostos. Os compostos do tipo benzotiazol também têm recebido atenção significativa no desenvolvimento de medicamentos anticâncer (AL-JANABI et al., 2020; KHAN et al., 2011).

O benzotiazol tem sido investigado para amplificar os efeitos doador-aceitador nos cromóforos. A estrutura facilmente modificável e sintetizável do 2R-benzotiazol (**Figura 6**) tem servido como base para o desenvolvimento de uma variedade de novos agentes antitumorais, apresentando mecanismos de ação distintos, ao longo dos últimos anos. Pesquisas da última década sobre o potencial anticancerígeno dos derivados de BTA contribuirá significativamente na descoberta e no desenvolvimento de medicamentos para o tratamento de doenças cancerígenas letais (IRFAN et al., 2020; KHAN et al., 2011).

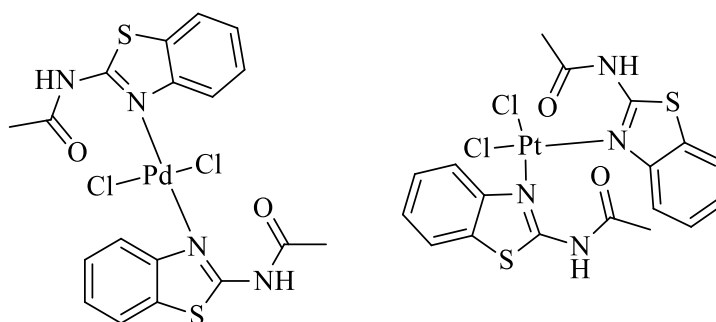
**Figura 6** – Estrutura química genérica do 2R-benzotiazol.



Fonte: Dados da pesquisa.

Al-Janabi e colaboradores notaram ao sintetizarem complexos de Pd(II) e Pt(II) contendo a estrutura 2-acetilaminobenzotiazol (BZTA ou *N*-(benzotiazol-2-il)acetamida) (**Figura 7**) e outros derivados, que esses compostos possuem atividade anticancerígena e que os complexos de paládio(II) tiveram uma atividade maior que seus análogos de platina(II). Também reportaram que a simples mudança do substituinte no anel aromático pode levar a alterações significativas na citotoxicidade.

**Figura 7** – Estruturas químicas de complexos contendo 2-acetilaminobenzotiazol reportados na literatura.



Fonte: Adaptado de AL-JANABI et al. (2020)

O outro ligante que irá compor os compostos estudados neste trabalho é a trifenilfosfina. As fosfinas, de forma geral, são uma classe de ligantes neutro bastante utilizadas na coordenação devido a formação de complexos metálicos com estabilidade adicional. Por possuírem um par de elétrons livre que são capazes de formar ligações  $\sigma$  e orbitais híbridos, do

tipo  $3p\sigma^*d\pi$ , vazios capazes de receber elétrons são ligantes com caráter  $\sigma$ -doador e  $\pi$ -receptor (SCHIER, SCHMIDBAUR, 2011). Além disso, vários estudos mostram que complexos contendo ligantes fosfínicos possuem uma atividade biológica maior que desses ligantes livres e que as fosfinas são parcialmente responsáveis pela atividade citotóxica dos complexos (QUEIROZ et al., 1996; RODRÍGUEZ-BÁRZANO et al., 2015).

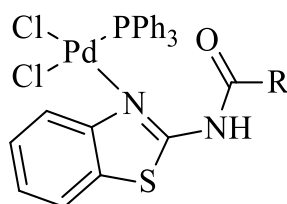
## 2. JUSTIFICATIVA

Embora a cisplatina seja uma excelente opção para o tratamento de alguns tumores, esta possui alta toxicidade e baixa seletividade e, desta forma, fármacos mais seletivos tornariam o tratamento menos agressivo ao paciente. Com isso, há inúmeras pesquisas voltadas para o desenvolvimento de fármacos para um tratamento mais eficaz. Portanto, é de grande importância a busca de novas drogas mais seletivas e com menor toxicidade, neste contexto, a Química Bioinorgânica é uma das áreas que desenvolve possíveis soluções.

Com base nisso, compostos com um centro metálico diferente se mostram uma alternativa interessante. À utilização do paládio(II), mostra-se promissor por apresentar características similares a platina(II) e atividade biológica *in vitro* como reportado anteriormente. Porém, complexos de paládio apresentam grande labilidade impossibilitando de atingir o alvo biológico, desta forma é necessário escolher ligantes que consigam estabilizar o metal para que alcancem as células tumorais. Com isso, foi escolhido a trifenilfosfina para fornecer uma maior estabilidade dos complexos.

Além disso, ligantes derivados de benzotiazol são interessantes pois possuem atividades biológicas de amplo espectro como anticancerígenas, antioxidantes, anti-inflamatórias, entre outros, podendo ter um aumento da atividade antitumoral com a complexação, além de fornecer novos mecanismos de ação, dificultando o desenvolvimento de resistência celular. Desta forma, foi escolhido o *N*-(benzotiazol-2-il)acetamida, que, como mencionado, possui estudos com a complexação. Além disso, foi utilizado também o *N*-(benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida e o *N*-(benzotiazol-2-il)butiramida como ligantes para a síntese dos complexos de paládio (II) deste trabalho. Com isso neste trabalho, foram sintetizados e caracterizados três complexos inéditos de paládio(II) com potencial de atividade antitumoral (**Figura 8**).

**Figura 8** – Estrutura química genérica dos complexos sintetizados.



R = Metil ( $L^1$ )

R = Ciclopropil ( $L^2$ )

R = Propil ( $L^3$ )

Fonte: Dados da pesquisa.

### 3. OBJETIVOS

Este projeto teve como objetivo a síntese e caracterização de novos complexos de Pd(II) com ligantes derivados de benzotiazol e trifenilfosfina para posterior avaliação como agentes antitumorais.

#### 3.1. Objetivos específicos

- Sintetizar três complexos de paládio(II) nomeados  $[PdCl_2(L)(PPh_3)]$ , onde L é *N*-(benzotiazol-2-il)acetamida ( $L^1$ ), *N*-(benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida ( $L^2$ ) e *N*-(benzotiazol-2-il)butiramida ( $L^3$ );
- Realizar a caracterização dos complexos através de análise elementar, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1H$ , de  $^{13}C$  e de  $^{31}P \{^1H\}$  e difração de raios X em monocristal;
- Avaliar a estabilidade dos complexos em solução;
- Avaliar a atividade antitumoral *in vitro* (IC<sub>50</sub>) dos complexos frente às linhagens de células tumorais.

### 4. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 4.1. Materiais

Neste estudo, os solventes e reagentes e a trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) foram utilizados sem tratamento prévio e obtidos de forma comercial. O *cis*-diclorido bis(acetonitrila)paládio(II)

(*cis*-[PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>]), foi preparado seguindo um procedimento já descrito na literatura (INKPEN et al.,2013).

## **4.2. Instrumentos**

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

### **4.2.1. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho**

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

### **4.2.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear**

Os espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} foram obtidos em um espectrômetro Bruker modelo Ascend 400 (400 MHz) do Laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ-UFU). As amostras foram dissolvidas em solventes deuterados (CDCl<sub>3</sub> e DMSO-*d*<sub>6</sub>) (Aldrich) e os picos residuais do solvente foram utilizados como padrões internos.

### **4.2.3. Teste de estabilidade**

As medidas foram realizadas em um condutivímetro digital TEC-4MP em colaboração com o Prof. Dr. Celso Rezende. A amostra foi dissolvido em DMSO e foram realizadas medidas logo após a preparação, em 24 h e 48 h.

### **4.2.4. Análise elementar**

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

#### 4.2.5. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas obtido no modo Agilent Infinity 1260 acoplado a um espectrômetro Q-TOF da Agilent® modelo 6520 B foram realizados no Laboratório de Nanobiotecnologia da Universidade Federal de Uberlândia (IBTC-UFU). A coluna de HPLC foi uma Agilent modelo Poroshell, 100 × 3 mm, com tamanho de poro de 2,7 µm. A fase móvel consistia em (A) água desionizada 0,1% de ácido fórmico e (B) metanol. O seguinte gradiente de solvente foi de 10% de B (0 min), 98% de B (0–10 min) e 100% de B (10–17 min). Os parâmetros de ionização foram pressão do nebulizador de 20 psi, gás de secagem com vazão de 8 L/min, temperatura de 220 °C e tensão capilar de 4,5 kV.

#### 4.2.6. Difração de raios X

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

#### 4.2.7. Ensaio de viabilidade celular

Ensaio citotóxicos dos três complexos frente células A2780 de carcinoma do ovário humano foram realizados na Universidade de Birmingham em colaboração com a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Isolda Romero Canelon através do uso do reagente MTT [3-(4,5-dimetiltiozol2- brometo de il)-2,5-difeniltetrazólio] (MTT). As células foram obtidas da *European Collection of Cell Cultures* (ECACC). A linhagem celular foi cultivada em meio de *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI-1640) suplementado com 10% de soro fetal de vitelo, 1% de glutamina 2 mM e penicilina / estreptomicina a 1%. Elas foram cultivadas como monocamadas aderentes a 310 K

numa atmosfera umidificada com CO<sub>2</sub> a 5% e passadas a aproximadamente 70-80% de confluência.

A emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES) foi utilizada para quantificar o metal contido nas amostras celulares foram realizadas em um PerkinElmer Optima 5300 DV. A água (18,2 MΩ·cm) utilizada para análise foi duplamente desionizada (DDW) utilizando um sistema de purificação de água Millipore Milli-Q e um deionizador de água USF Elga UHQ. O ácido nítrico ultra-puro (72% v v<sup>-1</sup>) foi destilado antes da utilização. Os padrões de ICP para platina (1001 ± 2 µg mL<sup>-1</sup>, Fluka) e paládio (1015 µg mL<sup>-1</sup>, Aldrich) foram diluídos com HNO<sub>3</sub> em DDW a 3,6% v v<sup>-1</sup> para preparar novos calibradores a concentrações de 50-700 ppb, com adição padrão de cloreto de sódio (TraceSELECT) para corresponder ao teor de sal contido nas amostras.

## 5. METODOLOGIA

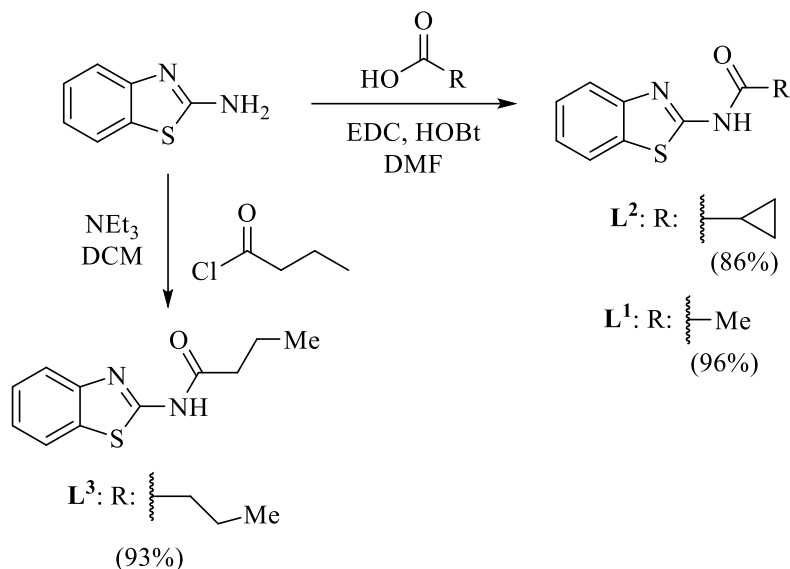
### 5.1. Síntese dos ligantes L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> e L<sup>3</sup>

Os ligantes foram realizados em colaboração com o Prof. Dr. Celso e seus alunos. Para a síntese dos ligantes L<sup>1</sup> e L<sup>2</sup>, foi utilizado o ácido carboxílico correspondente, no caso do L<sup>1</sup> foi o ácido acético e no L<sup>2</sup> o ácido ciclopropano carboxílico. Esse ácido carboxílico (3 eq.) junto com dicloroetano (EDC; 3 eq.) e Hidroxibenzotiazol (HOBt; 0,1 eq.) foi solubilizado em dimetilformamida (DMF; 0,2 M), em seguida foi adicionado a 2-aminobenzotiazol (1 eq.). A reação foi agitada a 100 °C até sua conclusão, depois disto a reação foi encerrada com água e o precipitado resultante foi filtrado e seco à vácuo.

Já para o ligante L<sup>3</sup>, a síntese ocorreu com a adição de trietilamina (Et<sub>3</sub>N; 2 eq.) e 2-aminobenzotiazol (1 eq.) em uma solução de cloreto de butiril (1 eq.) em diclorometano (DCM; 0,3 M). A solução foi agitada a temperatura ambiente sob atmosfera de argônio durante 192 horas, até a conclusão. A mistura da reação foi diluída em diclorometano (DCM; 15 mL) e subsequentemente lavada com água (15 mL) e hidróxido de sódio (NaOH; 2M, 15 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash hexano/acetato de etila (Hex/EtOAc (6:4)) para produzir o composto desejado.



**Esquema 1 – Síntese dos ligantes.**



Fonte: Dados da pesquisa.

**L<sup>1</sup>:** cor: laranja. Rendimento: 96%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,88 (s; 1H); 7,85 (d; J = 7,9 Hz; 1H); 7,77 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 7,46 (t; J = 7,7 Hz; 1H); 7,34 (t; J = 7,6 Hz; 1H); 2,29 (s; 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,9; 160,1; 147,6; 131,9; 126,4; 124,1; 121,7; 120,3; 23,5.

**L<sup>2</sup>:** cor: branco. Rendimento: 86%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,06 (s; 1H); 7,84 (ddd; J = 7,9; 1,2; 0,6 Hz; 1H); 7,78 (ddd; J = 8,1; 1,1; 0,6 Hz; 1H); 7,44 (td; J = 8,3; 7,3; 1,3 Hz; 1H); 7,35 – 7,29 (m; 1H); 1,73 (m; J = 7,8; 4,5 Hz; 1H); 1,26 (m; J = 4,4; 3,0 Hz; 2H); 0,98 (m; J = 7,8; 3,2 Hz; 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,8; 160,0; 147,8; 132,0; 126,3; 123,9; 121,7; 120,2; 15,2; 9,5.

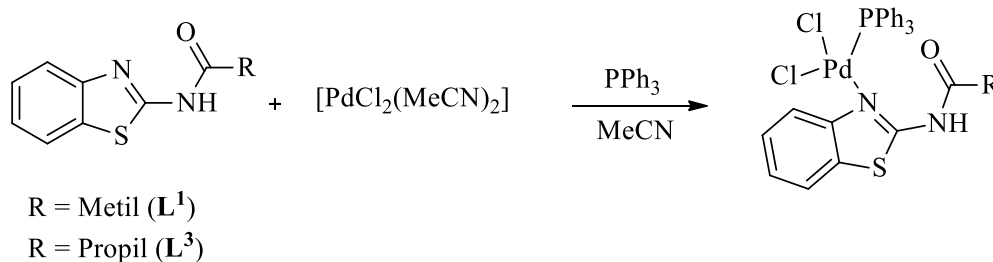
**L<sup>3</sup>:** cor: laranja. Rendimento: 93%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,84 (s; 1H); 7,85 (dd; J = 7,9; 1,2 Hz; 1H); 7,77 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 7,45 (ddd; J = 8,3; 7,3; 1,2 Hz; 1H); 7,37 – 7,30 (m; 1H); 2,46 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 1,76 (h; J = 7,4 Hz; 3H); 0,95 (t; J = 7,4 Hz; 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,6; 159,3; 147,9; 132,0; 126,3; 124,0; 121,6; 120,5; 38,4; 18,5; 13,6.

**5.2. Síntese dos complexos [PdCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)(PPh<sub>3</sub>)], [PdCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)(PPh<sub>3</sub>)] e [PdCl<sub>2</sub>(L<sup>3</sup>)(PPh<sub>3</sub>)]**

Para a síntese dos complexos **1** e **3** (**Esquema 2**), foi utilizado um equivalente dos ligantes (0,15mmol) dissolvidos em acetonitrila (4 mL) que foram adicionados em um balão contendo quantidade equimolar do precursor metálico *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>] dissolvido em acetonitrila (4,5 mL). A solução foi deixada sob agitação constante por 24 h a temperatura ambiente. Após esse tempo, um equivalente de trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) sólida, foi adicionado à solução, que ficou em um sistema de refluxo por 30 min e depois sob agitação por mais 24 h. Os complexos precipitaram durante a reação e os produtos foram filtrados e lavados com metanol e hexano. O sólido amarelo resultante do complexo **3** foi recristalizado em uma mistura de diclorometano e metanol na proporção 1:1.

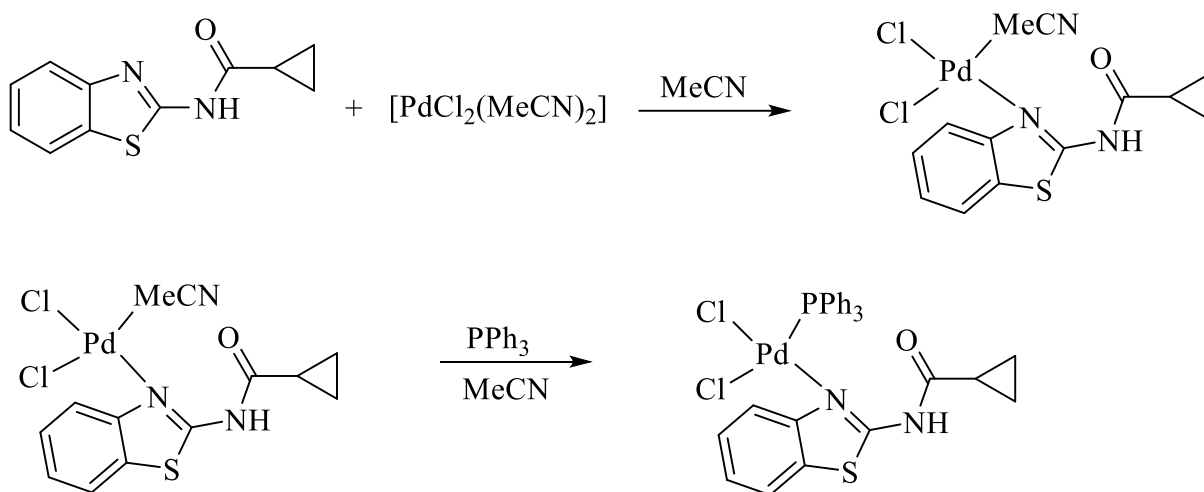
Para a síntese dos complexos **2** (**Esquema 3**) um método diferente foi aplicado. Um equivalente do ligante (0,15 mmol) dissolvido em acetonitrila (5 mL) foi adicionado à um balão contendo a quantidade equimolar do precursor metálico *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>] dissolvido em acetonitrila (4,5 mL). A solução foi deixada sob refluxo por 9h e em seguida por 24h sob agitação. O intermediário de coloração amarelo obtido, codificado neste documento como [PdCl<sub>2</sub>(MeCN)(L<sup>2</sup>)], foi posteriormente filtrado e lavado com metanol quente, hexano e seco sob vácuo. Em seguida, um equivalente de trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) dissolvido em acetonitrila (2 mL) foi adicionado em um balão contendo o sólido resultante dissolvido em acetonitrila (5 mL). A solução foi deixada em agitação por 24h em temperatura ambiente e o sólido final foi filtrado e lavado com metanol quente e hexano.

**Esquema 2** – Síntese dos complexos **1** e **3** de Pd(II).



Fonte: Dados da pesquisa.

Esquema 3 - Síntese do complexo 2 de Pd(II).



Fonte: Dados da pesquisa.

**$[\text{PdCl}_2(\text{L}^1)(\text{PPh}_3)]$  (1):** cor: amarela. Rendimento: 61,6%.  $\text{IV}(\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1})$ : 3094  $\nu(\text{N-H})$ ; 1702  $\nu(\text{C=O})$ ; 1535  $\nu(\text{C=N})$ ; 1095  $\nu(\text{P-C})$ ; 332, 284  $\nu(\text{Pd-Cl})$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,33 (s; 1H – NH); 7,96 (d;  $J = 7,9$  Hz; 1H); 7,59 (m; 17H); 7,31 (d;  $J = 8,4$  Hz; 1H); 2,20 (s; 3H –  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  169,4 (C); 157,9 (C); 148,4 (C); 134,3 (C); 131,7 (C); 131,2 (CH); 129,0 (CH); 128,3 (CH); 126,0 (CH); 123,4 (CH); 121,6 (CH); 120,4 (CH); 22,7 ( $\text{CH}_3$ ).

**$[\text{PdCl}_2(\text{L}^2)(\text{PPh}_3)]$  (2):** cor: amarela. Rendimento: 57,2%. Análise elementar calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OPPdS}$  ( $657,89 \text{ g mol}^{-1}$ ): C, 52,94; H, 3,83; N, 4,26; S, 4,87%. Encontrado: C, 51,08; H, 3,68; N, 3,17; S, 4,86%.  $\text{IV}(\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1})$ : 2938  $\nu(\text{N-H})$ ; 1700  $\nu(\text{C=O})$ ; 1536  $\nu(\text{C=N})$ ; 1097  $\nu(\text{P-C})$ ; 361, 205  $\nu(\text{Pd-Cl})$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,61 (s; 1H – NH); 7,94 (d;  $J = 7,9$  Hz; 1H); 7,66 (m; 7H); 7,52 (m; 11H); 7,30 (m; 1H); 2,04 (d;  $J = 19,6$  Hz; 1H); 0,96 (dd;  $J = 8,3, 2,7$  Hz; 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  172,8 (C); 157,9 (C); 134,3 (C); 133,9 (C); 131,2 (C); 129,1 (CH); 128,6 (CH); 128,3 (CH); 126,0 (CH); 123,4 (CH); 121,6 (CH); 120,4 (CH); 13,8 (CH); 8,6 ( $\text{CH}_2$ ).

