



UNESP – UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE ARARAQUARA



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado

Compostos de paládio(II) contendo ligantes N,S-quelantes: síntese,
caracterização e investigação da atividade biológica.

NATHÁLIA ARIANE THOMAZELLA

Araraquara

2016

NATHÁLIA ARIANE THOMAZELLA

**Compostos de paládio(II) contendo ligantes N,S-quelantes: síntese,
caracterização e investigação da atividade biológica.**

Dissertação apresentada ao Instituto de Química,
Universidade Estadual Paulista, como parte dos
requisitos para obtenção do título de Mestre em
Química.

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto
Co-Orientadora: Profa. Dra. Carolina Valério Barra Rocha

Araraquara
2016

FICHA CATALOGRÁFICA

T452c Thomazella, Nathália Ariane
Compostos de paládio(II) contendo ligantes N,S-
quelantes: síntese, caracterização e investigação da atividade
biológica / Nathália Ariane Thomazella –
Araraquara : [s.n], 2016
94 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Química
Orientador: Adelino Vieira de Godoy Netto
Coorientador: Carolina Valério Barra Rocha

1. Paládio. 2. Ressonância magnética nuclear.
3. Citotoxicidade. 4. Câncer. 5. Quelantes. I. Título.

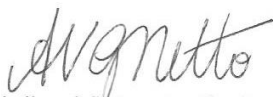
Elaboração: Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação do Instituto de Química
Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação

NATHÁLIA ARIANE THOMAZELLA

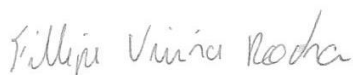
Dissertação apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestra em Química.

Araraquara, 25 de fevereiro de 2016.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto (Orientador)
Instituto de Química / UNESP / Araraquara - SP



Prof. Dr. Fillipe Vieira Rocha
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia / UFSCar / São Carlos - SP



Profª Drª Sofia Nikolaou
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras / USP / Ribeirão Preto - SP

Dados Curriculares

1. Dados Pessoais

Nome: Nathália Ariane Thomazella

Data de Nascimento: 09 de janeiro de 1987

Naturalidade: Rio Claro – SP

Nacionalidade: Brasileira

Filiação: Pai: Valdeci Thomazella

Mãe: Sandra Aparecida Deroldo Thomazella

Endereço profissional

Departamento de Química Geral e Inorgânica, Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”- UNESP, Araraquara - SP.

e-mail: nat@iq.unesp.br

2. Formação Acadêmica

2014-2016 Mestrado em Química

Área de Concentração: Química Inorgânica.

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, IQ-UNESP, Araraquara.

Dissertação: Compostos de Pd(II) contendo ligantes N,S-quelantes: síntese, caracterização e investigação da atividade biológica.

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto.

Bolsa: CAPES.

2009-2013 Licenciatura em Química

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, IQ-UNESP, Araraquara.

3. Atividades Científicas

Trabalhos publicados em anais de eventos

XXIII Congresso de Iniciação Científica da UNESP, realizado no Instituto de Química, na cidade de Araraquara referente à primeira etapa, no período de 30 de outubro a 01 de novembro de 2011. Trabalho/resumo aceito para ser apresentado na forma de painel: “Síntese e caracterização de um novo ciclopaladado contendo NCO- e 4-aminopiridina” dos autores THOMAZELLA, N. A.; MAURO, A.E. e de SOUZA, R. A.

IV Amostra de Pesquisa em Educação, realizado na Faculdade de Ciências e Letras (FCL), na cidade de Araraquara, no dia 25 de maio de 2010. Trabalho aceito para ser apresentado na forma de apresentação: “Objetos de aprendizagem no ensino de química” dos autores THOMAZELLA, N. A. e BIZELLI, M. H. S. S.

Participação em Reuniões Científicas, Congressos e Encontros.