**$[\text{PdCl}_2(\text{L}^3)(\text{PPh}_3)]$  (3):** cor: amarela. Rendimento: 63,9%. Análise elementar calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OPPdS}$  ( $659,90 \text{ g mol}^{-1}$ ): C, 52,64; H, 4,10; N, 4,38; S, 5,02%. Encontrado: C, 52,85; H, 4,13; N, 2,58; S, 5,35%.  $\text{IV}(\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1})$ : 2959  $\nu(\text{N-H})$ ; 1697  $\nu(\text{C=O})$ ; 1532  $\nu(\text{C=N})$ ; 1095  $\nu(\text{P-C})$ ; 337, 274  $\nu(\text{Pd-Cl})$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,29 (s; 1H – NH); 7,95 (d;  $J = 7,6$  Hz; 1H); 7,74 (s; 1H); 7,66 (m; 6H); 7,48 (m; 10H); 7,30 (m; 1H); 2,47 (d;  $J = 7,4$  Hz;

1H); 2,07 (s; 1H); 1,65 (h;  $J = 7,4$  Hz; 2H) 0,92 (t;  $J = 7,4$  Hz; 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  172,1 (C); 134,3 (C); 134,2 (C); 131,2 (C); 129,1 (C), 128,5 (CH); 128,3 (CH); 128,2 (CH); 126,0 (CH); 123,4 (CH); 121,6 (CH); 120,4 (CH); 37,0 (CH<sub>2</sub>); 18,0 (CH<sub>2</sub>); 13,4 (CH<sub>3</sub>).

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1. Sínteses

Os ligantes utilizados neste trabalho foram sintetizados pelo aluno Danilo N. Farago da Universidade Federal de Uberlândia orientado pelo Prof. Dr. Celso de Oliveira Rezende Junior.

Os complexos de paládio(II) foram obtidos a partir de reações do precursor *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>] com os ligantes L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> e L<sup>3</sup> e com PPh<sub>3</sub>, em MeCN, obtendo os complexos **1**, **2** e **3** com rendimentos satisfatórios. O complexo **2** foi sintetizado de outra maneira com o intuito de se obter maior pureza do produto final.

Os complexos foram caracterizados por análise elementar, FTIR,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{31}\text{P}$  RMN, espectrometria de massas e difração de raios X de monocristal, confirmando as estruturas propostas. Os precipitados obtidos são estáveis ao ar e a luz e solúveis em CHCl<sub>3</sub>, DMSO e pouco solúveis em metanol e etanol. Para a obtenção de complexo com maior pureza, o complexo **3** foi recristalizado devido a constatação, pela técnica de RMN, de produto secundário. A **Tabela 2** apresenta o rendimento de cada reação e algumas propriedades dos compostos preparados neste trabalho.

**Tabela 2** – Rendimentos das reações dos complexos **1** - **3** e características.

Complexos	Fórmula empírica	Massa molar	Cor	Rendimento
<b>1</b>	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> OPPdS	631,85 g mol <sup>-1</sup>	Amarelo	61,6%
<b>2</b>	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> OPPdS	657,89 g mol <sup>-1</sup>	Amarelo	57,2%
<b>3</b>	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> OPPdS	659,90 g mol <sup>-1</sup>	Amarelo	63,9%

Fonte: Dados da pesquisa.

### 6.2. Análise elementar

A pureza dos compostos **2** e **3** foi avaliada baseando-se nas porcentagens de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre calculados e obtidos. Os resultados são mostrados na **Tabela 3**.

**Tabela 3** – Dados da análise elementar dos complexos [PdCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)(PPh<sub>3</sub>)] e [PdCl<sub>2</sub>(L<sup>3</sup>)(PPh<sub>3</sub>)].

Complexos	Fórmula Molecular	Percentuais	Percentuais
		Esperados (C, H, N, S)	Encontrados (C, H, N, S)
2	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> OPPdS	C: 52,94%; H: 3,83%; N: 4,26%; S: 4,87%	C: 51,08%; H: 3,68%; N: 3,17%; S: 4,86%
		C: 52,64%; H: 4,10%; N: 4,38%; S: 5,02%	C: 52,85%; H: 4,13%; N: 2,58%; S: 5,35%

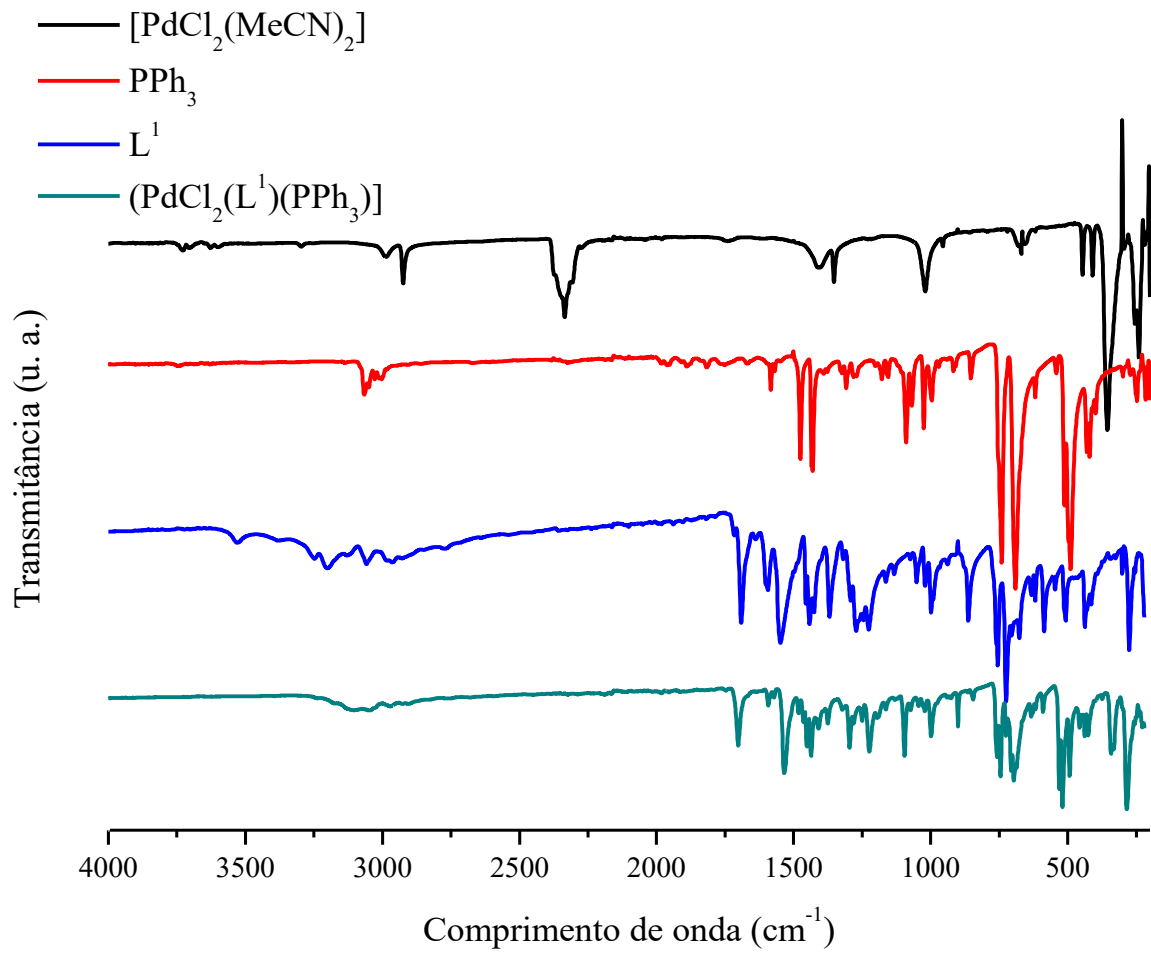
Fonte: Dados da pesquisa.

Observa-se que os valores obtidos tiveram uma discrepância comparados aos valores esperados, porém com o uso das outras técnicas de caracterização foi possível caracterizar os compostos sintetizados. Dessa forma, é necessário realizar novamente a Análise Elementar.

### 6.3. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

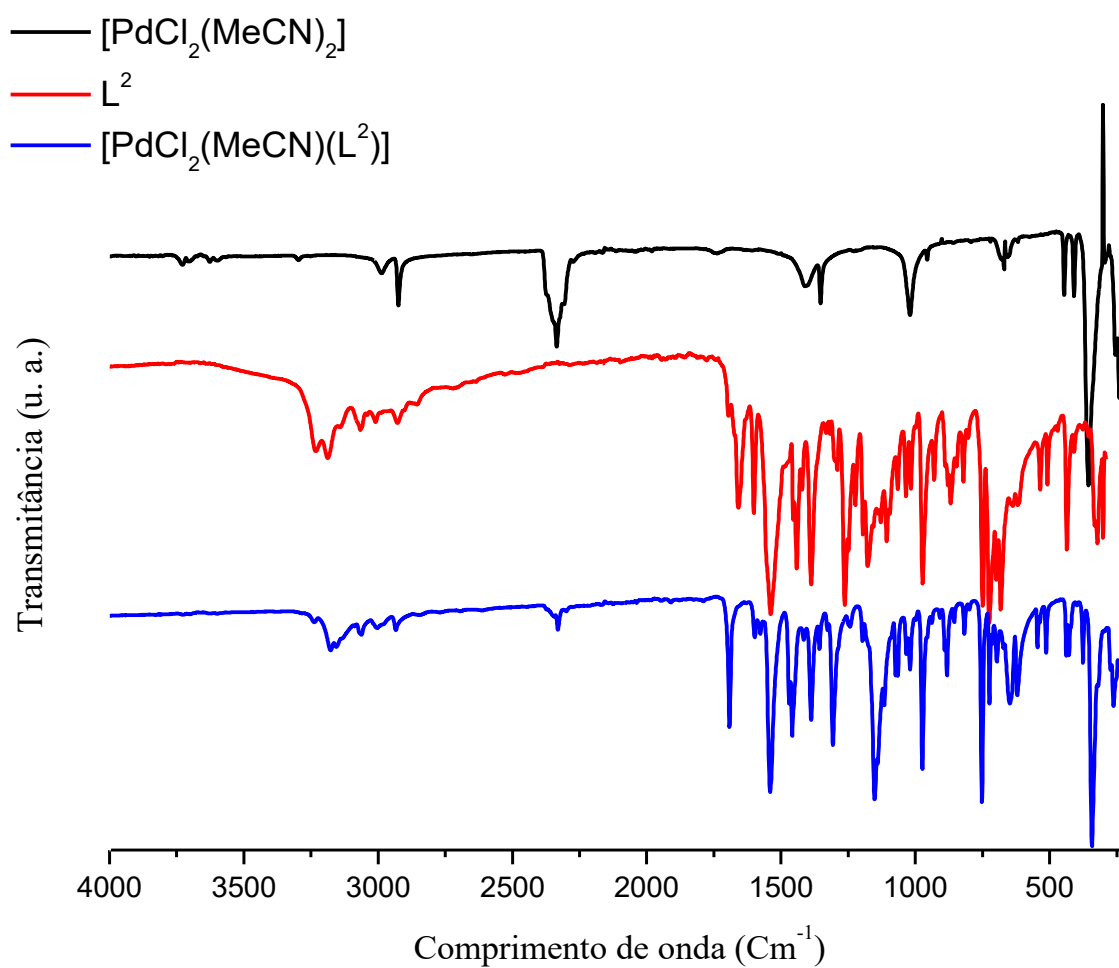
A espectroscopia de absorção na região do infravermelho foi realizada com o intuito de verificar se as bandas vibracionais obtidas nos espectros estão condizentes com estruturas propostas para os complexos obtidos. A **Tabela 4** apresenta as principais atribuições para os complexos e na **Figura 9, 11 e 12** mostram os espectros de IV dos ligantes e dos complexos correspondentes e na **Figura 10** o espectro do intermediário sintetizado do complexo **2** é apresentado.

**Figura 9** – Espectros de absorção na região do IV entre  $4000\text{-}200\text{ cm}^{-1}$  do ligante livre 1 e respectivo complexo.



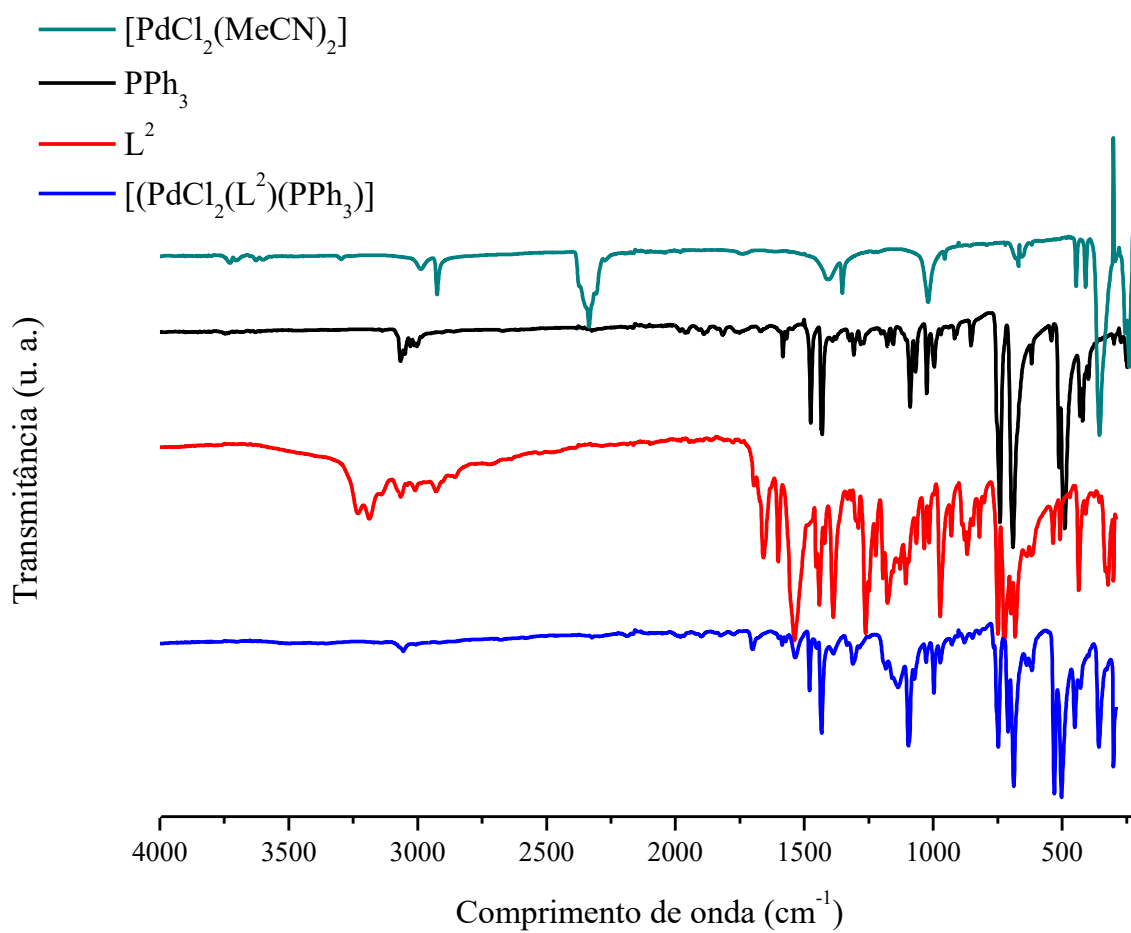
Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 10** - Espectros de absorção na região do IV entre  $4000\text{-}200\text{ cm}^{-1}$  do intermediário do complexo **2**,  $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})(\text{L}^2)]$ .



Fonte: Dados da pesquisa.

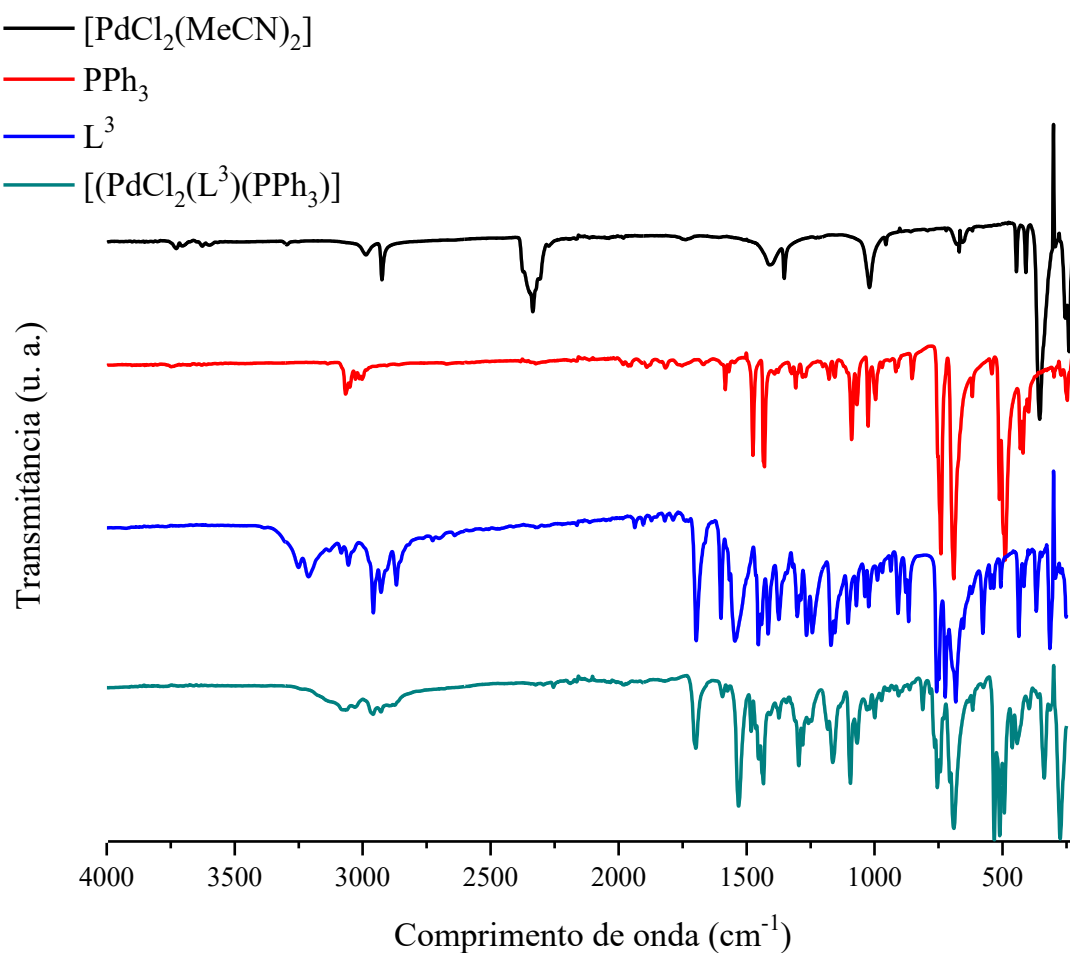
**Figura 11** – Espectros de absorção na região do IV entre 4000-200  $\text{cm}^{-1}$  do ligante livre 2 e respectivo complexo.



Fonte: Dados da pesquisa.



**Figura 12** – Espectros de absorção na região do IV entre 4000-200  $\text{cm}^{-1}$  do ligante livre 3 e respectivo complexo.



Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 4** – Principais bandas dos espectros de absorção na região do infravermelho dos ligante livres e respectivos complexos.

Atribuição <sup>a</sup> (Intensidade) <sup>b</sup>	Banda ( $\text{cm}^{-1}$ )						
	L <sup>1</sup>	L <sup>2</sup>	L <sup>3</sup>	1	Intermediário complexo 2	2	3
$\nu(\text{Pd-Cl})_{(f)}$	-	-	-	284 e 332	262 e 342	205 e 361	274 e 337
$\nu(\text{C=N})_{(m)}$	1549	1539	1538	1535	1541	1536	1532
$\nu(\text{C=O})_{(F)}$	1691	1660	1695	1702	1692	1700	1697
$\nu(\text{N-H})_{(m)}$	3059	2925	2960	3094	3177	2938	2959
$\nu(\text{P-C})_{(m)}$	-	-	-	1095	-	1097	1095

$\nu(\text{C}\equiv\text{N})_{(\text{m})}$	-	-	-	-	2330	-	-
--	---	---	---	---	------	---	---

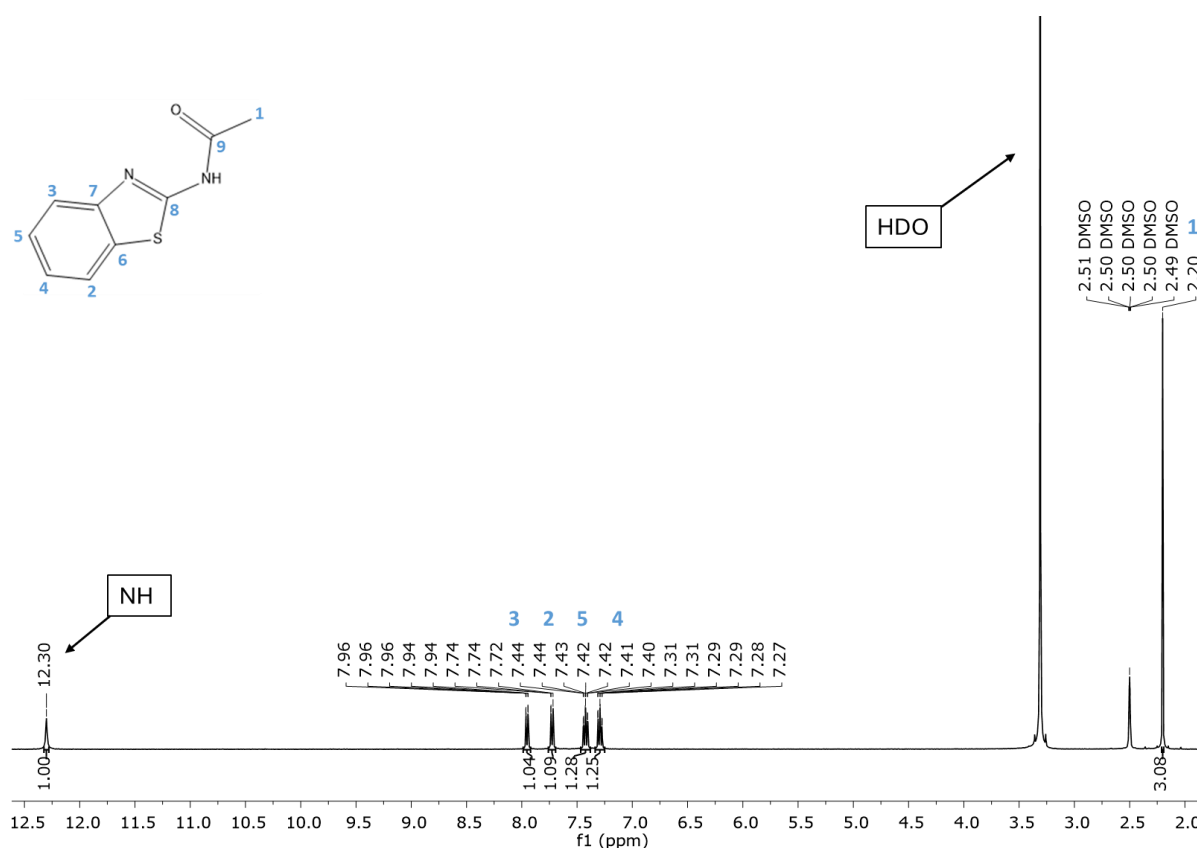
<sup>a</sup>  $\nu$  designa vibração de estiramento; <sup>b</sup> **F**:forte, **m**:média, **f**:fraca. Fonte: Dados da pesquisa.

Nos espectros de IV dos complexos e do intermediário do complexo **2**, como apresentado na **Tabela 4** e nas **Figuras 9, 10, 11 e 12**, observa-se duas bandas em regiões de menor comprimento de onda, que corresponde ao estiramento  $\nu(\text{Pd-Cl})$ . No complexo **1** essas bandas foram observadas em 284 e 332  $\text{cm}^{-1}$ , no intermediário em 262 e 342  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto no complexo **2** em 205 e 361  $\text{cm}^{-1}$  e no complexo **3** em 274 e 337  $\text{cm}^{-1}$ . A presença de duas bandas  $\nu(\text{Pd-Cl})$ , indica que a estrutura dos complexos são *cis* em relação aos cloros conforme a estrutura proposta. Os estiramentos  $\nu(\text{C}=\text{N})$  sofrem um deslocamento para menores números de onda após a coordenação, sendo observados em 1535, 1536 e 1532  $\text{cm}^{-1}$  e o estiramento  $\nu(\text{P-C})$  aparece em 1095, 1097 e 1095  $\text{cm}^{-1}$  nos complexos **1, 2 e 3** respectivamente. No intermediário do complexo **2** observa-se uma banda em 2330  $\text{cm}^{-1}$ , que é característico do estiramento  $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ , indicando a presença de uma acetonitrila na esfera de coordenação. A partir dos espectros foi possível constatar que as sínteses foram eficazes, pois observa-se bandas características aos grupos funcionais presentes nas estruturas propostas.

#### 6.4. Ressonância Magnética Nuclear

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **L<sup>1</sup>** (**Figura 13**) foi realizada em DMSO-  $d_6$  e está de acordo com a estrutura proposta. Na região mais blindada, observa-se um sinal referente ao grupamento metil em 2,20 ppm referente à três hidrogênios alifáticos. Os sinais presentes na região desblindada do espectro estão relacionados aos hidrogênios aromáticos. O total da integração para os hidrogênios aromáticos é coerente com a presença de 4 hidrogênios. É observado ainda um simpleto em 12,30 ppm com integração 1, que corresponde ao grupo NH.

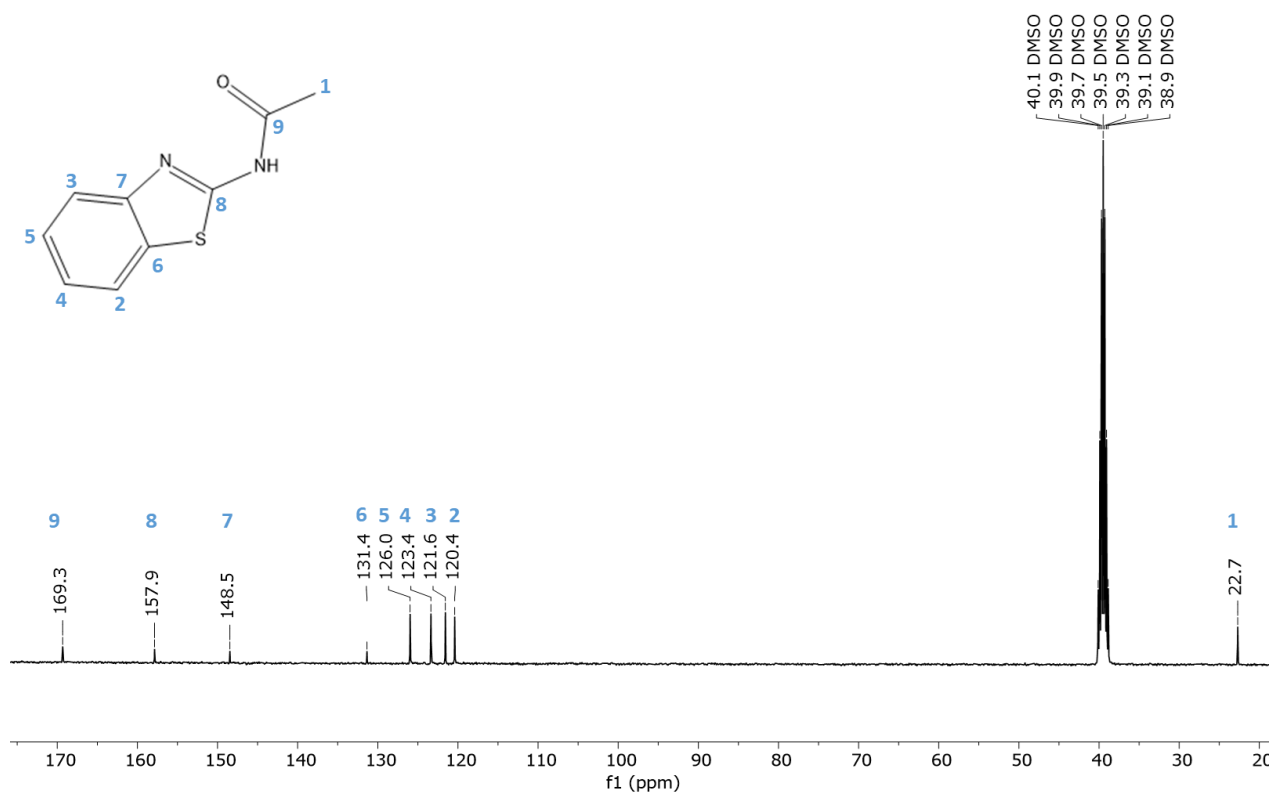
**Figura 13** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante  $\text{L}^1$  em  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$ , ppm).



Fonte: Dados da pesquisa.

Além disso, foi realizado o RMN de  $^{13}\text{C}$  para o ligante  $\text{L}^1$  (**Figura 14**). Esse espectro foi obtido em  $\text{DMSO-}d_6$ . Na região de campo baixo, devido a presença dos elementos mais eletronegativos perto dos carbonos, foram identificados os carbonos 9, 8, 7 e 6. Sendo o carbono numerado 9, ligado a carbonila da amida, está com o deslocamento químico em 169,33 ppm, enquanto o carbono 8, que está entre o enxofre e o nitrogênio do grupo do tiazol, apresentou deslocamento em 157,9 ppm. Já os carbonos 7 e 6 tiveram, respectivamente, deslocamentos a 148,5 e 131,4 ppm. Na região de campo alto, identificou o deslocamento em 22,7 ppm sendo o carbono do metil (carbono 1).

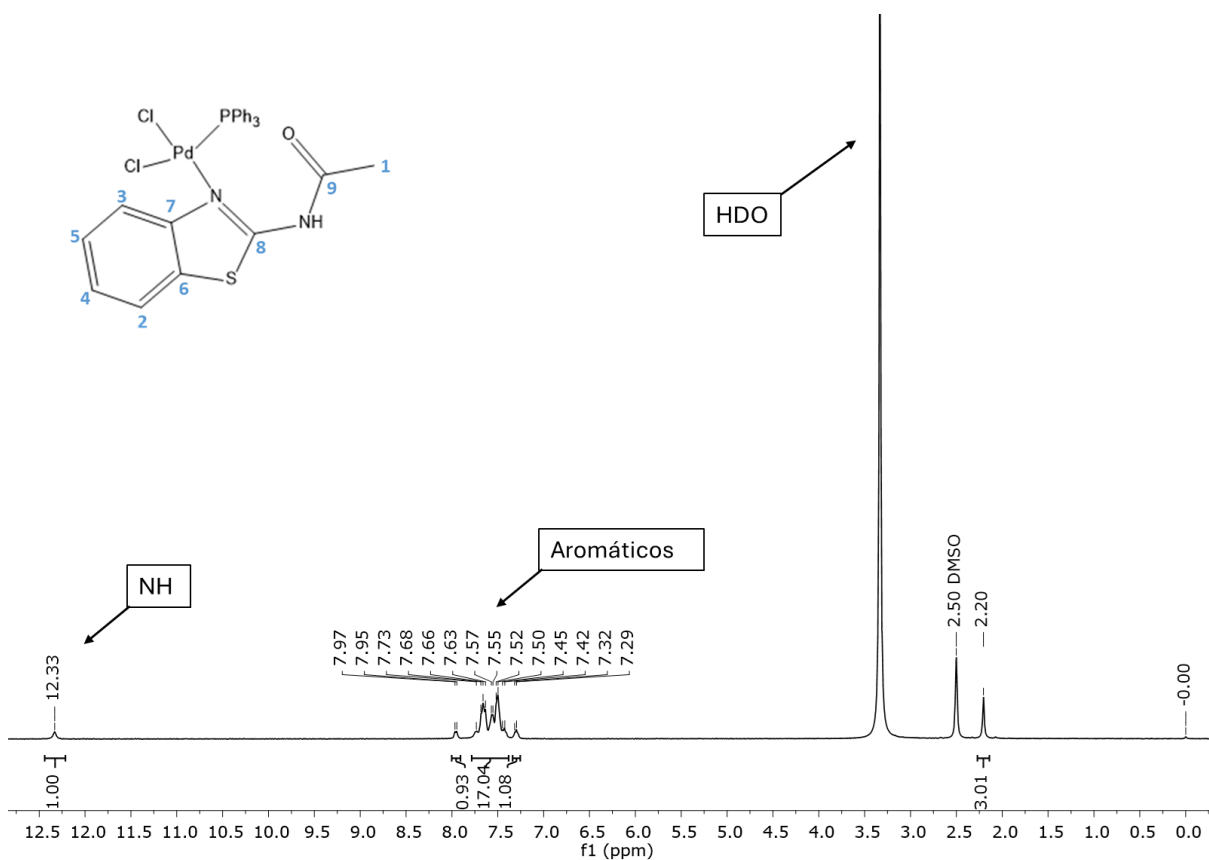
**Figura 14** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante  $\text{L}^1$  em  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$ , ppm).



Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro de  $^1\text{H}$  RMN do complexo **1** (**Figura 15**) foi realizado em  $\text{DMSO-}d_6$ . É possível observar sinais na região dos aromáticos com integração total de 19 hidrogênios, sendo 15H da trifenilfosfina e 4H do ligante  $\text{L}^1$ . Na região de maior blindagem, um simpleto é observado, no deslocamento  $\delta$  de 2,20 ppm, com integração 3,01, que em concordância com a estrutura proposta é atribuído ao grupo da metila. E, na região menos blindada, observa-se, em 12,33 ppm, um simpleto de integração 1, referente ao NH.

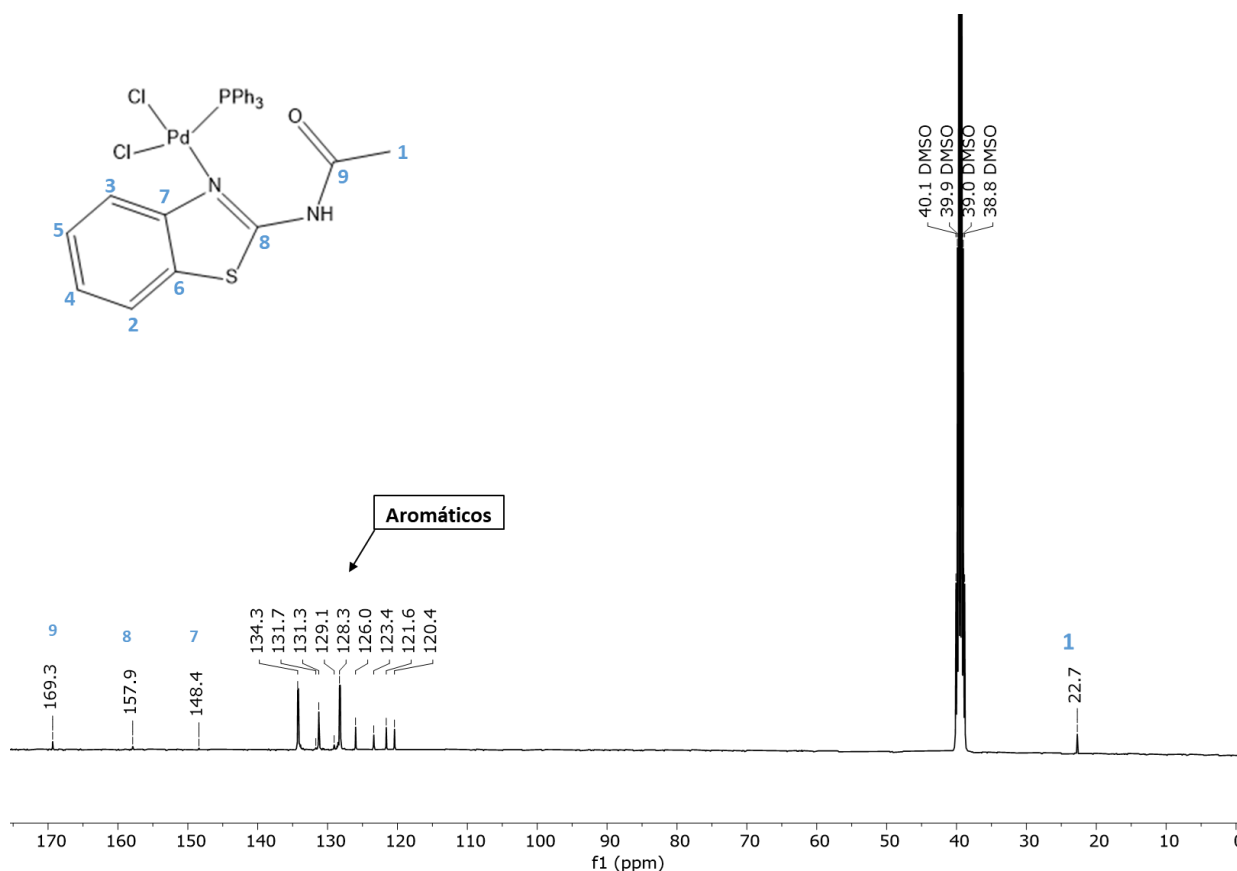
**Figura 15** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **1** em  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$ , ppm).



Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi realizado para o complexo **1** (**Figura 16**). Neste espectro, os carbonos 9, 8 e 7 apresentaram deslocamentos em 169,3; 157,9 e 148,4 ppm, respectivamente. Comparando os espectros do ligante livre como o do complexo, verifica que os carbonos sofreram mudanças mínimas no deslocamento químico após a complexação, indicando que estão em ambientes químicos semelhantes. Além disso, na região dos aromáticos, é possível notar picos diferentes ao do espectro do ligante livre, que foram identificados como os carbonos da trifenilfosfina e tiveram deslocamentos químicos de 131,7; 131,2; 129,0 e 128,3 ppm.

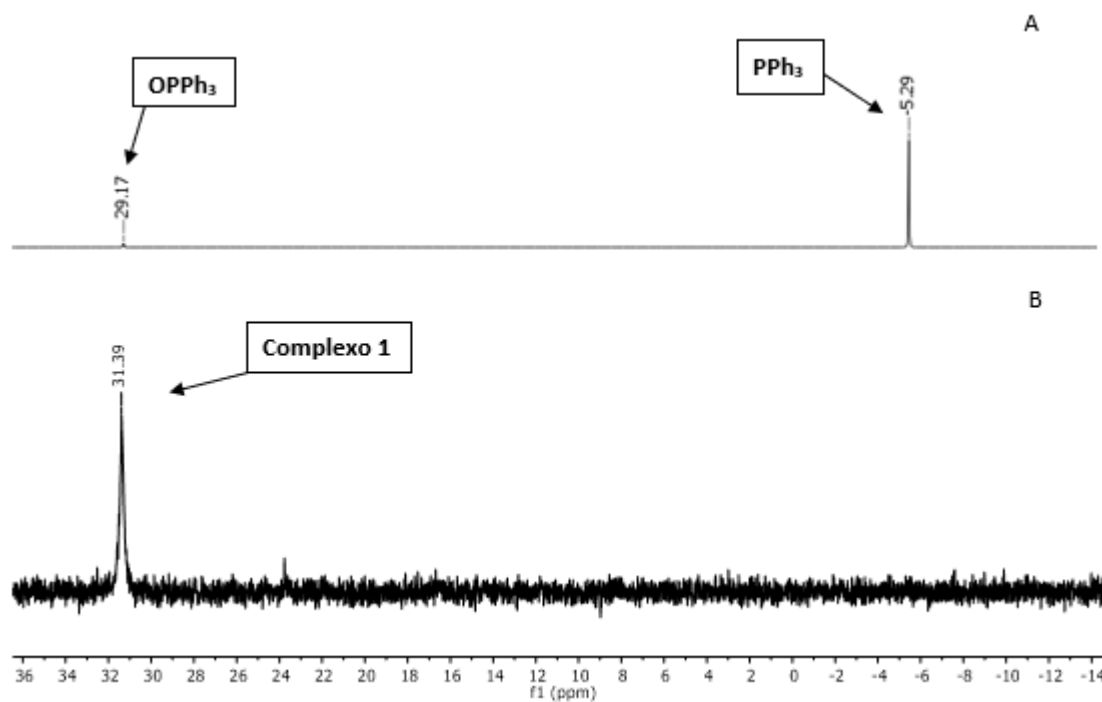
**Figura 16** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo **1** em  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$ , ppm).



Fonte: Dados da pesquisa.

No espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  do complexo **1** (**Figura 17**) é possível observar um pico em  $\delta$  de 31,39 ppm que foi identificado como o fósforo presente na trifenilfosfina coordenada ao centro de Pd(II). Os picos da  $\text{PPh}_3$  livre e oxidada são em -5,29 e 29,17 ppm, desta forma percebe que após a reação de complexação o fósforo apresenta um deslocamento químico para região de baixo campo quando comparado ao fósforo livre e que o complexo está livre do óxido de fosfina.

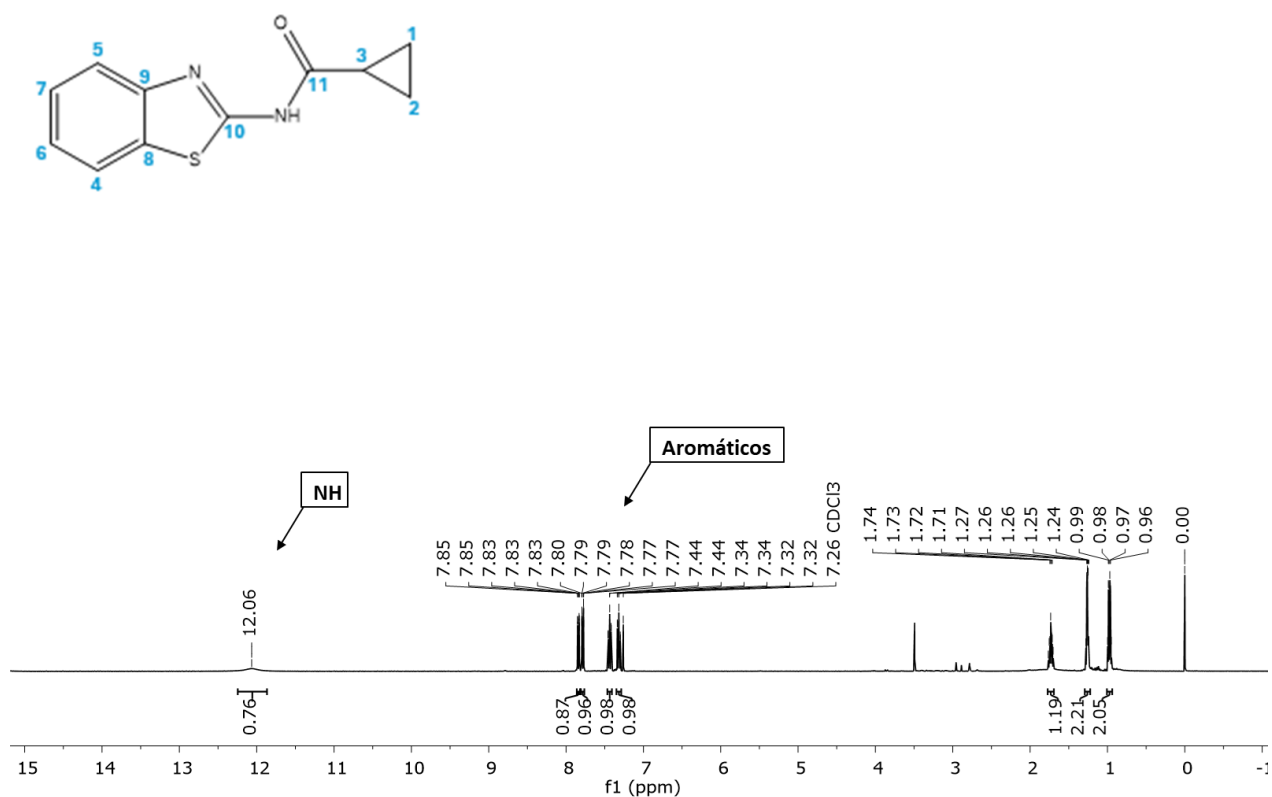
**Figura 17** – Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  A) da  $\text{PPh}_3$  em  $\text{CDCl}_3$  e B) do complexo **1** em  $\text{DMSO-d}_6$  e ( $\delta$ , ppm).



Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante  $\text{L}^2$  (**Figura 18**) foi realizado em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Na região mais blindada foram observados sinais referentes ao grupo ciclopropil, cuja soma das integrais mostra a presença de 5 hidrogênios. Na região de campo baixo observou-se sinais que foram identificados como os prótons aromáticos tendo integração total de 4 hidrogênios e em um deslocamento  $\delta$  de 12,06 ppm que corresponde ao hidrogênio da amida.

**Figura 18** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante  $\text{L}^2$  em  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$ , ppm).



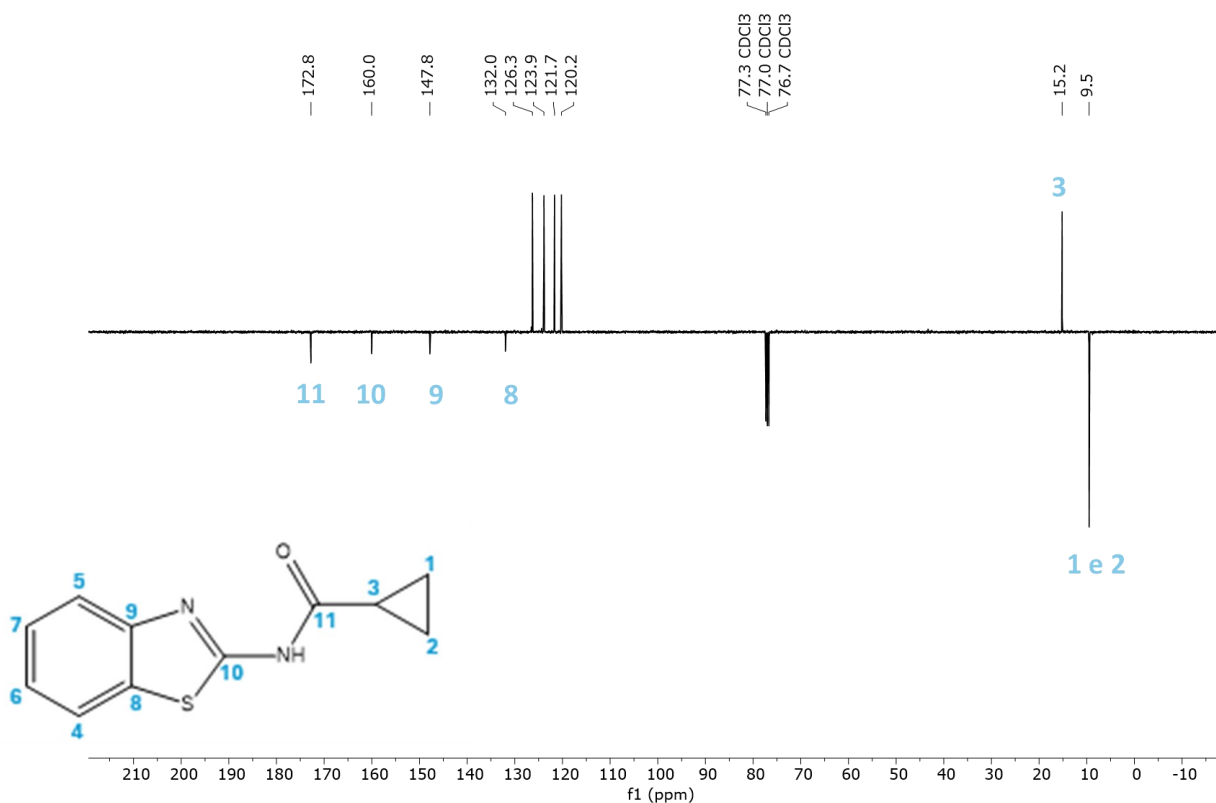
Fonte: Dados da pesquisa.

Além disso, foi realizado o RMN de  $^{13}\text{C}$  em modo ATP (*attached proton test*) para o ligante  $\text{L}^2$  (**Figura 19**). Esse espectro foi obtido em  $\text{CDCl}_3$ . Nesse espectro é possível distinguir os carbonos, devido aos sinais dos carbonos quartenários e secundários serem negativos. Desta forma, na região de campo baixo, foi possível distinguir quatro carbonos terciários decorrentes do anel aromático, assim como quatro carbonos que foram identificados como carbonos quartenários.

O carbono numerado como 11 teve um deslocamento químico de 172,8 ppm sendo o carbono mais desblindado, assim, esse carbono está ligado ao oxigênio. Enquanto na região de maior blindagem, identificou dois picos que são os carbonos do grupo ciclopropil.



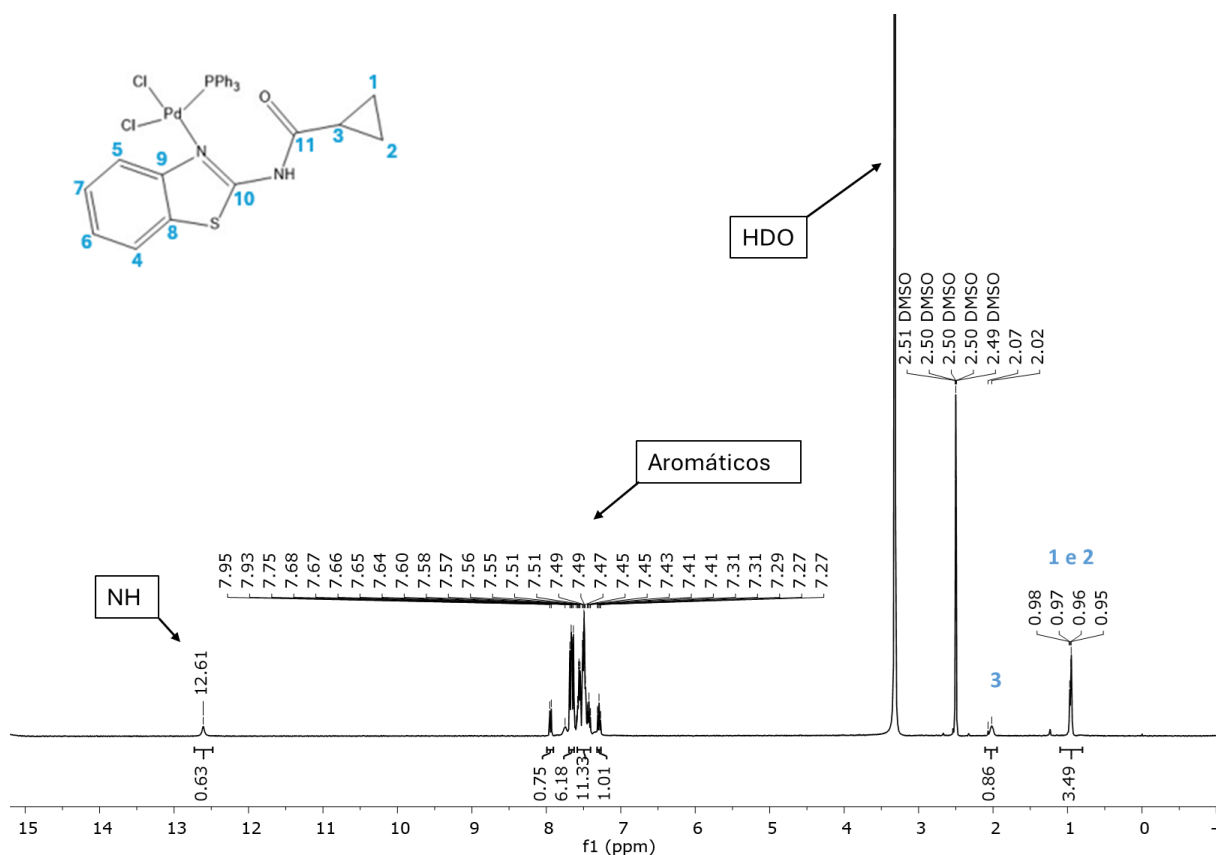
**Figura 19** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante  $\text{L}^2$  em  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$ , ppm).



Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro de  $^1\text{H}$  RMN do complexo **2** foi realizado em  $\text{DMSO-}d_6$  (**Figura 20**). Na região dos aromáticos percebe-se picos com integrações totais de 19 hidrogênios, sendo 15H da trifenilfosfina e 4H do ligante  $\text{L}^2$ . É possível perceber que devido a similaridades dos ligantes utilizados, essa região do espectro é parecida para todos os complexos e a diferença é observada na região dos alifáticos. Na região de maior blindagem, foi identificado um duplete de  $\delta$  entre 2,04 ppm apresentando integração igual a 0,86 e em 0,96 ppm, identificou um duplo duplete com integração 3,37. Esses sinais foram atribuídos ao grupo ciclopropil.

**Figura 20** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **2** em  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$ , ppm).

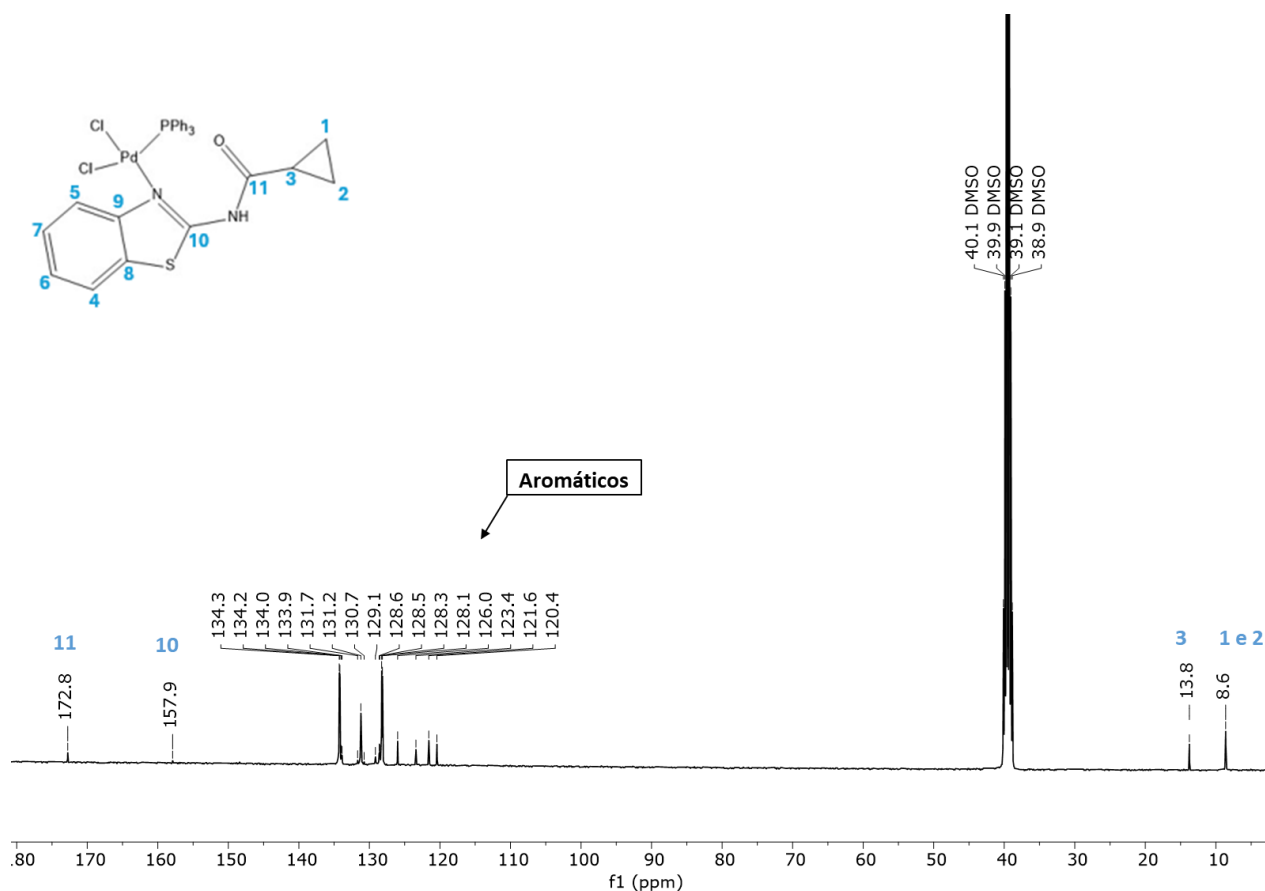


Fonte: Dados da pesquisa.

O complexo **2** foi submetido à análise de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  (**Figura 21**). É possível perceber, que assim como o espectro de  $^1\text{H}$  RMN, esse espectro é semelhante ao espectro do complexo **1**. Na região de campo baixo, foi identificado em 172,8 ppm o carbono numerado 11, sendo o carbono da amida do ligante **L**<sup>2</sup>. Na região de campo alto, identificou-se em 13,8 ppm o carbono terciário do grupo ciclopropil e os carbonos secundários do ciclopropil em 8,6 ppm em mesmo ambiente químico.

Comparando com o espectro do ligante livre, é possível perceber que o carbono numerado 9 teve um deslocamento químico para campo alto após a complexação, de 147,8 para 134,3 ppm, sugerindo mudanças no ambiente químico devido a formação do complexo.

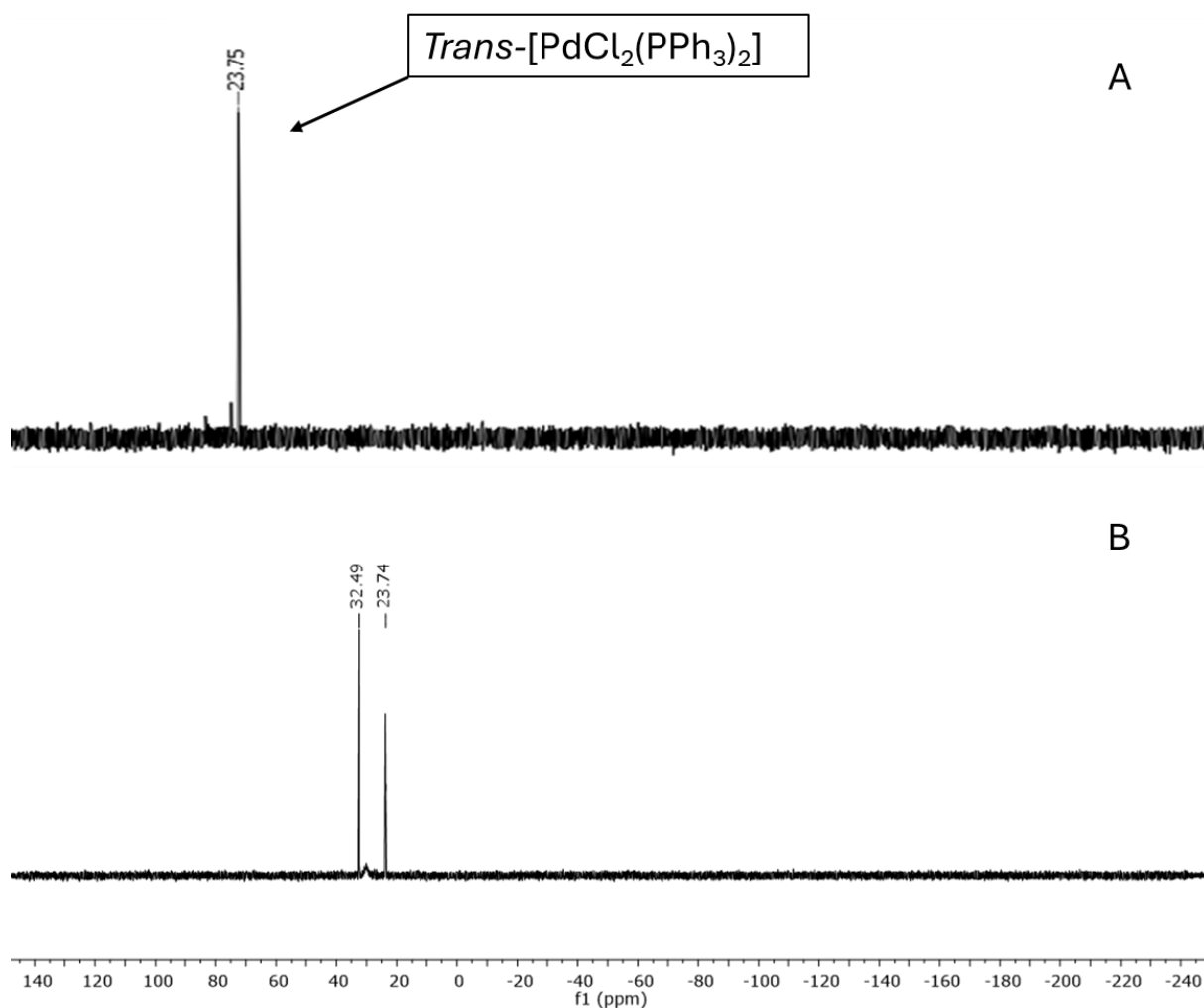
**Figura 21** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo **2** em  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$ , ppm).



Fonte: Dados da pesquisa.

No espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  do complexo **2** foi realizada em  $\text{DMSO-}d_6$  (**Figura 22**). Observou-se a presença de dois picos de fósforo, sendo que foi identificado que o pico em 32,49 ppm é referente ao complexo **2**. Na literatura, o complexo *trans*- $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  aparece próximo a 23,74 ppm, assim identificamos esse pico como sendo este complexo (Maia et al., 2010; Naghipour et al., 2017).

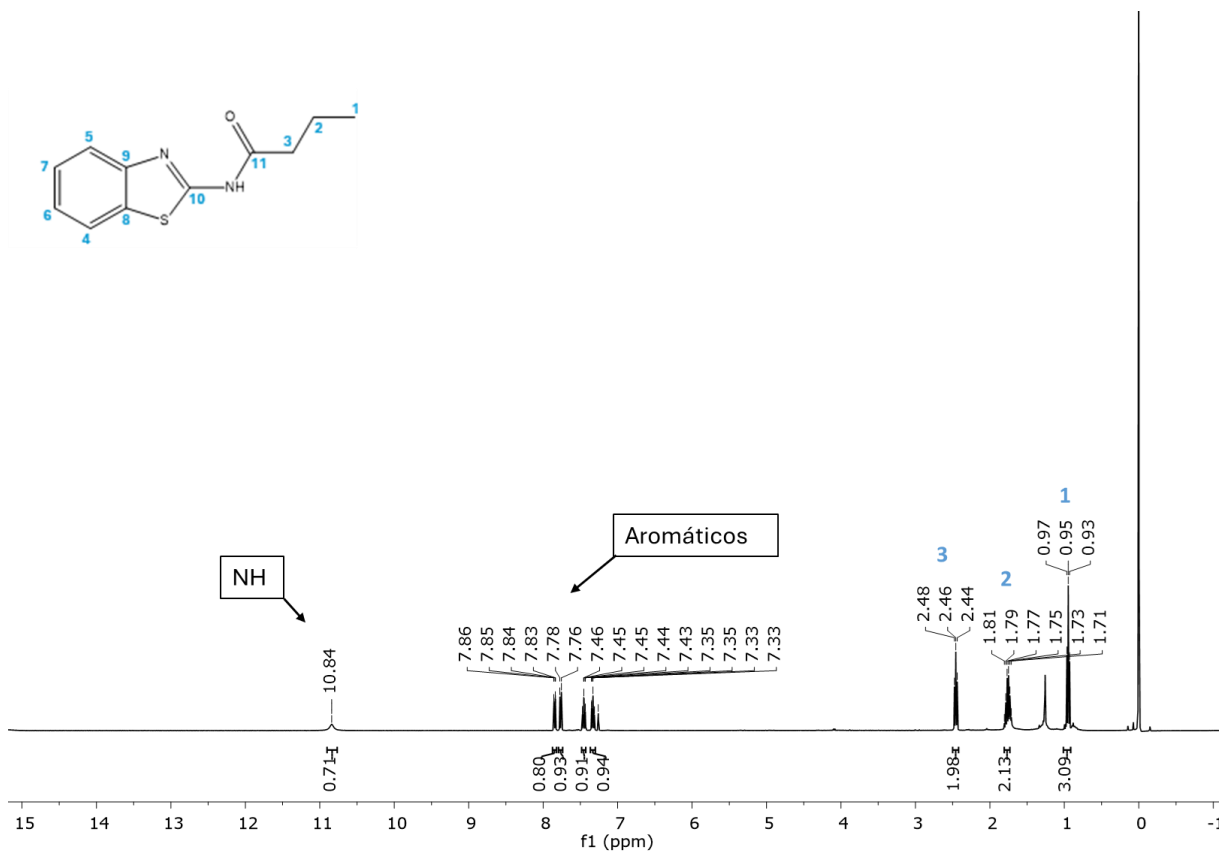
**Figura 22** – Espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  A) do complexo *trans*- $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  e B) do complexo **2** em  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$ , ppm).



Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **L<sup>3</sup>** (**Figura 23**) foi realizado em  $\text{CDCl}_3$ . Na região mais blindada do espectro, é possível observar os sinais referentes ao grupo propil, cuja soma das integrais mostra a presença de 7 hidrogênios. Na região de campo baixo observou-se sinais que foram identificados como os hidrogênios aromáticos tendo integração total de 4 hidrogênios e no deslocamento químico  $\delta$  10,84 ppm observa-se o sinal corresponde ao hidrogênio da amida.

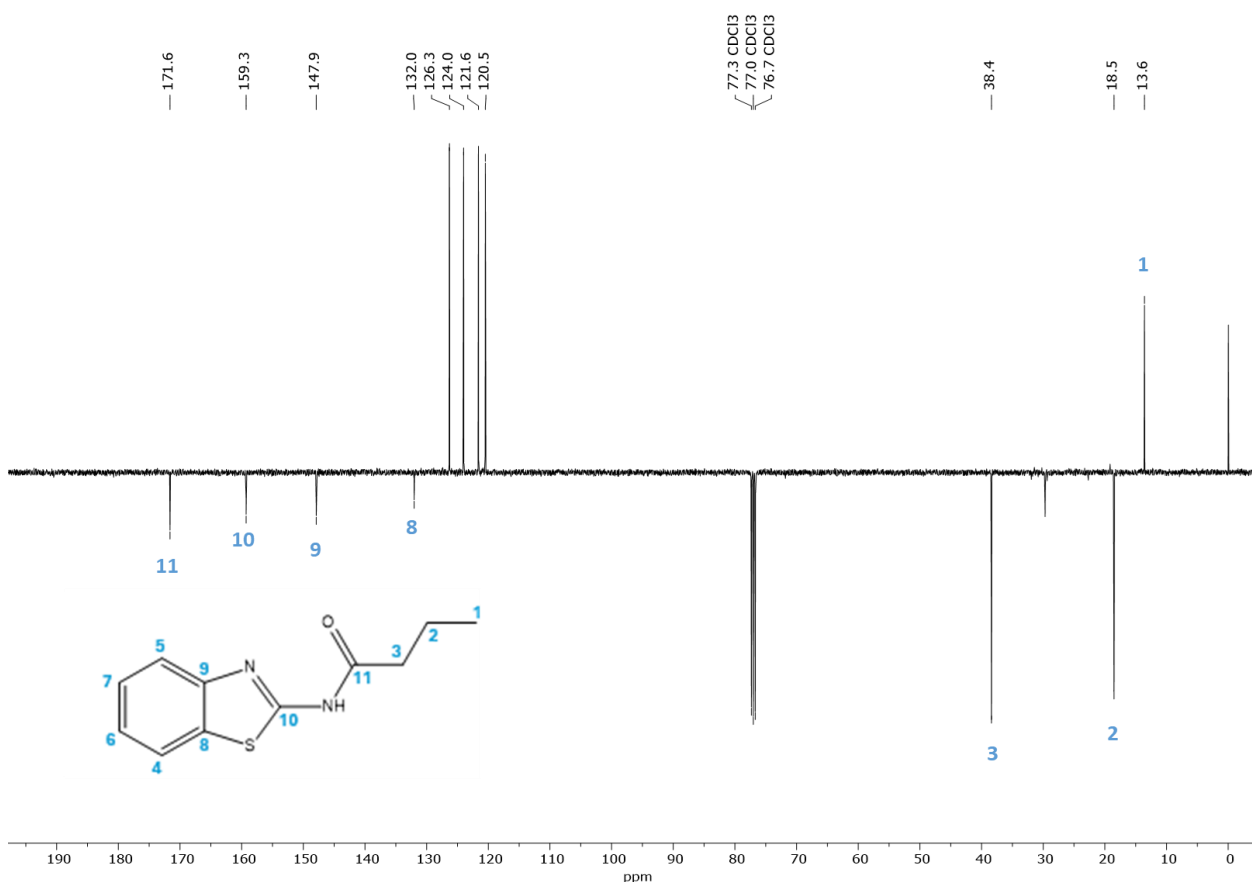
**Figura 23** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante  $\text{L}^3$  em  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$ , ppm).



Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em modo ATP (*attached proton test*) foi realizado para o ligante  $\text{L}^3$  (**Figura 24**) em  $\text{CDCl}_3$ . Na região de campo baixo é perceptível a presença de quatro carbonos terciários dos anéis aromáticos, que possuem sinais positivos 126,3; 124,0; 121,6 e 120,5 ppm. Identificou, também, quatro carbonos terciário na mesma região. Na região de campo alto, distinguiu-se os carbonos do grupo propil, sendo que o pico em 13,58 ppm refere-se ao carbono 1, enquanto os carbonos secundários do grupo propil foram identificados em 38,4 (carbono 3) e 18,5 (carbono 2) ppm.

**Figura 24** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante  $\text{L}^3$  em  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$ , ppm).

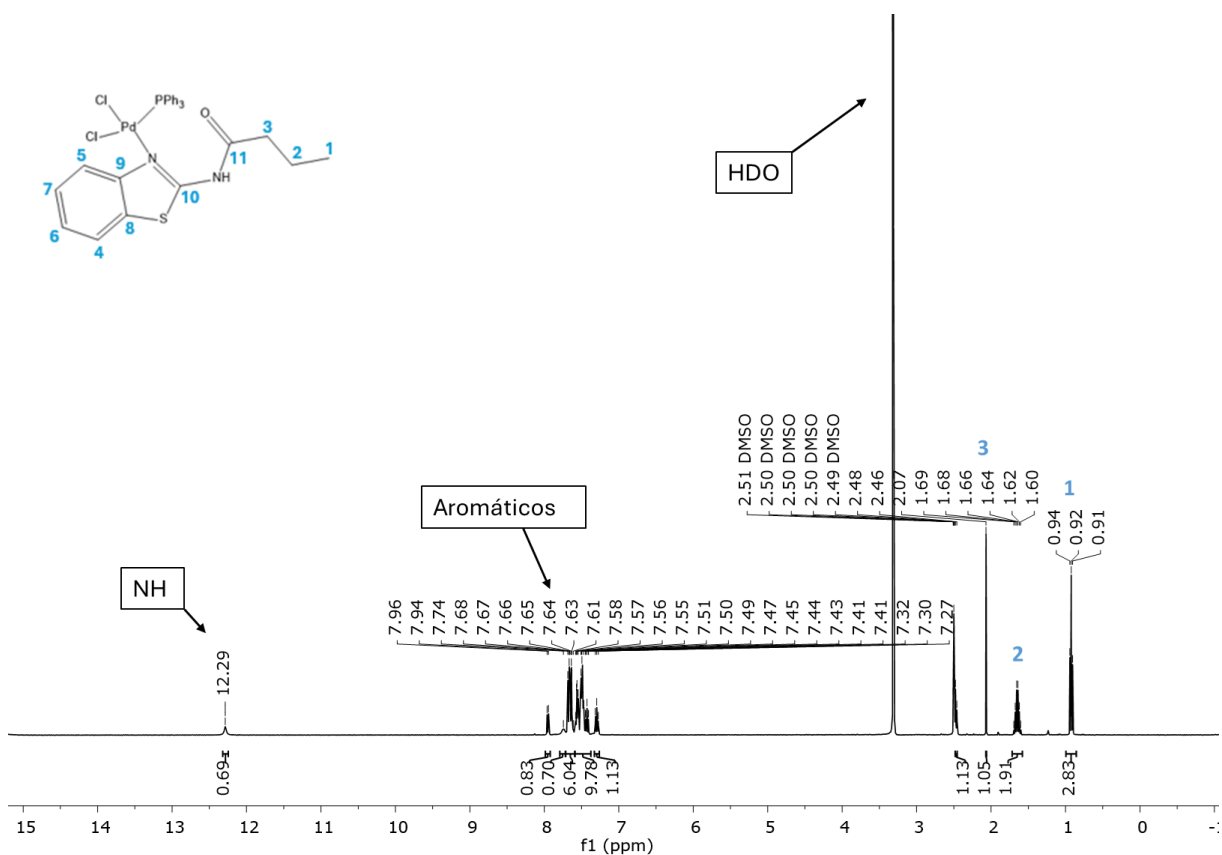


Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro de  $^1\text{H}$  RMN do complexo **3** foi realizado em  $\text{DMSO-}d_6$  (**Figura 25**). Na região dos aromáticos percebe-se picos com integrações totais de 19 hidrogênios, sendo 15H da trifenilfosfina e 4H do ligante  $\text{L}^3$ , seguindo a tendência, como já tinha sido visto nos espectros analisados dos outros complexos.

Na região de maior blindagem, é perceptível um tripleto em 0,92 ppm com integração 2,77 que foi atribuído ao grupo metil. Em 1,65 ppm foi identificado um hepteto com integral de 1,91. Além disso, observa um singlete em 2,07 ppm e um duplete em 2,47 ppm, com integração de 1,16 e 1,33, respectivamente. Desta forma, na região alifática, a região de campo alto, temos uma integração total de 7 hidrogênios que está em concordância com a estrutura proposta.

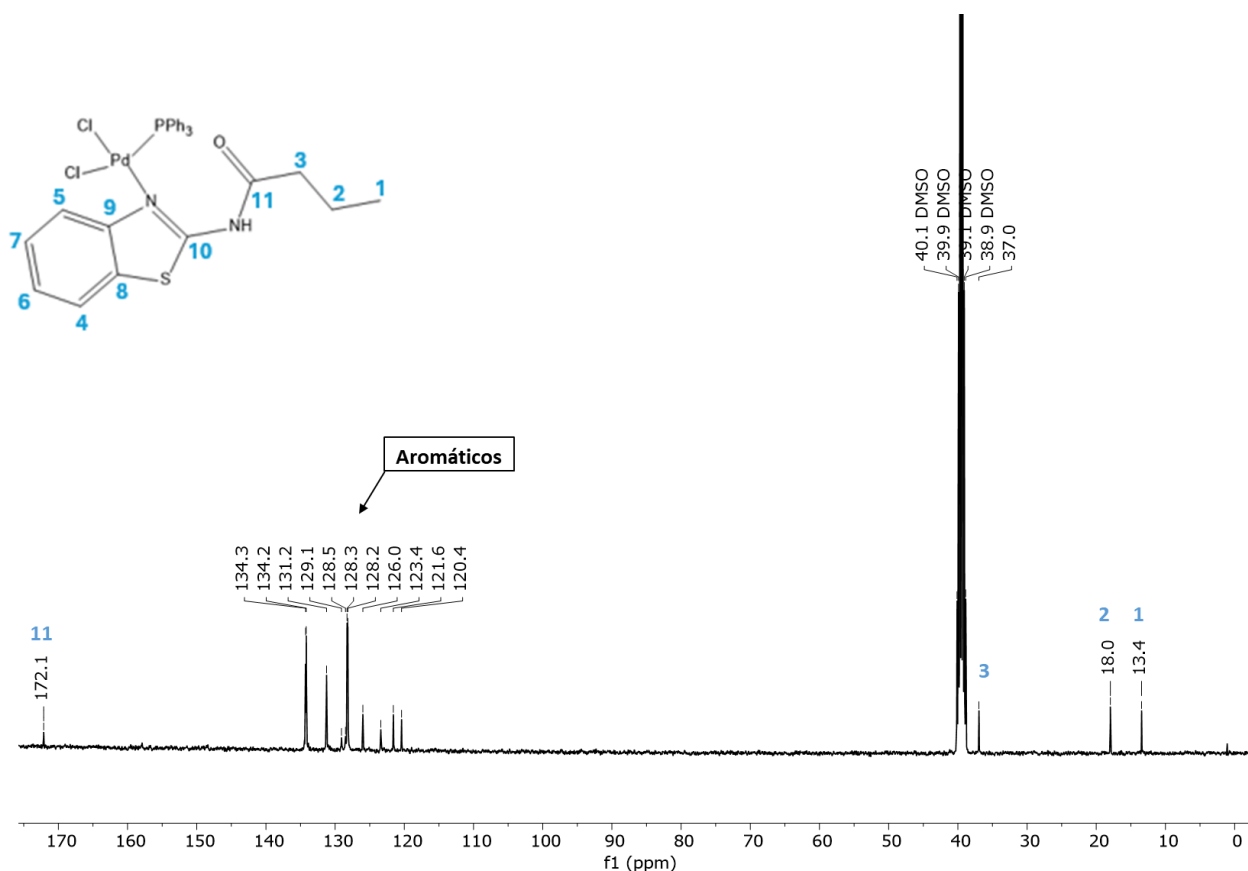
**Figura 25** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **3** em  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$ , ppm).



Fonte: Dados da pesquisa.

O complexo **3** foi submetido à análise de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  (**Figura 26**). Nesse espectro, na região de campo baixo, foi identificado o carbono da amida que exibiu um deslocamento  $\delta$  de 172,1 ppm. Na região dos alifáticos, identificou-se 3 picos, em 37,0; 18,0 e 13,4 ppm que representam os três carbonos alifáticos do ligante  $\text{L}^3$ . Observou que devido à proximidade com o grupo carbonila da amida, os carbonos apresentaram um maior deslocamento, principalmente o carbono numerado 3 que está com deslocamento em 37,0 ppm.

**Figura 26** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo **3** em  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$ , ppm).



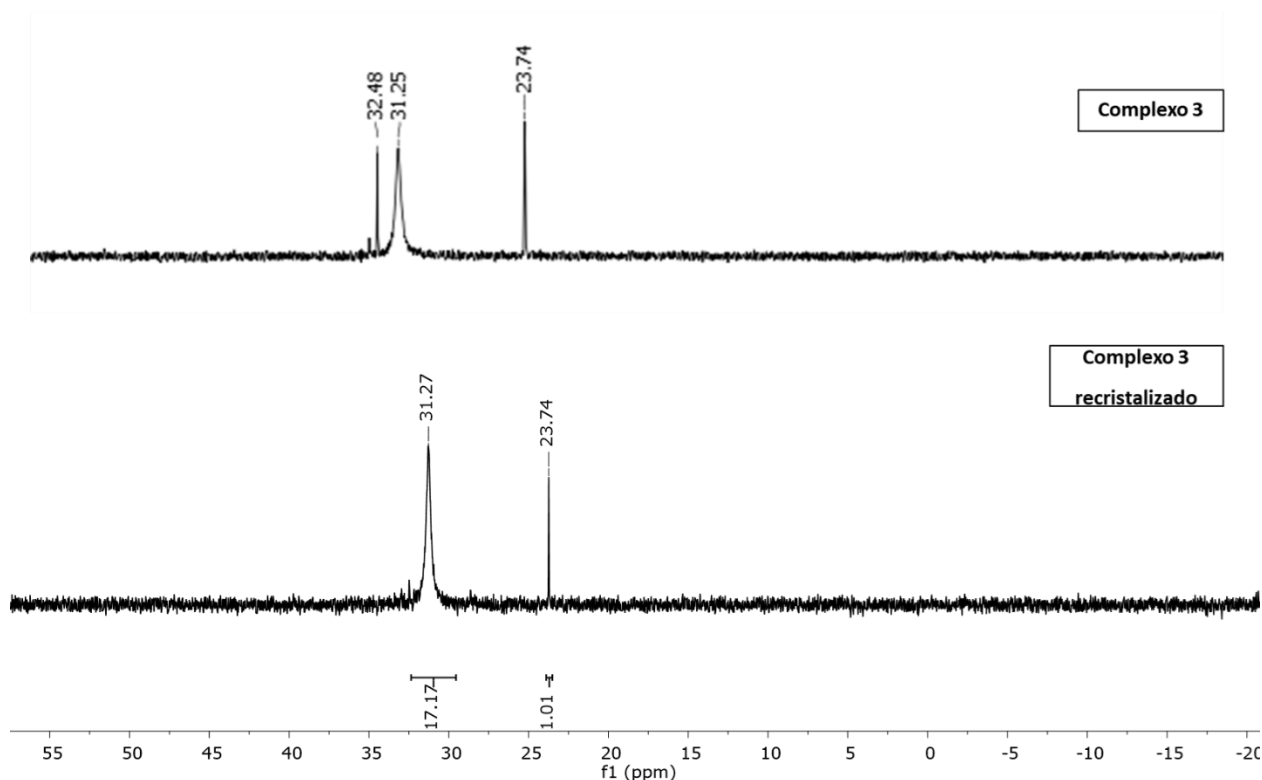
Fonte: Dados da pesquisa.

No espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  do complexo **3** foi realizada em  $\text{DMSO-}d_6$  (**Figura 27**). Observou-se a presença de três picos de fósforo, sendo que foi identificado que o pico em 31,27 ppm é referente ao complexo **3**. Devido a presença dos picos em 32,48 e 23,74 ppm, foi feito uma recristalização e realizado novamente uma análise de RMN de  $^{31}\text{P}$ .

Mesmo com a recristalização percebe-se a presença do pico em 23,74 ppm, que assim como no complexo **2**, foi identificado como o complexo *trans*- $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ . A proporção do pico do complexo **3** e do complexo *trans*- $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  é de 17:1, respetivamente, desta forma, existe uma quantidade maior do complexo do que do subproduto.



**Figura 27** – Espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  do complexo **3** e do recristalizado em  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$ , ppm).

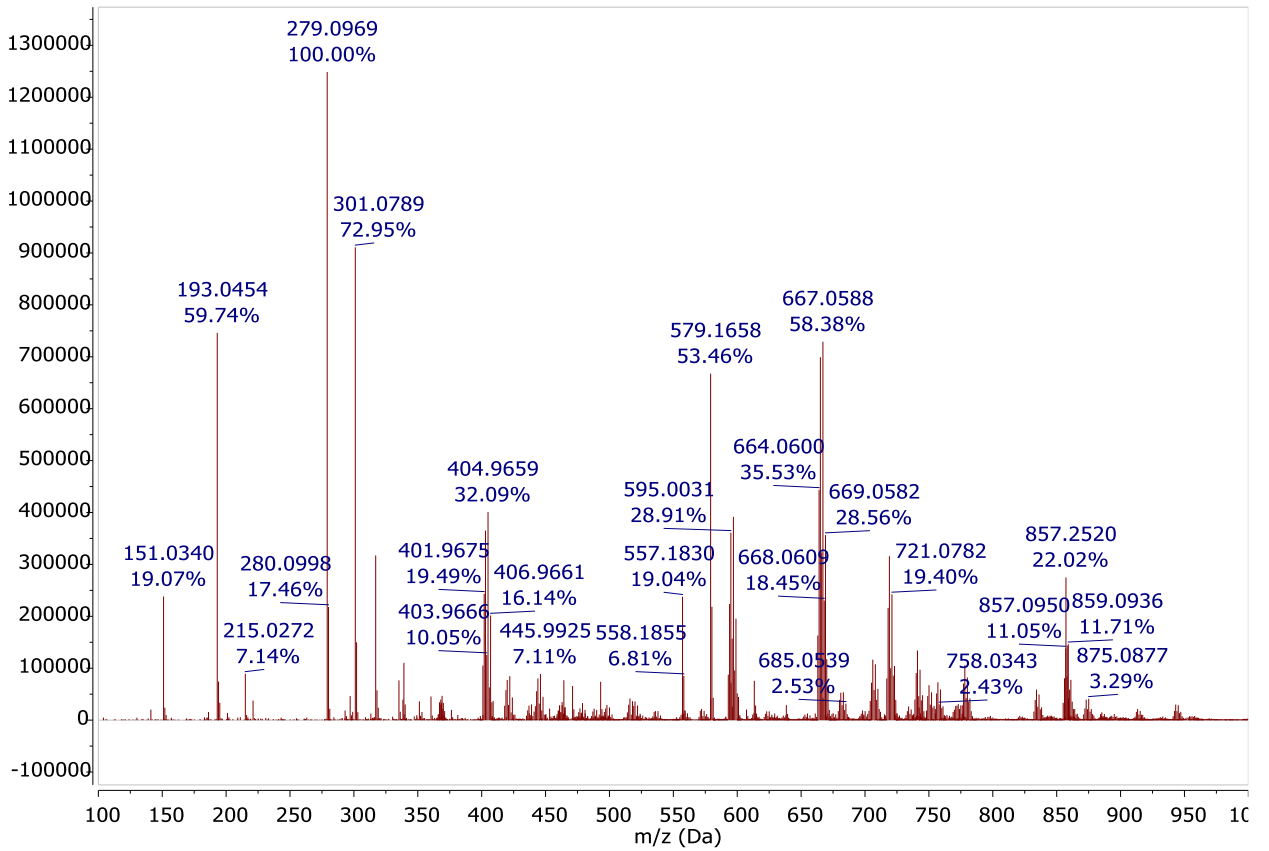


Fonte: Dados da pesquisa.