1st UNESP NMR Symposium - Recent Advances in NMR Spectroscopy: A Powerful Tool for Fundamental and Applied Research, realizado no dia 8 de novembro de 2014, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

41º Semana da Química, realizado no período de 17 a 21 de outubro de 2011, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

VIII Evento de Educação em Química, “Os Instrumentos de Avaliação no Ensino de Química”, realizado no período de 25 a 27 de agosto de 2010, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

II Quimiarte – Semana da Cultura e Arte do IQ. Realizada no período no dia 19 de junho de 2009, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

Comissão Organizadora

X Evento de Educação em Química, “A Química como ferramenta interdisciplinar”, realizado no período de 29 a 31 de agosto de 2012, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

IX Evento de Educação em Química, “Linguagem no Ensino de Química”, realizado no período de 31 de agosto a 02 de setembro de 2011, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

4. Estágios, Bolsas e Auxílios

Estágio Voluntário no Programa de Extensão Inclusão Digital para a 3ª idade, realizada na UNESP-Araraquara no período de Março a Junho/2013.

Bolsa no Programa Institucional de Iniciação á docência – PIBID concedida pela CAPES de março/2012 a março/2013.

Bolsa de Iniciação Científica (IC) concedida pelo CNPq de Novembro/2010 a Outubro/2011, intitulada em: *Designs* de espécies moleculares e supramoleculares contendo cobre(II) e paládio(II).

Bolsa no Programa de Ensino de Ciências – PROENQ concedida pelo UNESP-Araraquara de Março a Dezembro/2009 e Março a Dezembro/2010.

5. Experiência Profissional

CEMPEQC - Centro de Monitoramento e Pesquisa da Qualidade de Combustíveis, Petróleo e Derivados, 15 de agosto de 2012 a 13 de dezembro de 2013.

Prefeitura Municipal de Araraquara, Agente Administrativo de Serviços Públicos, 09 de agosto de 2011 a 13 de agosto de 2012.

Hatsukoy Indústria e Comercio de Cosméticos Ltda, 07 de julho de 2008 a 02 de maio de 2009.

Renata A. dos Santos Arnold de Moraes, 07 de março de 2005 a 03 de outubro de 2005.

Marbel R. C. Comercio Importação Exportação Ltda, 06 de novembro de 2006 a 06 de fevereiro de 2008.

Dedico a todos aqueles que de alguma forma estiveram e estão próximos a mim, fazendo esta vida valer cada vez mais a pena.

“Pois cada átomo que pertence a mim igualmente pertence a ti”

Walt Whitman

Agradecimento

A realização desta dissertação marca o fim de uma importante etapa da minha vida. Sua concretização só foi possível, graças à ajuda de inúmeras pessoas que contribuíram de forma imprescindível para a sua elaboração. Eles que a tornaram possível e expresso a todos a minha mais profunda gratidão.

Gostaria de destacar a importância de duas pessoas neste trajeto. Meu orientador, Prof. Dr. Adelino, pelo trabalho ao longo de todo o programa de mestrado, pelo respeito, apoio e disponibilidade nesses dois anos. Obrigada pela liberdade e confiança, que foram essenciais para meu crescimento. E a Profa. Dra. Carolina pela contribuição digna de co-orientadora, pelos conselhos, incentivo e dedicação a esse trabalho. Esta dissertação não seria a mesma sem a contribuição de vocês.

O meu agradecimento se estende aos colaboradores científicos. Prof. Dr. Adriano Bof de Oliveira (UFSE) por ceder gentilmente o ligante utilizado na dissertação. Professora Iracilda Zeppone Carlos e o Prof. Dr. Fillipe Rocha, pela realização dos ensaios de citotoxicidade. Prof. Dr. Flavio Junior Caires pela realização das análises térmicas. Rafael, Serginho e Nivaldo por facilitar minhas atividades com a obtenção dos espectros no infravermelho e RMN.

À Profa. Dra. Isabele Nascimento e ao Dr. Rodrigo Alves, meu reconhecimento, pelas dicas e questionamentos durante o exame de qualificação.

Agradeço o conjunto de docentes do Departamento de Química Geral e Inorgânica, em especial o Prof. Mauro, a Profa. Regina e a Profa. Vânia, pela convivência e conhecimentos transmitidos. Os funcionários da pós-graduação, da biblioteca e a Valéria, pelo carinho e atenção.

O pessoal do grupo de pesquisa do Laboratório de Organometálicos, pelo convívio, colaboração do dia a dia, pelas ótimas conversas e principalmente pelas amizades.

Os meus amigos de longa data, os amigos de faculdade e a LIC 2009, agradeço pelos inúmeros momentos felizes. Lembrarei-me de vocês para sempre.

Agradeço a toda minha família, que sempre torceu por mim e vibrou com minhas vitórias. Principalmente meus pais, Valdeci e Sandra, que sempre me incentivaram, me apoiaram e me deram a coragem de prosseguir e alcançar caminhos cada vez mais distantes.

Meu marido, Di, pelo companheirismo, amizade, compreensão e apoio ao longo do processo de construção deste trabalho. Sem o seu amor, eu não teria chego até aqui. Obrigada por ter feito do meu sonho o nosso sonho.

A CAPES agradeço pelo período de bolsa concedida, sem a qual a conclusão deste estudo teria sido muito mais árdua.

A todos aqueles que, embora não nomeados, demonstraram seus inestimáveis apoios em distintos momentos, o meu reconhecido e carinhoso muito obrigado!

Com vocês divido a alegria desta conquista.

“Diante da vastidão do tempo e da imensidão do espaço é uma alegria para mim compartilhar uma época e um planeta com você.”

Carl Sagan.

“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos.”

Marcel Proust

Resumo

A descoberta das propriedades antitumorais do composto cis-[PtCl₂(NH₃)₂], conhecido como cisplatina, colocou o uso de compostos de coordenação em evidência nas aplicações medicinais. Desde então, a comunidade científica se empenha para encontrar compostos de coordenação que possuam um espectro de atividade mais amplo e que apresentem menos efeitos adversos do que a cisplatina. A escolha do paládio como centro metálico se baseia no fato de possuírem similaridade com a química de coordenação da platina.

O trabalho apresenta quatro novos complexos de Pd(II), sintetizados partindo-se do precursor [PdCl₂(MeCN)₂] com o ligante N-Metil-2-[4-(4-hidróxifenil)butan-2-ilideno]hidrazina-1-carbotioamida (FMTSC), trifenilfosfina e os íons Cl⁻, I⁻, SCN⁻ e N₃⁻, formando assim os complexos [PdCl(FMTSC)(PPh₃)]Cl (**1**), [PdI(FMTSC)(PPh₃)]Cl (**2**), [Pd(SCN)(FMTSC)(PPh₃)]Cl (**3**) e [Pd(N₃)(FMTSC)(PPh₃)] (**4**). Todos os complexos foram isolados, purificados e caracterizados por análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de 1D e 2 D, análise termogravimétrica e espectrometria de massa.

Os dados experimentais sugerem que, em todos os casos, a coordenação do ligante FMTSC ocorreu através do átomo de enxofre do grupo tiocarbonila e pelo nitrogênio azometínico. Os dados de ressonância magnética nuclear para os complexos **1-3** apresentam o sinal do hidrogênio hidrazínico, mostrando coordenação com o ligante neutro. Já no complexo **4**, a ausência deste sinal mostra a desprotonação do ligante.

Em todos os compostos foi confirmada a presença de dois conjuntos de sinais para os núcleos de ¹H e ¹³C, indicando a presença de duas espécies em solução (a/b).

Os complexos tiveram sua citotoxicidade investigada, in vitro, pelo método do MTT frente linhagem de células tumorais MCF-7 – adenocarcinoma mamário humano, com resultados promissores para os complexos que mostraram valores de IC₅₀ na faixa 0,73-1,28 μM contra 19,60 μM da cisplatina.

Palavras-chave: Paládio(II), RMN, citotoxicidade e atividade biológica.

Abstract

The discovery of the antitumor properties of the compound cis- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$, known as cisplatin, put in evidence the use of coordination compounds in evidence in medicinal applications. Since then, intense efforts have been undertaken to find coordination compounds that have a broader spectrum of activity with less adverse effects than cisplatin. The choice of palladium as the metal center is based on the fact that it has similarity with the platinum coordination chemistry.