## 6.5. Espectrometria de Massas

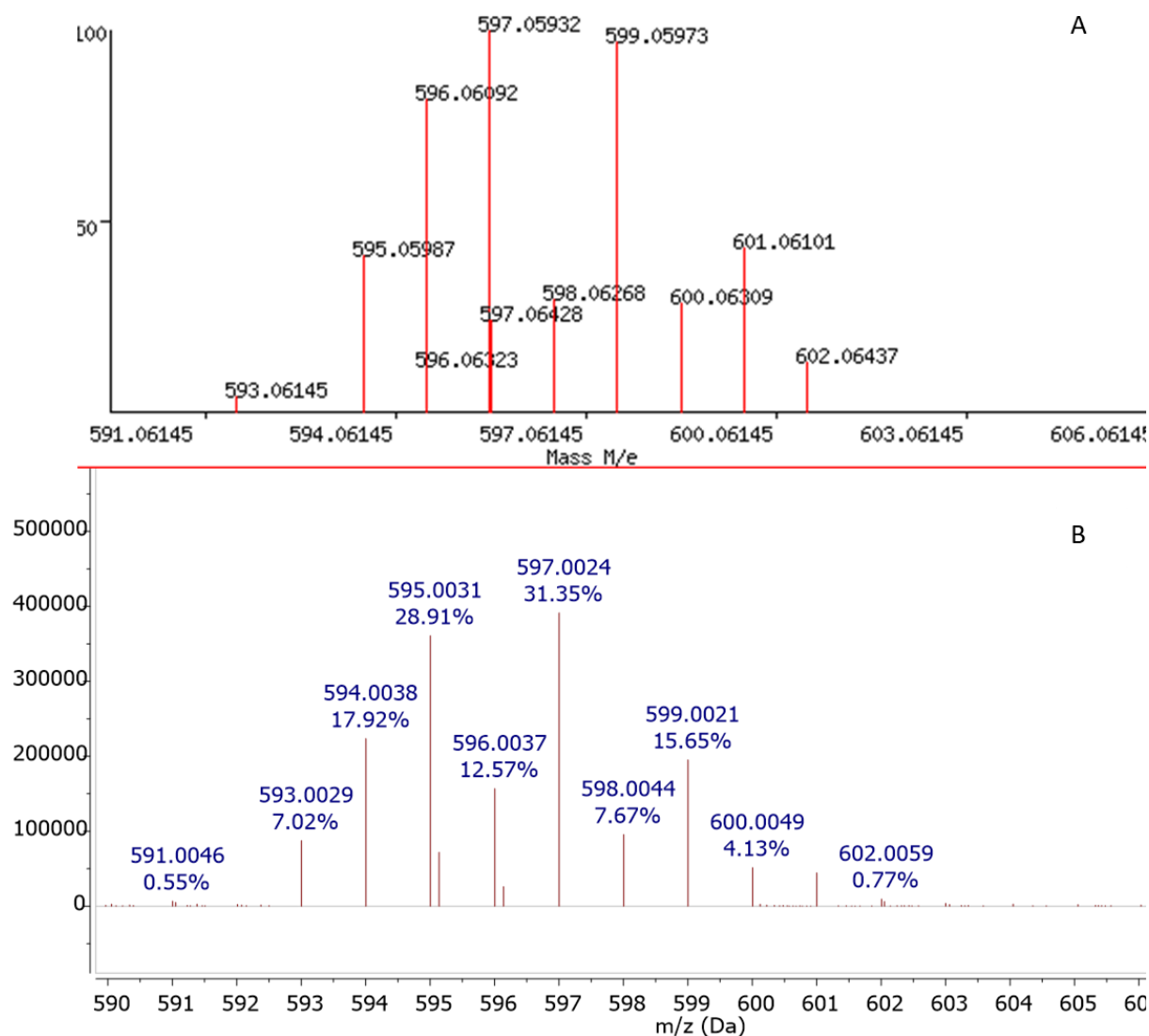
A técnica de espectrometria de massa de alta resolução por *Electrospray ionization* (ESI) foi aplicada para os complexos sintetizados. O espectro de massas em alta resolução do complexo **1** é mostrado na **Figura 28**. A espécie observada em  $m/z$  193,0454 é referente a presença do ligante em sua forma catiônica. Já a espécie observada em  $m/z$  597,0024 é referente a presença do complexo  $[\text{PdL}^1(\text{H}_2\text{O})_2\text{PPh}_3]^+$  em sua forma catiônica. A formação da espécie  $[\text{PdL}^1(\text{H}_2\text{O})_2\text{PPh}_3]^+$  está de acordo com a labilização dos ligantes cloridos e entrada de duas moléculas de água (**Figura 29**). O erro de massa para íon  $[\text{PdL}^1(\text{H}_2\text{O})_2\text{PPh}_3]^+$  foi de -95,33 ppm (calculado  $m/z$  597,05932, experimental  $m/z$  597,0024).

**Figura 28** – Espectro de massas para o complexo 1 ESI (+) QTOF de  $m/z$  100 a 1000.



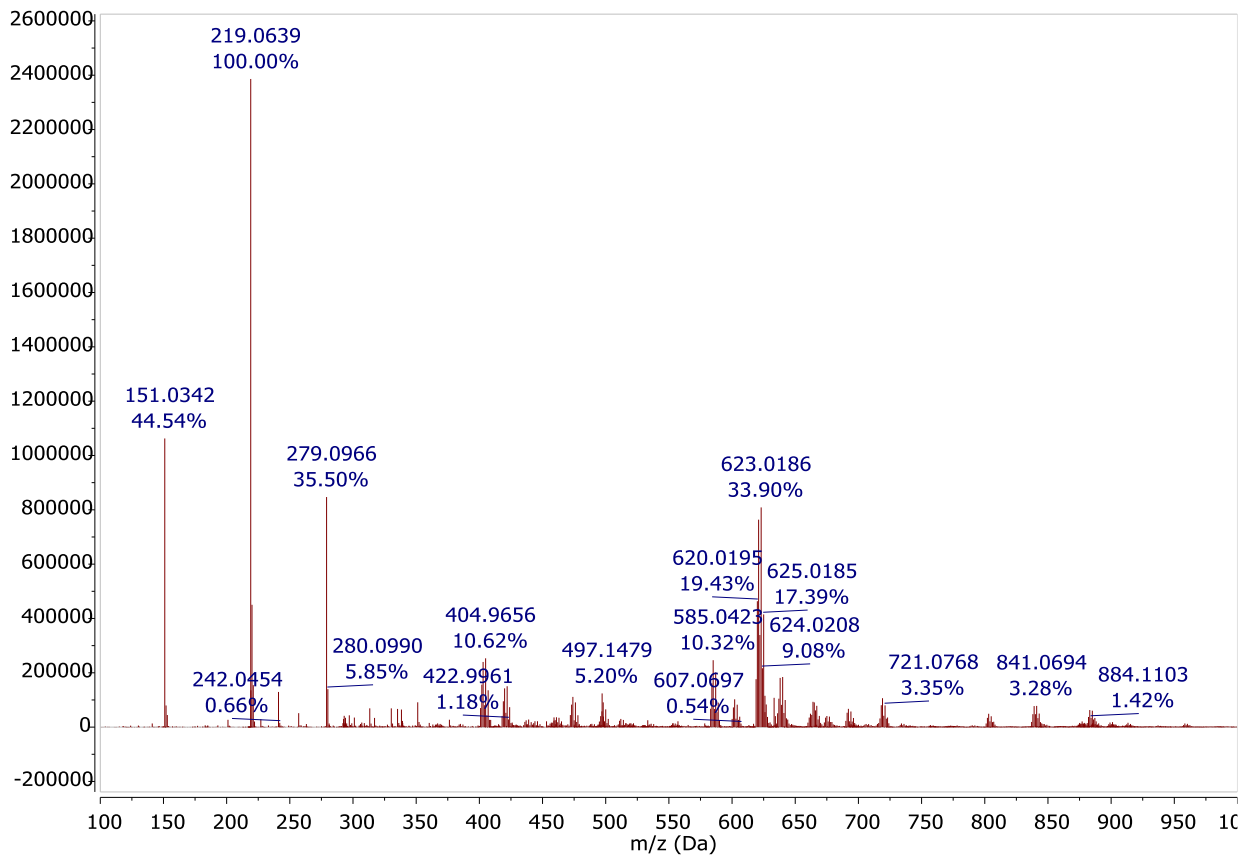
Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 29** – Espectro de massa ampliado na região de  $m/z$  602 para o complexo **1**. (A) teórico e (B) experimental.



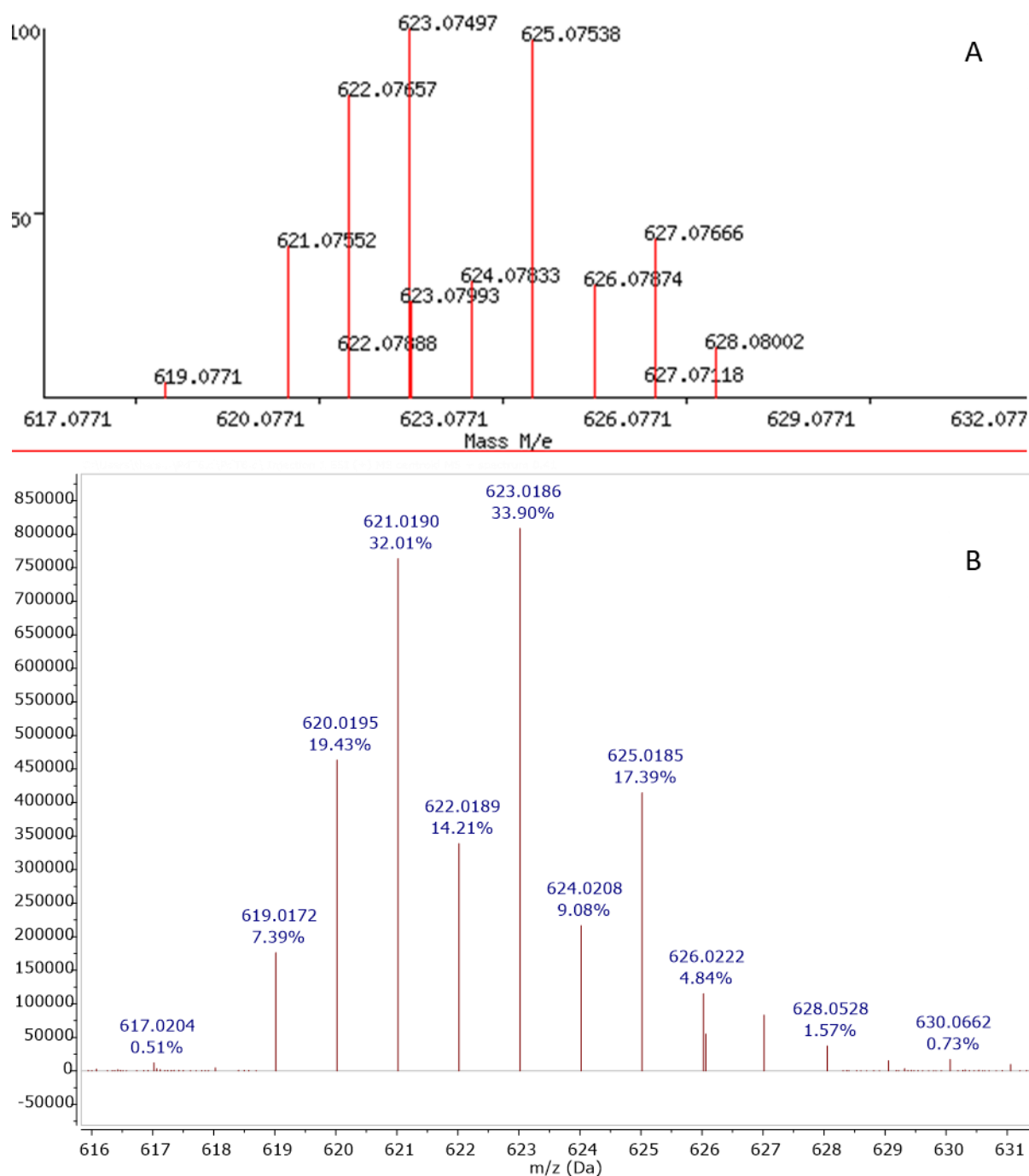
Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro de massas em alta resolução do complexo **2** é mostrado na **Figura 30**. Observa-se que em  $m/z$  219,0639 é referente ao ligante em sua forma catiônica. Já a espécie observada em  $m/z$  623,0186 é referente a presença do complexo em sua forma catiônica  $[\text{PdL}^2(\text{H}_2\text{O})_2\text{PPh}_3]^+$ , assim como o complexo **1** temos a labilização dos ligantes  $\text{Cl}^-$  e a entrada da água para estabilização, conforme a **Figura 31**. O erro de massa para íon  $[\text{PdL}^2(\text{H}_2\text{O})_2\text{PPh}_3]^+$  foi de -56,37 ppm (calculado  $m/z$  623,07497, experimental  $m/z$  623,0186).

**Figura 30** – Espectro de massas para o complexo **2** ESI (+) QTOF de  $m/z$  100 a 1000.

Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 31** – Espectro de massa ampliado na região de  $m/z$  630 para o complexo **2**. (A) teórico e (B) experimental.

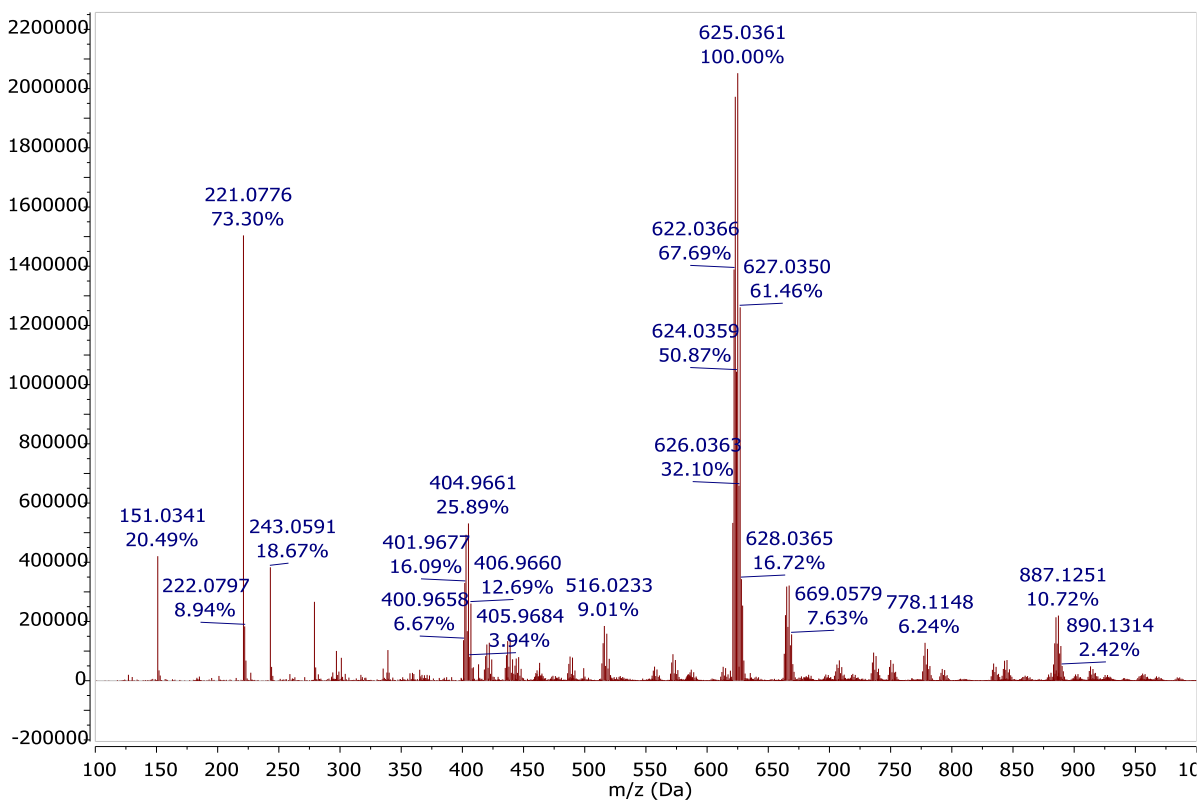


Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro de massas em alta resolução do complexo **3** é mostrado na **Figura 32**. Observa-se que o sinal em  $m/z$  221,0776 é referente ao ligante livre em sua forma catiônica. Já a espécie observada em  $m/z$  625,0361 é referente a presença do complexo em sua forma catiônica  $[\text{PdL}^3(\text{H}_2\text{O})_2\text{PPh}_3]^+$ , assim como observado para os complexos **1** e **2** (**Figura 33**). O

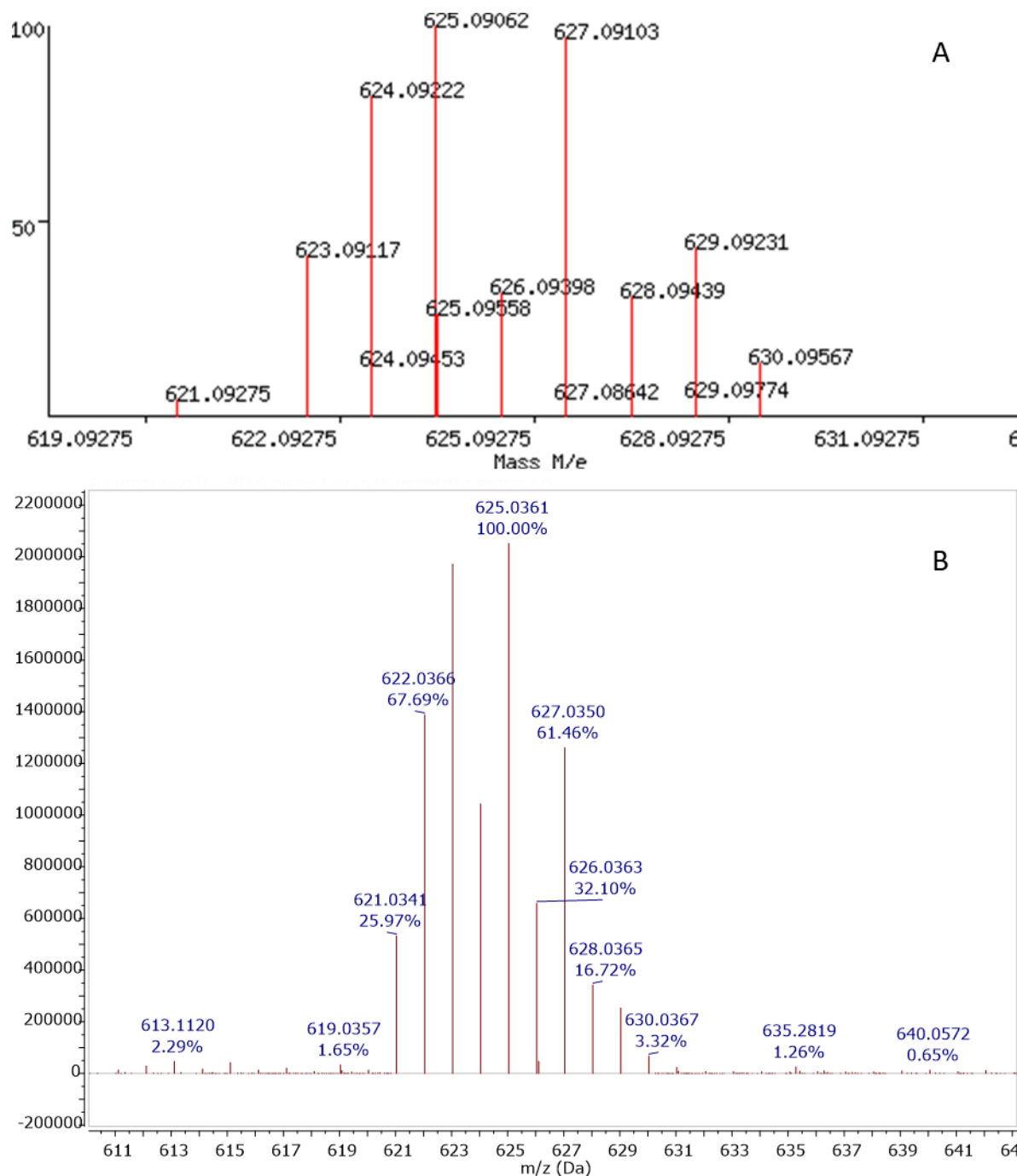
erro de massa para íon  $[\text{PdL}^3(\text{H}_2\text{O})_2\text{PPh}_3]^+$  foi de -87,22 ppm (calculado  $m/z$  625,09062, experimental  $m/z$  625,0361). De forma geral, os espectros obtidos apresentam a distribuição isotópica de acordo com o esperado para complexos de Pd(II).

**Figura 32** – Espectro de massas para o complexo **3** ESI (+) QTOF de  $m/z$  100 a 1000.



Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 33** – Espectro de massa ampliado na região de  $m/z$  640 para o complexo **3**. (A) teórico e (B) experimental.



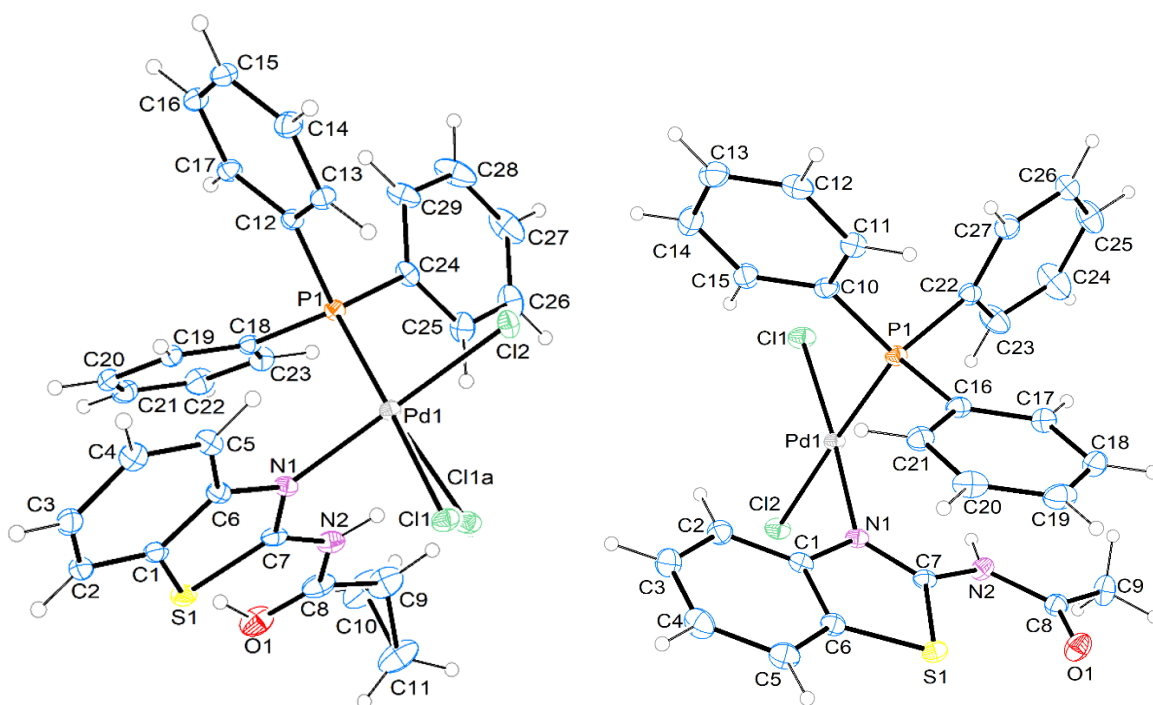
Fonte: Dados da pesquisa.