This work presents four new complexes of Pd (II), synthesized starting from the precursor $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ with ligand N-Methyl-2-[4-(4-hydroxy-phenyl)butan-2-ylidene]hydrazine-1-Carbothioamide (FMTSC), triphenylphosphine and the ions (Cl^- , I^- , SCN^- and N_3^-), thus forming the complex $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**1**), $[\text{PdI}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**2**), $[\text{Pd}(\text{SCN})(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**3**) and $[\text{Pd}(\text{N}_3)(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]$ (**4**). All complexes were isolated, purified and characterized by elemental analysis, infrared vibrational spectroscopy, 1D and 2D nuclear magnetic resonance, thermogravimetric analysis and mass spectrometry.

The experimental data suggest that, in all cases, the FMTSC coordinates through the sulfur atom of the thiocarbonyl group and the azomethynic nitrogen. Nuclear magnetic resonance spectra for complexes 1-3 show the presence of the hydrazinic hydrogen signal, indicating that the ligand behaves as neutral ligand coordination with the neutral ligand. For complex 4, the absence of this signal suggests the deprotonation of the ligand.

In all the compounds it was verified the presence of two sets of signals for ^1H and ^{13}C nuclei, indicating the existence of two species in solution (a/b).

The in vitro cytotoxicity of the complexes was investigated, by MTT method against line of MCF-7 tumor cells - human mammary adenocarcinoma, with promising IC_{50} values in the range 0,73-1,28 μM against 19,60 μM of cisplatin.

Keywords: Palladium (II), NMR, cytotoxicity and biological activity.

Lista de Ilustrações

Figura 1. Perspectiva para as causas de mortes por doenças entre 2004 – 2030.	17
Figura 2. Estimativa dos números de novos casos por sexo, no Brasil em 2016.	18
Figura 3. Estimativa de mortalidade por fatores de risco.	19
Figura 4. Diferentes tipos de adutos DNA-cisplatina, para uma dada sequencia aleatória.	21
Figura 5. Compostos de platina aprovados para uso clínico mundialmente.	22
Figura 6. Mecanismo associativo de substituição de ligantes em complexos d^8	22
Figura 7. Estrutura dos complexos e esquema de reação de formação dos adutos bifuncionais.	24
Figura 8. Esquema representativo da ligação entre metais e ligantes fosfínicos terciários.	24
Figura 9. Fórmula dos compostos do tipo $[PdX(4-Pht)(PPh_3)]X$ ($X = I^-$ e SNC^-) e ensaio de inibição da topo-II.	25
Figura 10. Arranjo estrutural das tiossemicarbazonas.	26
Figura 11. Representação das formas tautoméricas e aniônicas da tiossemicarbazona.	27
Figura 12. Formas de coordenação do ligante tiossemicarbazona.	27
Figura 13. Representação do composto Tiacetazona.	28
Figura 14. Representação estrutural do composto “Triapina”.	28
Figura 15. Estrutura do ligante tiossemicarbazona e seu complexo de paládio.	29
Figura 16. Estruturas do ligante aptsc e do complexo $[Pd(aptsc)(PPh_3)](NO_3).H_2O$ (A).	29
Figura 17. Estrutura dos complexos das tiossemicarbazonas $Cu(TSC)Cl$	30
Figura 18. Estruturas do MTT e formazana envolvidas no processo de quantificação da viabilidade celular.	37
Figura 19. Espectro vibracional da trifenilfosfina na região do infravermelho.	40
Figura 20. Formula estrutural da N-Metil-2-[4-(4-hidróxifenil)butan-2-ilideno]hidrazina-1-carbotioamida (FMTSC).	42
Figura 21. Espectros vibracionais na região de $4000-400\text{ cm}^{-1}$ do IV do ligante e dos complexos 1-4	44
Figura 22. Três estruturas de ressonância da tiossemicarbazona (I, II e III).	47
Figura 23. Duas estruturas de ressonância (I e II) com grande contribuição ao híbrido ressonante da forma aniônica da tiossemicarbazona.	48
Figura 24. Numeração das posições dos átomos de ligante FMTSC e dos complexos 1-4	49
Figura 25. Espectro de RMN de 1H e ^{13}C do ligante FMTSC, em $CDCl_3$	52
Figura 26. Formas possíveis para as espécies a/b do ligante FMTSC.	53
Figura 27. Formas possíveis para o ligante FMTSC.	54
Figura 28. Espectro de RMN de 1H dos complexos 1-4 em $CDCl_3$	55
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C dos complexos 1-4 em $CDCl_3$	56

Figura 30. Setas de correlação observadas nos experimentos gHSQC e gHMBC para o complexo 1 .	58
Figura 31. Mapa de contorno do experimento gHSQC ^1H - ^{15}N , em CDCl_3 , para o complexo 1 .	59
Figura 32. Mapa de contorno do experimento gHMBC ^1H - ^{15}N , em CDCl_3 , para o complexo 1 .	59
Figura 33. Setas de correlação observadas no experimento gCOSY ^1H - ^1H do complexo 3 .	60
Figura 34. Mapa de contorno do experimento gCOSY ^1H - ^1H , em CDCl_3 , para o complexo 3 .	61
Figura 35. Expansão do mapa de contorno do experimento gCOSY ^1H - ^1H , em CDCl_3 , para o complexo 3 .	61
Figura 36. Setas de correlação observadas no experimento gHSQC ^1H - ^{13}C e gHMBC ^1H - ^{13}C do complexo 3 .	62
Figura 37. Mapa de contorno do experimento gHSQC ^1H - ^{13}C , em CDCl_3 , para o complexo 3 .	63
Figura 38. Expansão do mapa de contorno do experimento gHSQC ^1H - ^{13}C , em CDCl_3 , para o complexo 3 .	63
Figura 39. Mapa de contorno do experimento gHMBC ^1H - ^{13}C , em CDCl_3 , para o complexo 3 .	64
Figura 40. Setas de correlação observadas no experimento gCOSY ^1H - ^1H do complexo 4 .	65
Figura 41. Mapa de contorno do experimento gCOSY ^1H - ^1H , em CDCl_3 , para o complexo 4 .	65
Figura 42. Espectro de massa dos complexos 1-4 .	67
Figura 43. Curvas TG/DSC dos compostos 1-4 .	69
Figura 44. Proposta estrutural para as formas 1-4 .	72

Lista de Tabela

Tabela 1. Reagentes e solventes utilizados nas preparações dos compostos.....	32
Tabela 2. Dados de análise elementar e condutividade molar dos complexos 1-4	39
Tabela 3. Principais frequências vibracionais, em cm^{-1} , observadas nos espectros no IV dos pseudo-haletos livres e coordenados.	41
Tabela 4. Principais frequências na região do infravermelho do ligante FMTSC e dos complexos 1-4	45
Tabela 5. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C , gCOSY ^1H - ^1H , gHSQC ^1H - ^{13}C e ^1H - ^{15}N e gHMBC ^1H - ^{13}C e ^1H - ^{15}N do ligante FMTSC e dos complexos 1-4	50
Tabela 6. Dados referentes à análise térmica dos compostos 1-4	70
Tabela 7. Valores de IC_{50} para o ligante FMTSC e os complexos 1-4 obtidos frente à MCF-7.	73

Lista de Abreviaturas e Siglas

ATP – Adenosina trifosfato

Å – Angstrom

DNA – Ácido desoxirribonucleico

FMTSC – Frambiona-tiossemicarbazona

IC₅₀ – Concentração inibitória de 50% da viabilidade celular

MCF-7 – Linhagem tumoral de adenocarcinoma mamário humano

MEM – (Modified Eagle Médium): meio essencial mínimo (mistura de sais enriquecidos com aminoácidos, vitaminas e outros componentes essenciais para o crescimento celular)

MTT – Sal brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-5-difeniltetrazólio

m/z – Razão massa/carga

PPh₃ – Trifenilfosfina

v_{as} – estiramento assimétrico

v_s – estiramento simétrico

δ_{as} – deformação angular assimétrica no plano

γ – deformação fora do plano

β – deformação no plano.