## 6.6. Difração de raios X de monocristal

Com o objetivo de confirmar de forma definitiva a estrutura dos complexos sintetizados, foi feita a análise por difração de raios X dos monocristais obtidos por evaporação lenta da

solução mãe dos complexos **1** e **2**. Essa técnica permite determinar as estruturas moleculares, além de apontar a disposição dos átomos fornecendo detalhes da geometria espacial dos átomos/moléculas. A **Figura 34** mostra as estruturas cristalinas dos complexos e os dados de refinamentos estão apresentados na **Tabela 5**. Comprimentos de onda e ângulos de ligação selecionados estão mostrados na **Tabela 6**. Ambos os complexos cristalizam no sistema monoclinico sendo que o complexo **1** apresenta quatro moléculas na célula unitária (grupo espacial  $P2_1/n$ ) e o complexo **2** apresenta oito moléculas na célula unitária (grupo espacial  $C2/c$ ). O complexo **2** apresenta desordem do átomo de Cl1.

**Figura 34** – Estruturas cristalinas dos complexos **1** e **2** determinadas por difração de raios X.



Fonte: Dados de pesquisa.

Percebe-se que os complexos sintetizados possuem forma de coordenação semelhante. Os ligantes utilizados coordenam aos centros de paládio(II) através do átomo de nitrogênio. As ligações Pd1-N1 apresentam valores de 2,040(1) e 2,041(1) Å para o complexo **1** e **2**, respectivamente. Através da técnica de difração foi possível confirmar a estrutura proposta para os complexos assim como foi verificado pelas demais técnicas espectroscópicas. Além disso, pode-se concluir que a geometria de coordenação dos complexos é quadrada distorcida. Os ângulos N1-Pd1-Cl1, Cl2-Pd1-Cl1, N1-Pd1-P1 e Cl2-Pd1-P1 estão todos próximos de 90° (varia de 86° a 93°). No complexo **1**, o átomo de paládio (Pd1) apresenta o maior desvio do



plano dos mínimos quadrados do fragmento NPdPCl<sub>2</sub> [0,0037 Å] enquanto o átomo de nitrogênio N1 apresenta o maior desvio do plano dos mínimos quadrados do fragmento NPdPCl<sub>2</sub> no complexo **2**.

Os anéis que formam o benzotiazol também são planares (o maior desvio do plano dos mínimos quadrados em ambos os complexos é o átomo N1 (-0,034 Å e 0,050 Å para **1** e **2**, respectivamente). Os ângulos C1-S1-C7 são muito distorcidos (média de 88,8°) enquanto os ângulos C6-N1-C7 estão pouco acima do valor esperado (média de 111,6°). Os ângulos envolvendo o átomo N2 em ambos os complexos também estão bem próximos ao esperado para um nitrogênio hibridizado em sp<sup>3</sup> (todos próximos de 120°).

Além disso, percebe-se que devido a retrodoação do paládio(II) com o ligante trifenilfosfina, onde o fósforo doa elétrons  $\sigma$  e recebe elétrons  $\pi$ , as ligações Pd-Cl *trans* à ligação Pd-P dos complexos são maiores [2,367(1) para o complexo **1** e 2,366(2) para o complexo **2**]. Como esperado, as ligações C-S (média de 1,74 Å) são mais curtas do que as ligações simples C-S (média de 1,81 Å) (ALLEN et al., 1987) devido à conjugação  $\pi$  parcial sobre o anel benzotiazol enquanto as ligações C7-N1 (1,309 Å) exibem caráter significativo de ligação dupla em ambos os complexos. A ligação C-N nos complexos **1** e **2** é consideravelmente mais curta do que ligação dupla típica N(sp<sup>2</sup>) = C(sp<sup>2</sup>) e que em ligantes livres (por exemplo [para **1** e (1,342(9)) Å, por exemplo] devido ao deslocamento de elétrons do átomo de nitrogênio para o metal, após a complexação. Entretanto, os comprimentos das ligações C1-N1 e C7-N2 e C8-N2 em ambos os complexos são maiores que os valores típicos para ligações simples C-N. A ligação dupla C8-O1 apresenta comprimento médio de 1,20 Å e é consistente com o valor esperado para uma ligação do tipo C=O (ALLEN et al., 1987). Comportamento semelhante é observado para compostos relacionados (HUMMEL et al., 1989; ZHANG et al., 2012). Os comprimentos e ângulos de ligação no trifenilfosfano são semelhantes e comparáveis aos encontrados em estruturas correlatas (CEJUDO-MARIN et al., 2004; BROOKHARTA et al., 2007). O átomo de fósforo exibe uma geometria tetraédrica distorcida, e as distâncias C-P variam de 1,811 Å a 1,825 Å enquanto os ângulos C-P-C variam de 102,41 a 108,85. Os comprimentos de ligação C-C nos três anéis aromáticos variam de 1,376 Å a 1,404 Å.

Tabela 5 – Dados da difração de raios X de monocristal para os complexos 1 e 2.

Dados	1	2
<b>Fórmula</b>	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> OPPdS	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> OPPdS
<i>D<sub>calc.</sub></i> / g cm <sup>-3</sup>	1,663	1,580
$\mu$ / mm <sup>-1</sup>	1,118	1,037
<b>Peso molecular</b>	631,80	669,87
<b>Temperatura de coleta (K)</b>	297	297
<b>Cor</b>	Amarelo Claro	Amarelo Claro
<b>Tamanho / mm<sup>3</sup></b>	0,3 × 0,15 × 0,05	0,16 × 0,06 × 0,04
<i>T</i> / K	100	100
<b>Sistema Cristalino</b>	Monoclínico	Monoclínico
<b>Grupo Espacial</b>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>
<i>a</i> /Å	9,975(1)	34,106(3)
<i>b</i> /Å	14,279(1)	14,796(1)
<i>c</i> /Å	17,810(2)	20,112(1)
$\beta$ °	95,8(1)	146,3(1)
<b>F(000)</b>	1272	2704
$\Theta$ (°)	2,417 a 33,899	2,248 a 28,699
	-13 ≤ <i>h</i> ≤ 13	-48 ≤ <i>h</i> ≤ 51
<b>Índices hkl</b>	-19 ≤ <i>k</i> ≤ 19	-22 ≤ <i>k</i> ≤ 20
	-24 ≤ <i>l</i> ≤ 24	-30 ≤ <i>l</i> ≤ 30
<b>Refleções coletadas / unicas</b>	44316 / 6537	48500 / 9820
<b>Refleções independentes</b>	R(int) = 0,0351	R(int) = 0,0287
<b>S</b>	1,038	1,196
<b>R [<i>I</i> &gt; 2 <math>\sigma</math> (<i>I</i>)]</b>	R1 = 0,0219, wR2 = 0,0505	R1 = 0,0347, wR2 = 0,0661
<b>R índices (todos os dados)</b>	R1 = 0,0271, wR2 = 0,0527	R1 = 0,0429, wR2 = 0,0683
<b>Densidade de elétrons residual (e Å<sup>-3</sup>)</b>	0,472 e -0,445	0,602 e -0,519

Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 6** – Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para os complexos **1** e **2**.

<b>1</b>				<b>2</b>			
<b>Comprimentos de ligação</b>		<b>Ângulos de ligação</b>		<b>Comprimentos de ligação</b>		<b>Ângulos de ligação</b>	
Pd1-N1	2,0402(13)	N1-Pd1-P1	90,90(4)	Pd1-N1	2,0408(17)	N1-Pd1-P1	92,66(5)
Pd1-Cl2	2,3667(4)	N1-Pd1-Cl2	87,09(4)	Pd1-Cl2	2,2856(5)	N1-Pd1-Cl2	178,55(5)
Pd1-Cl1	2,2995(4)	Cl2-Pd1-Cl1	92,878(15)	Pd1-Cl1	2,366(2)	Cl2-Pd1-Cl1	93,05(6)
Pd1-P1	2,2689(4)	P1-Pd1-Cl2	177,732(15)	Pd1-P1	2,2498(5)	P1-Pd1-Cl2	88,15(2)
		N1-Pd1-Cl1	175,55(4)			N1-Pd1-Cl1	86,06(7)
		P1-Pd1-Cl1	89,206(16)			P1-Pd1-Cl1	176,33(4)

Fonte: Dados da pesquisa.

O empacotamento cristalino em ambas as estruturas é determinado principalmente pelas interações intra e intermoleculares envolvendo os átomos de oxigênio e cloro, formando ligações de hidrogênio clássicas e não clássicas. Além disso, nos dois complexos observa-se a formação de interações do tipo C–H $\cdots$  $\pi$  (**Tabela 7**).

**Tabela 7** – Interações intra e intermoleculares presente na estrutura cristalina dos complexos **1** e **2**.

<b>Complexo 1</b>				
<b>Interação D–H<math>\cdots</math>A</b>	<b>d(D–H)</b>	<b>d(H<math>\cdots</math>A)</b>	<b>d(D<math>\cdots</math>A)</b>	<b>Ângulo (DHA)</b>
C15–H15 $\cdots$ C11	0,93	2,78	3,493(1)	134
N2–H2 $\cdots$ Cl2 <sup>i</sup>	0,86	2,47	3,290(1)	161
C23–H23 $\cdots$ Cl2 <sup>i</sup>	0,93	2,71	3,552(2)	152
C26–H26 $\cdots$ O1 <sup>ii</sup>	0,93	2,44	3,173(2)	136
C19–H19 $\cdots$ $\pi$ 1 <sup>iii</sup>	0,93	2,95	3,730(1)	142

<b>Complexo 2</b>				
<b>Interação D–H<math>\cdots</math>A</b>	<b>d(D–H)</b>	<b>d(H<math>\cdots</math>A)</b>	<b>d(D<math>\cdots</math>A)</b>	<b>Ângulo (DHA)</b>
C13–H13 $\cdots$ Cl2	0,95	2,76	3,512(3)	137
N2–H2 $\cdots$ Cl3A <sup>iv</sup>	0,88	1,91	2,599(1)	134
N2–H2 $\cdots$ Cl3B <sup>v</sup>	0,88	2,08	2,882(5)	150
C9–H9 $\cdots$ Cl3A <sup>iv</sup>	1,00	1,88	2,616(2)	128

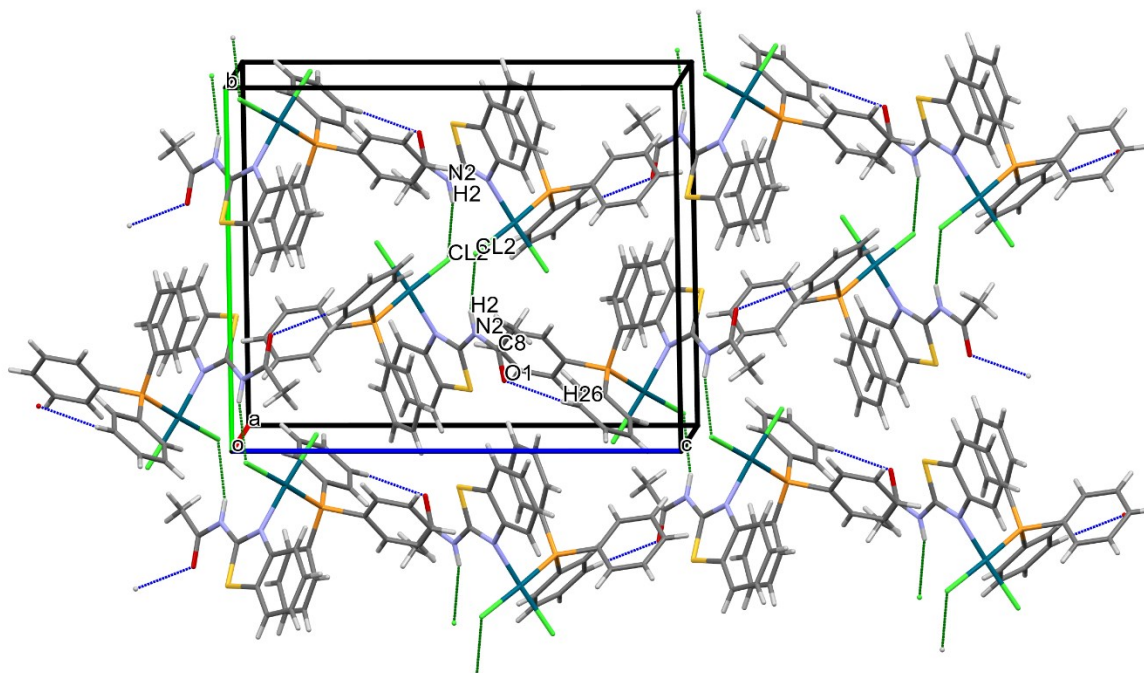
C9–H9···Cl3B <sup>v</sup>	1,00	2,55	3,309(6)	133
C15–H15···Cl1A <sup>iv</sup>	0,95	2,80	3,568(5)	139
C25–H25···Cl3A <sup>iv</sup>	0,95	2,73	3,67(4)	169
C25–H25···Cl3B <sup>v</sup>	0,95	2,43	3,365(1)	168
C27–H27···Cl1A <sup>vi</sup>	0,95	2,78	3,617(5)	148
C29–H29···O1 <sup>iv</sup>	0,95	2,60	3,287(6)	130
C10–H10B··· $\pi$ 2 <sup>vii</sup>	0,95	2,88	3,820(5)	158

Códigos de simetria: (i)  $1-x, 1-y, 1-z$ ; (ii)  $-1/2+x, 1/2-y, -1/2+z$ ; (iii)  $1/2-x, -1/2+y, 1/2-z$ ; (iv)  $x, 1-y, -1/2+z$ ; (v)  $1/2-x, 1/2+y, 1/2-z$ ; (vi)  $-1/2+x, 3/2-y, -1/2+z$ ; (vii)  $-x, y, -1/2-z$ .  $\pi 1$  é o centro do anel C10-C11-C12-C13-C14-C15 e  $\pi 2$  é o centro do anel C24-C25-C26-C27-C28-C29.

Fonte: Dados de pesquisa.

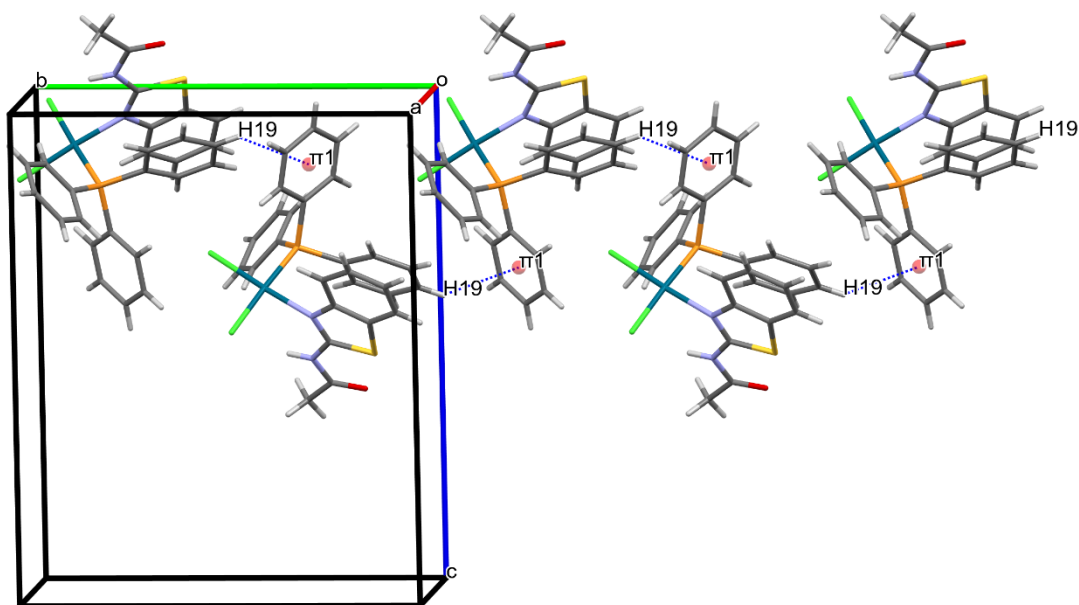
No complexo **1**, as interações N2–H2···Cl2 (em verde) ocorrem entre duas moléculas relacionadas por um centro de inversão formando dímeros ao longo do eixo *b* que geram um padrão de ligação de hidrogênio do tipo  $R_2^2(12)$  (ETTER, 1990). Estes dímeros são conectados por uma interação intermolecular C–H···O (em azul) ao longo do eixo *c* formando uma rede bidimensional (**Figura 35**). As interações do tipo C–H··· $\pi$  conectam essas redes ao longo do eixo *b* (**Figura 36**) formando uma rede tridimensional supramolecular.

**Figura 35** – Empacotamento cristalino do complexo **1** na direção do eixo *c*.



Nota: As linhas tracejadas em verde e azul indicam interações N–H···Cl e C–H···O, respectivamente. Fonte: Dados de pesquisa.

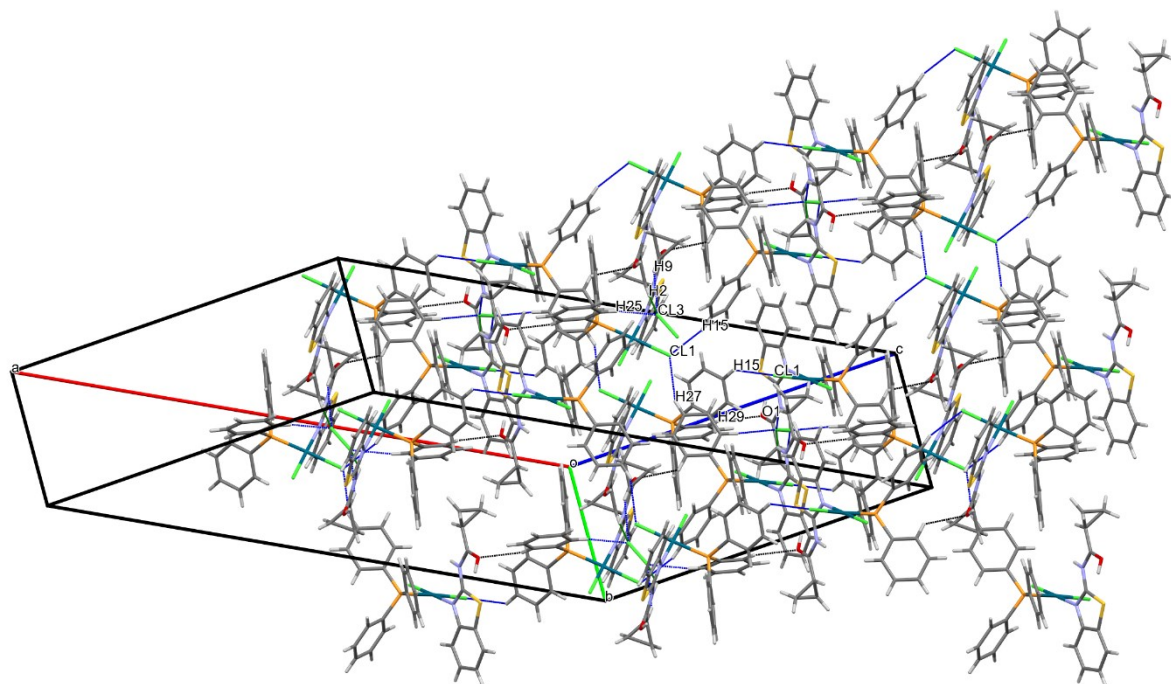
**Figura 36**– Interações C–H··· $\pi$  presentes no empacotamento cristalino do complexo **1** na direção do eixo b.



Nota: As linhas tracejadas em azul indicam interações C–H··· $\pi$ . Fonte: Dados de pesquisa.