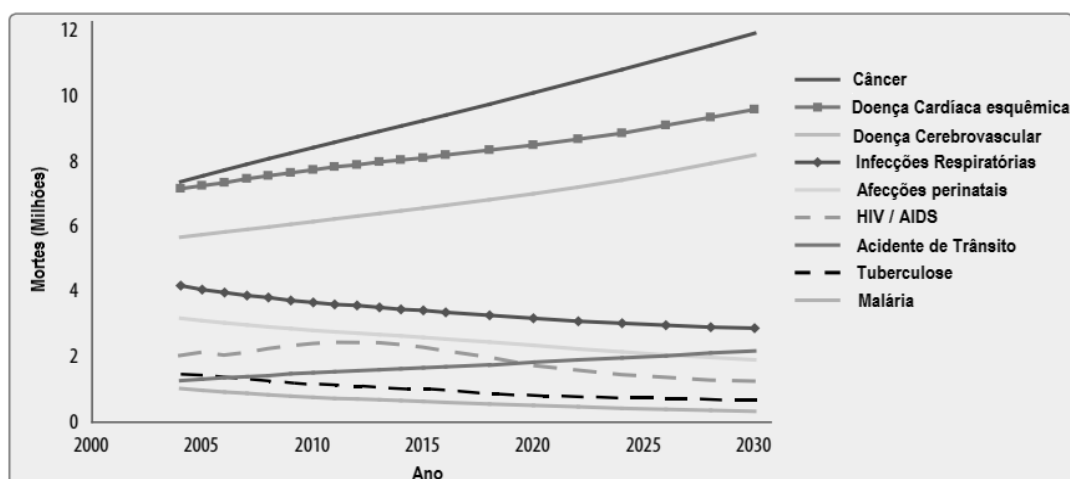
Sumário

1	Introdução	17
1.1	Tiossemicarbazonas	26
2	Objetivos e Planejamento	31
3	Parte Experimental.....	32
3.1	Reagentes e Solventes	32
3.2	Preparação dos Complexos de Paládio.....	32
3.2.1	Síntese do ligante FMTSC	32
3.2.2	Síntese do $[PdCl_2(MeCN)_2]$	33
3.2.3	Síntese do $[PdCl(FMTSC)(PPh_3)]Cl$ (1)	33
3.2.4	Síntese do $[PdI(FMTSC)(PPh_3)]Cl$ (2)	33
3.2.5	Síntese do $[Pd(SCN)(FMTSC)(PPh_3)]Cl$ (3).....	34
3.2.6	Síntese do $[Pd(N_3)(FMTSC)(PPh_3)]$ (4)	34
3.3	Caracterização dos compostos.....	34
3.3.1	Análise Elementar	34
3.3.2	Condutividade Molar.....	34
3.3.3	Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho	35
3.3.4	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	35
3.3.5	Espectrometria de massa	35
3.3.6	Análise Termogravimétrica.....	35
3.4	Ensaio de citotoxicidade.....	36
4	Resultados e Discussão	38
4.1	Sínteses	38
4.2	Análise Elementar e Condutância	39
4.3	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)	40
4.4	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).....	47
4.5	Espectrometria de massa.....	67
4.6	Análise Termogravimétrica	69
4.7	Investigação da atividade citotóxica frente à linhagem tumoral MCF-7	73
5	Conclusão	75

1 Introdução

A industrialização e os avanços das ciências médicas ocasionaram uma significativa alteração da demografia mundial, devido à redução das taxas de mortalidade e ao aumento da expectativa de vida. Como consequência, houve uma alteração no perfil de mortalidade, com diminuição da taxa de mortes provocadas por doenças infecciosas e aumento da taxa de mortes associadas a doenças crônico-degenerativas, especialmente doenças cardiovasculares e câncer. A Organização Mundial de Saúde (Figura 1) estima que em 2020, o número de novos casos anuais de morte por câncer esteja na ordem de 10 milhões e, que em 2030, deva haver 21 milhões de casos incidentes, levando 13 milhões á óbito, fazendo com que o câncer alcance a maior taxa de mortalidade comparada a outras doenças¹.