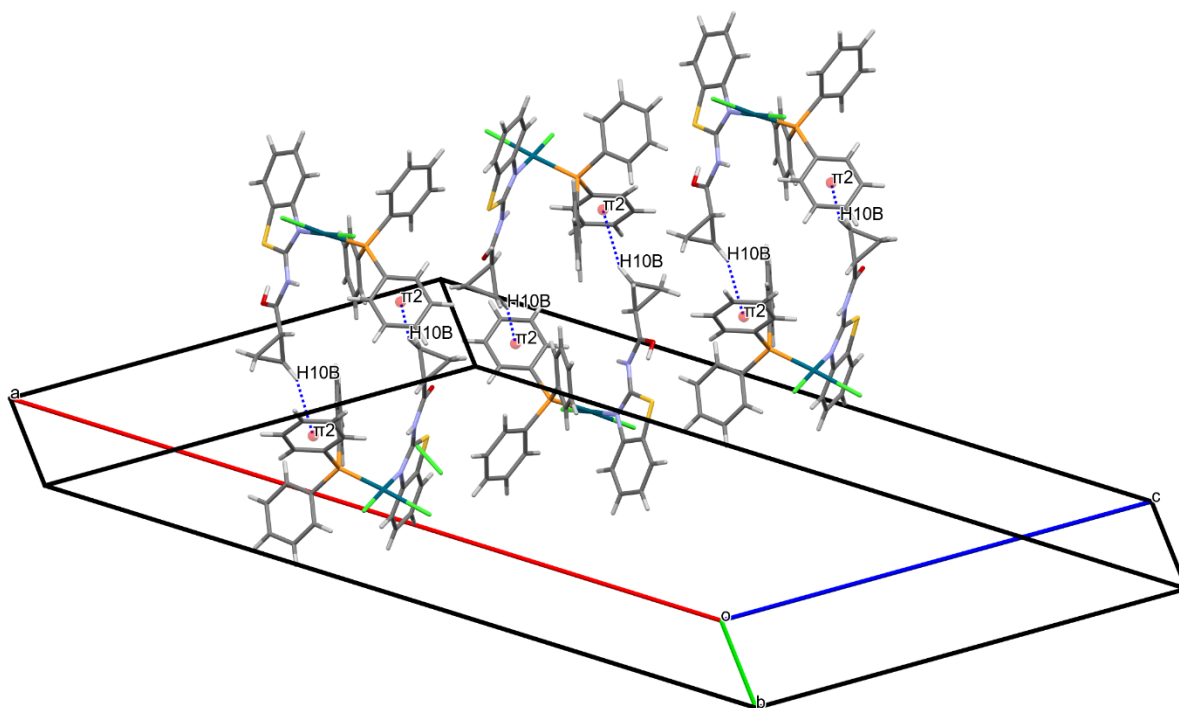
No complexo **2**, as interações C29–H29···O1 e C15–H15···Cl1A (em verde) ocorrem entre duas moléculas relacionadas por um centro de inversão formando dímeros ao longo do eixo *c* que geram um padrão de ligação de hidrogênio do tipo  $R_2^2(16)$  (ETTER, 1990). Estes dímeros são conectados por interações C–H···Cl (em azul) ao longo do eixo *b* em várias direções formando uma rede tridimensional (**Figura 37**). As interações do tipo C–H··· $\pi$  conectam essas redes ao longo da direção (101) (**Figura 38**) formando uma rede tridimensional supramolecular.

**Figura 37** – Empacotamento cristalino do complexo **2** na direção do eixo a.



Nota: As linhas tracejadas em verde, azul e preto indicam interações N-H...Cl, C-H...Cl e C-H...O, respectivamente. Fonte: Dados de pesquisa.

**Figura 38** – Interações C-H... $\pi$  presentes no empacotamento cristalino do complexo **2** na direção do eixo b.



Nota: As linhas tracejadas em azul indicam interações C-H... $\pi$ . Fonte: Dados de pesquisa.

### 6.7. Teste de estabilidade

A condutimetria foi realizada com o intuito de observar a estabilidade do complexo **1**. Para isso, a medida foi realizada em DMSO e avaliada nos tempos 0, 24 e 48 h. Mediu-se também a condutividade do DMSO que foi de  $2,66 \mu\text{S cm}^{-1}$ . E a partir dos resultados obtidos na **Tabela 8**, pode-se afirmar que o complexo permaneceu estável durante o tempo de experimento, apresentando pequenas variações ao longo das medidas. Desta forma, mostrando que não teve a substituição dos ligantes cloridos pelo DMSO.

**Tabela 8** – Condutividade do complexo **1** em DMSO.

TEMPO (hora)	CONDUTIVIDADE ( $\mu\text{S cm}^{-1}$ à 25°C)
0	3,82
24	4,80
48	4,87

Fonte: Dados da pesquisa.

### 6.8. Análise de Atividade Antiproliferativa

Testes de citotoxicidade foram realizados em células A2780 (tumoral de ovário) para os complexos e os ligantes em colaboração com a Universidade de Birmingham. Os resultados são apresentados na **Tabela 9**. A concentração de  $\text{IC}_{50}$  deste experimento foi calculada baseada na concentração real de metal encontrado na célula determinada por ICP. O precursor metálico e os ligantes utilizados na síntese foram inativos na linhagem celular A2780, sendo o valor de  $\text{IC}_{50}$  superior a  $50 \mu\text{M}$ , sendo assim considerados pouco ativos na linhagem testada.

Com esse teste, observa-se que ao coordenar o centro de paládio com os ligantes e a trifenilfosfina a atividade citotóxica teve um aumento significativo, comprovando ainda mais que a complexação é um mecanismo para melhoria da atividade antitumoral. Além disso, percebe-se que a troca do grupo funcional dos ligantes afeta diretamente na atividade, sendo que o complexo **3** possui a melhor atividade ( $\text{IC}_{50} = 1,51 \mu\text{M}$ ) e portanto, é o mais promissor para mais estudos.

Maia e colaboradores reportaram que o complexo *trans*- $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , subproduto obtido nos complexos **2** e **3**, precipita no meio biológico, não sendo possível assim a avaliação da sua atividade anticancerígena devido à baixa solubilidade em água (PBS). Desta forma,

pode-se concluir que os resultados de atividades obtidas neste trabalho são realmente dos complexos **2** e **3**.

**Tabela 9** – Valores das concentrações de IC<sub>50</sub> para os complexos frente a linhagem celular A2780.

Compostos	IC <sub>50</sub> (μM)
<i>Cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub> ]	> 50
L <sup>1</sup>	>50
L <sup>2</sup>	>50
L <sup>3</sup>	>50
<b>1</b>	24,55
<b>2</b>	20,89
<b>3</b>	1,51
CDDP	1,20±0,03

Fonte: Dados da pesquisa.

## 7. CONCLUSÃO

Os complexos de paládio coordenados com os ligantes L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> e L<sup>3</sup> foram sintetizados a partir do precursor *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>], e a eficiência das metodologias de síntese foi confirmada pelos resultados obtidos. Os produtos finais foram obtidos com rendimentos satisfatórios e demonstraram boa estabilidade tanto ao ar quanto à luz. A caracterização completa dos complexos foi realizada através de várias técnicas analíticas, incluindo espectroscopia de absorção na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear (RMN), espectrometria de massas e difração de raios X em monocristal.

A espectroscopia de absorção no infravermelho confirmou a presença dos grupos funcionais sendo possível identificar bandas características dos estiramentos  $\nu(\text{Pd-Cl})$  e  $\nu(\text{C=N})$ , que corroboram com a isomeria estrutural *cis* dos complexos. As análises de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos ligantes e complexos mostraram a presença dos grupos funcionais e a integração esperada dos átomos de hidrogênio e carbono, com pequenas alterações nos deslocamentos químicos que foram consistentes com a formação dos complexos. Além disso, a análise de RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} confirmou a coordenação da trifenilfosfina aos centros de paládio(II). A espectrometria de massas em alta resolução evidenciou a presença dos íons catiônicos esperados e a labilização do cloro para a entrada de água. Por fim, a difração de raios X de monocristal confirmou a esfera de coordenação proposta para os complexos.



A análise da atividade antiproliferativa dos complexos de paládio e dos ligantes em células tumorais A2780 mostrou que o precursor metálico *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>] e os ligantes isolados não apresentaram atividade antiproliferativa significativa, com valores de IC<sub>50</sub> superiores a 50 μM. Em contraste, a complexação do paládio com os ligantes e a trifenilfosfina resultou em um aumento notável da atividade citotóxica. Este efeito positivo demonstra a importância da complexação na melhoria da atividade antitumoral dos complexos. Entre os complexos avaliados, o complexo **3** destacou-se como o mais promissor, apresentando um valor de IC<sub>50</sub> de 1,51 μM, que é comparável à cisplatina (IC<sub>50</sub> = 1,20 μM) e indica um potencial significativo para desenvolvimento futuro. Além disso, a análise revelou que a substituição do grupo funcional nos ligantes tem um impacto direto na eficácia antitumoral dos complexos, reforçando a importância da escolha apropriada dos ligantes na síntese de novos agentes terapêuticos.

## **8. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Conforme foi visto neste trabalho, existem algumas perspectivas que se deseja realizar, como finalizar a caracterização estrutural, fazendo análise de UV-Vis, repetir a análise elementar e por fim divulgar os resultados obtidos no trabalho em forma de artigo científico.

Além disso, os complexos sintetizados neste trabalho não foram documentados anteriormente, e é possível sintetizar novos compostos trocando o centro metálico, assim como utilizar outros derivados de benzotiazol ou mesmo trocar o grupo trifenilfosfina e, desta forma, aumentar a possibilidade de criação de novos complexos com potencial atividade biológica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACKERMANN, S.; MROWKA, R. Cancer—An ongoing fight searching for reasons and therapies. **Acta Physiologica**, v. 226, n. 1, p. e13275, 2019.

AL-JANABI, A. S. et al. Synthesis and in vitro cytotoxicity studies of Pd (II) and Pt (II) acetamide complexes: Molecular structures of trans-[PdCl<sub>2</sub> (bzmta)<sub>2</sub>]. DMF (bzmta= 2-acetylamino-6-methylbenzothiazole) and cis-[PtCl<sub>2</sub> (bzta)<sub>2</sub>]. 2DMF (bzta= 2-acetylamino-6-methylbenzothiazole). **Polyhedron**, v. 185, p. 114591, 2020.

ALLEN, F. H.; KENNARD, O.; WATSON, D. G.; BRAMMER, L.; ORPHEN, A. G.; TAYLOR, R. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 12, p. S1-S19, 1987.

ANDRADE, M. de; SILVA, S. R. da. Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem. **Revista Brasileira de enfermagem**, v. 60, p. 331-335, 2007.

CEJUDO-MARIN, R. et al. Functional Superoxide Dismutase mimics. Structural characterization and magnetic exchange interactions of copper (II)– N-substituted sulfonamide dimer complexes. **Inorganic chemistry**, v. 43, n. 21, p. 6805-6814, 2004.

CHAKRABORTY, S.; RAHMAN, T. The difficulties in cancer treatment. **Ecancermedicalsecience**, v.6, p. 1-5, 2012.

CZARNOMYSY, R. et al. Platinum and palladium complexes as promising sources for antitumor treatments. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 15, p. 8271, 2021.

DASARI, S.; TCHOUNWOU, P. B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. **European journal of pharmacology**, v.740, p. 364-378, 2014.

DE ALMEIDA, E. T. et al. Emprego de compostos organometálicos mononucleares de paládio (II) na ativação de macrófagos peritoneais de camundongos. **Química Nova**, v. 28, p. 405-408, 2005.

DICKENS, E.; AHMED, S. Principles of cancer treatment by chemotherapy. **Surgery (Oxford)**, v. 36, n. 3, p. 134-138, 2018.

ETTER, M. C. Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. **Accounts of Chemical Research**, v. 23, n. 4, p. 120-126, 1990.

FERLAY, Jacques et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. **Lyon, France: International Agency for Research on Cancer**, 2024. Disponível em: <<https://gco.iarc.who.int/today>>, acessado em: fevereiro de 2024.

HOUSMAN, G.; BYLER, S.; HEERBOTH, S.; LAPINSKA, K.; LONGACRE, M.; SNYDER, N.; SARKAR, S. Drug resistance in cancer: an overview. **Cancers (Basel)**, v.6, p. 1769-1792, 2014.

HUMMEL, H. U.; KORN, U. Dithiocarbimates from Sulfonamides, Part 1: Preparation and X-Ray Crystal Structures of  $K_2 [S_2C=N-SO_2-C_6H_5] \cdot 2H_2O$  and  $K_2 [S_2C=N-SO_2-C_6H_4-Cl] \cdot 2H_2O$ . **Zeitschrift für Naturforschung B**, v. 44, n. 1, p. 24-28, 1989.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. “Como se comportam as células cancerosas?” Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/como-se-comportam-celulas-cancerosas>>. Acesso em: janeiro de 2024.

INKPEN, Michael S. et al. Rapid Sonogashira cross-coupling of iodoferrocenes and the unexpected cyclo-oligomerization of 4-ethynylphenylthioacetate. **Chemical Communications**, v. 49, n. 50, p. 5663-5665, 2013.

IRFAN, A. et al. Benzothiazole derivatives as anticancer agents. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, v. 35, n. 1, p. 265-279, 2020.

JOHNSTONE, T. C.; SUNTHARALINGAM, K.; LIPPARD, S. J. The next generation of platinum drugs: targeted Pt(II) agents, nanoparticle delivery, and Pt(IV) prodrugs. **Chemical Reviews**, v. 116, p. 3436–3486, 2016.

KE, L. R.; XIA, W. X.; QIU, W. Z.; HUANG, X. J.; YANG, J.; YU, Y. H.; LIANG, H.; LIU, G. Y.; YE, Y. F.; XIANG, Y. Q.; GUO X.; LV, X. Safety and efficacy of lobaplatin combined with 5-fluorouracil as first-line induction chemotherapy followed by lobaplatin-radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results of a prospective phase II trial. **BMC Cancer**, v. 17, p. 2-9, 2017.

KHAN, K. M. et al. Synthesis of novel inhibitors of  $\beta$ -glucuronidase based on benzothiazole skeleton and study of their binding affinity by molecular docking. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 19, n. 14, p. 4286-4294, 2011.

KUMAR, M. et al.  $Co^{2+}/Co^{+}$  redox tuning in methyltransferases induced by a conformational change at the axial ligand. **Inorganic chemistry**, v. 51, n. 10, p. 5533-5538, 2012.

MADHULAXMI, M. et al. Role of cisplatin in oral squamous cell carcinoma—A review. **Journal of Advanced Pharmacy Education and Research**, v. 7, n. 2-2017, p. 39-42, 2017.

MAIA, P. I. da S. et al. Palladium (II) complexes with thiosemicarbazones: syntheses, characterization and cytotoxicity against breast cancer cells and anti-Myco bacterium tuberculosis activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, p. 1177-1186, 2010.

NAGHIPOUR, Ali et al. Crystal structure of a novel polymorph of trans-dichlorobis (triphenylphosphine) palladium (II) and its application as a novel, efficient and retrievable catalyst for the amination of aryl halides and stille cross-coupling reactions. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 841, p. 31-38, 2017.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Types of cancer treatment. 2021. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types> >. Acesso em: janeiro de 2024.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. What Is Cancer?. 2021. Disponível em: <>. Acesso em: janeiro de 2024.

OLIVEIRA, Carolina G. et al. Novel tetranuclear Pd II and Pt II anticancer complexes derived from pyrene thiosemicarbazones. **Dalton Transactions**, v. 49, n. 28, p. 9595-9604, 2020.

OLIVEIRA, Carolina G. et al. Palladium (II) complexes with thiosemicarbazones derived from pyrene as topoisomerase IB inhibitors. **Dalton Transactions**, v. 48, n. 44, p. 16509-16517, 2019.

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Complexos fosfínicos e suas aplicações na medicina. **Química Nova**, p. 651-659, 1996.

RODRÍGUEZ-BÁRZANO, A. et al. Synthesis and anticancer activity evaluation of  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>R ruthenium complexes bearing chelating diphosphine ligands, **Dalton Transactions**, v. 44, p. 3265–3270, 2015.

SCHIER, A.; SCHMIDBAUR, H. P-Donor Ligands. **Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry**, 2011.

SILVA, T. H. Á.; BUTERA, A. P.; LEAL, D. H. S.; ALVES, R. J. Agentes antitumorais inibidores da angiogênese - Modelos farmacofóricos para inibidores da integrina  $\alpha_3\beta_1$ . **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, p. 1–17, 2007

SOUSA, L. M. **Síntese, caracterização e estudos biológicos envolvendo complexos de paládio(II) e rutênio(II) com hidrazidas e carbazatos.** 2016. 146 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Exatas e da Terra) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2016.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2016.108>

VASCONCELOS, ANILTON CESAR. Patologia geral em hipertexto. **Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2000.**

WANG, D.; LIPPARD, S. J. Cellular processing of platinum anticancer drugs. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, p. 307-320, 2005.

WEERSINK, R. A., et al. Techniques for delivery and monitoring of TOOKAD (WST09)-mediated photodynamic therapy of the prostate: Clinical experience and practicalities. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 79, n. 3, p. 211 – 222, 2005.

ZHANG, W. Q. et al. A chiral bis (betaine) catalyst for the Mannich reaction of azlactones and aliphatic imines. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 17, n. 51, p. 4085-4088, 2012.



## ENCONTRO REGIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA

09 A 11 DE DEZEMBRO DE 2022 | BELO HORIZONTE

### CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO

Declaramos que o trabalho intitulado "Síntese e caracterização de complexos de Paládio(II) e Platina(II) com ligante 2-acetilaminobenzotiazol com potencial de ação anticancerígena" foi apresentado por Thais C. P. de Souza (UFU) no "34º Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química de Minas Gerais" realizado no CAD 1- Centro de atividades didáticas 1 – UFMG, em Belo Horizonte-MG, no dia 11 de dezembro de 2022.

SBQ - Sociedade Brasileira de Química  
Regional Minas Gerais  
CNPJ: 049.353.568/0001-85



Secretaria Regional de Minas Gerais (2022-2024)



SUSTENTABILIDADE  
O DESAFIO DA NOVA GERAÇÃO

# 34º ENCONTRO REGIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA

09 A 11 DE DEZEMBRO DE 2022 | BELO HORIZONTE - MG

## CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho 'Síntese e caracterização de complexos de Paládio(II) e Platina(II) com ligante 2-acetilaminobenzotiazol com potencial de ação anticancerígena' (QI-39), de autoria de Thais C. P. de Souza, Danilo N. Farago, Thibault Lapierre, Celso O. Rezende J., Pedro Henrique de O. Santiago, Javier Ellena, Carolina G. Oliveira, foi apresentado na forma de pôster durante o XXXIV ERSBQ-MG, realizado no CAD I da UFMG, em Belo Horizonte-MG, no período de 09 a 12 de dezembro de 2022.

**Heveline Silva**

*Presidente da Comissão Organizadora  
Secretária Regional da SBQ-MG*

**Celso de Oliveira Rezende Jr.**

*Presidente da Comissão Científica  
Vice-secretário Regional da SBQ-MG*

# Certificado

Certificamos que o trabalho

'Síntese e caracterização de complexo de Paládio(II) com ligante 2- acetilaminobenzotiazol com potencial de ação anticancerígena'

de autoria de

Thais Cristina Prado de Souza

foi apresentado na Modalidade Pôster, no(s) dia(s) 19/10/2022, como parte das atividades da atividade de extensão **9º Workshop do PPGQUI**, promovido(a) pelo(a) Instituto de Química (IQUFU) da Universidade Federal de Uberlândia, vinculado ao programa **'VisitaQUI'**, realizado(a) no período de 19/10/2022, sob a coordenação do(a) João Flavio da Silveira Petrucci.



Prof. Dr. Hélder Eterno da Silveira  
Pró-Reitor de Extensão e Cultura

Uberlândia (MG), 07 de Novembro de 2022.



## 9º Workshop do PPGQUI

### PROPOSTA

O 9º Workshop do PPGQUI-UFU tem como objetivo fomentar a discussão a respeito de temas importantes para alunos de pós-graduação e graduação referentes a sua formação. Nessa edição, foram realizadas mesas-redondas com o tema de internacionalização e as oportunidades para o recém-doutor após a titulação. Também foram oferecidos minicursos para aprimoramento técnico-científico dos alunos com palestrantes de alto gabarito. Espera-se com esse projeto fomentar a discussão no nível de pós-graduação bem como fortalecer o ensino, pesquisa e divulgação científica do programa de pós-graduação em química da UFU. A comunidade externa é parte importante na execução do evento, pois participaram efetivamente das discussões levantadas (oportunidades de trabalho para os pós-graduandos, estratégias para internacionalização, etc), caracterizando a interação dialógica. Além disso, a divulgação do evento para a comunidade externa foi contemplada com a acessibilidade do evento via canal do youtube. O preparo e apresentação de "flash presentations" a respeito da pesquisa realizada no IQ-UFU com uma linguagem simples visa a divulgação científica destinada principalmente a comunidade externa.

### OBJETIVO GERAL

O objetivo é fomentar a discussão acerca de temas atuais e importantes para incrementar o aprendizado dos alunos de pós-graduação e graduação em química da UFU.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Fornecer aos alunos as principais oportunidades de internacionalização, bem como fomentar a ideia de pesquisa internacional;
- Discutir os aspectos atuais da vida do pós-graduando em termos de oportunidades de trabalho;
- Apresentar os trabalhos científicos realizados pelo programa na forma de flash presentations;
- Oferecer minicursos específicos para aumentar a capacidade científica dos alunos.

### PÚBLICO ALMEJADO

Alunos de pós-graduação e graduação;  
Profissionais de química fora da área acadêmica.

### LOCAL E PERÍODO DE EXECUÇÃO

UFU Santa Mônica. Realizado no período de 19/10/2022.

**Realização:**  
Instituto de Química

**Coordenador:**  
Prof. João Flavio da Silveira Petrucci



**UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE  
UBERLÂNDIA**



**Pró-Reitor de Extensão e Cultura:**  
Prof. Dr. Hélder Eterno da Silveira

**Diretora de Extensão:**  
Me. Valéria Maria Rodrigues

**Diretor de Cultura:**  
Prof. Dr. Alexandre José Molina

**Diretora do Centro de Incubação de  
Empreendimentos Populares Solidários:**  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cristiane Betanho

**Universidade Federal de Uberlândia  
Pró-Reitoria de Extensão e Cultura**

**Diretoria de Extensão / Setor de Registro e Informação de  
Extensão**

Conforme Estatuto e Regimento Geral Universidade Título IV  
Capítulo I – Seção IV – Art. 138 § 2º

Data: **07/11/2022** Cadastro SIEX/UFU: **26842/22**

Responsável: (Cadastro – Emissão – Registro)  
Setor de Registro e Informação de Extensão

# **A MINIREVIEW OF THERAPEUTIC STRATEGIES AND STUDIES INVOLVING THIOSEMICARBAZONE DERIVATIVES IN TUBERCULOSIS TREATMENT**

**Rafael Aparecido Carvalho Souza**  
Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

**Carolina Gonçalves Oliveira**  
Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

**Gustavo Martins de Almeida**  
Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

**Aline da Silva Xavier da Cruz**  
Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

**Thais Cristina Prado de Souza**  
Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

 [10.37885/231114979](https://doi.org/10.37885/231114979)