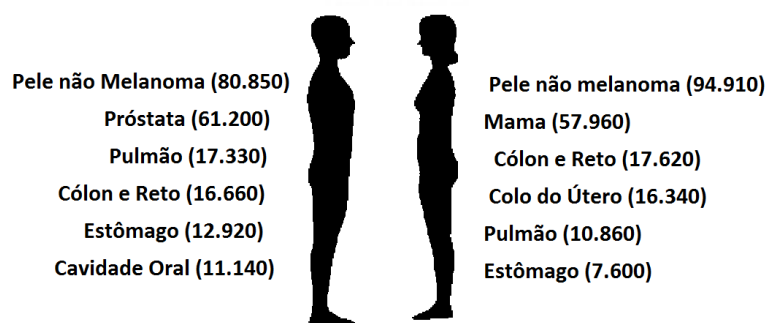
Figura 1. Perspectiva para as causas de mortes por doenças entre 2004 – 2030.



Fonte: WHO¹.

No Brasil, a estimativa para o ano de 2016, é de aproximadamente 596.070 novos casos de câncer. Entre os homens, são esperados 295.200 novos casos, já entre as mulheres, 300.870 (Figura 2). O tipo mais incidente em ambos os sexos será o de pele não melanoma com 175.760 novos casos, que corresponde a 29% do total estimado. Seguindo, para os homens, os cânceres mais incidentes serão os de próstata, pulmão, cólon e reto, estômago e cavidade oral. Entre as mulheres, as maiores incidências serão de câncer de mama, cólon e reto, colo do útero, pulmão e estômago².

Figura 2. Estimativa dos números de novos casos por sexo, no Brasil em 2016.

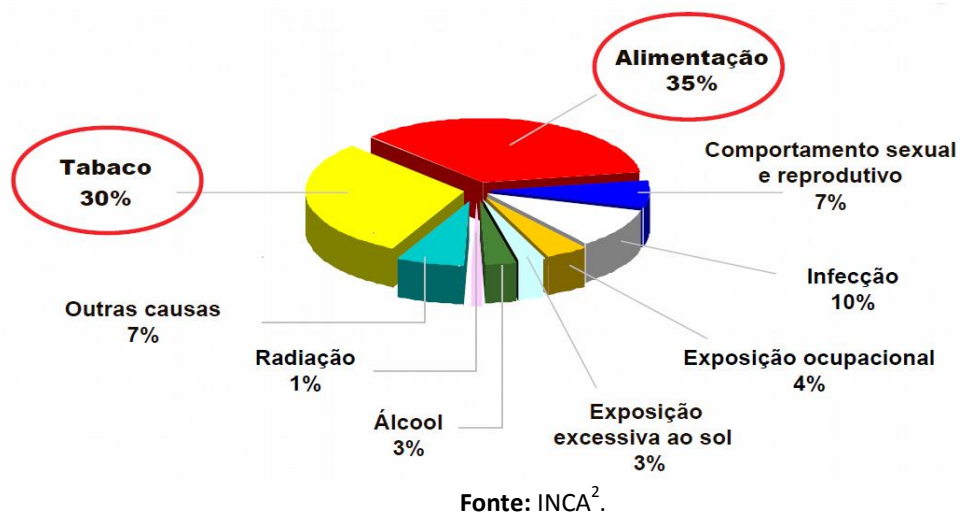


Fonte: Adaptado INCA².

Câncer é um termo usado para denominar um conjunto vasto de patologias caracterizadas pela multiplicação descontrolada de células atípicas, o que leva à formação de tumores (tecido anormal)³. Esses tumores possuem a propriedade de se disseminarem entre os tecidos normais. Tal processo de deslocamento de células cancerígenas de um local para outro, implicando na formação de um tumor secundário, é conhecido como metástase. O câncer é geralmente classificado de acordo com o tecido de qual a célula cancerígena se origina, se teve início em tecidos epiteliais (pele ou mucosas) é denominado carcinoma, se começa em tecidos conjuntivos (osso, músculo ou cartilagem) é chamado de sarcoma. Além desta característica, outras podem ser usadas na diferenciação dos diversos tipos de doenças causadas por esta perturbação no organismo, como a velocidade de multiplicação das células e a capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos⁴.

O surgimento do câncer depende da intensidade e duração da exposição das células aos agentes causadores de câncer. Afeta pessoas de todas as idades, mas o risco para a maioria dos tipos de câncer aumenta com o acréscimo da idade⁵. Sua formação pode ser induzida por fatores internos, externos ou por ambos simultaneamente (Figura 3). Na maioria das vezes, a doença está relacionada ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes de um ambiente social e cultural, como a alimentação, o tabagismo, alcoolismo, exposição prolongada e frequente aos raios solares e a infecções virais. A menor parte dos casos é relacionada a anomalias geneticamente pré-determinadas (DNA), que tornam o organismo incapaz de se defender das agressões externas³.

Figura 3. Estimativa de mortalidade por fatores de risco.



O processo de formação do câncer passa por três estágios antes de chegar ao tumor, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa se multiplique e origine um tumor. No estágio de iniciação as células sofrem a ação de agentes cancerígenos que causam modificações genéticas. No estágio de promoção; as células geneticamente alteradas são transformadas em células malignas, de forma lenta e gradual. Para que isto ocorra, é necessário um longo e continuado contato com o agente cancerígeno promotor. No estágio final, de progressão; as células malignas se multiplicam descontroladamente e se acumulam nos tecidos, dando origem ao tumor. Nesta etapa a doença já está instalada e evoluindo⁶.

A maior dificuldade do tratamento do câncer consiste em fazer a distinção entre as células malignas e as células normais do corpo, pois ambas são provenientes da mesma origem e são muito semelhantes. A escolha na opção do tratamento vai depender de fatores como o tipo, tamanho e localização do câncer, estágio da doença, estado de saúde geral do paciente e suas preferências. O tratamento poderá ser local (cirurgia e radioterapia) ou sistêmico (quimioterapia).

A quimioterapia refere-se ao tratamento do câncer utilizando compostos químicos, chamados quimioterápicos, que consistem em medicamentos utilizados para destruir tumores, com a finalidade de evitar ou inibir o seu crescimento e o espalhamento para outras regiões do corpo, devido à sua ação na etapa da divisão celular. Atualmente a quimioterapia utiliza-se tanto de compostos orgânicos quanto de compostos inorgânicos nos tratamentos quimioterápicos. No entanto, os compostos de coordenação oferecem algumas vantagens frente aos compostos orgânicos

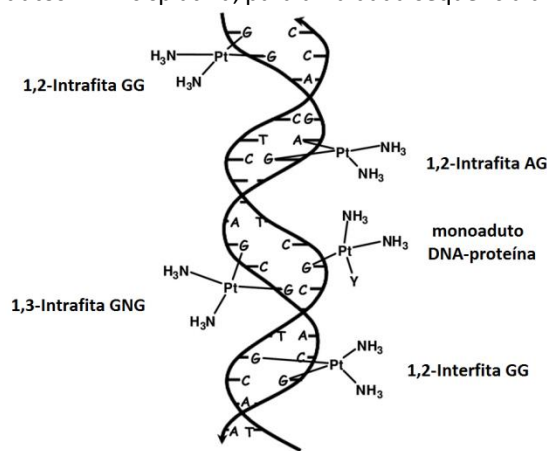
tradicionais. A diversidade de características intrínsecas aos centros metálicos oferece um ambiente rico para construir diversas estruturas moleculares, conferindo um amplo espectro no seu estado de oxidação e número de coordenação. Isso se estende também aos próprios ligantes, nos quais as diferenças na polaridade e na reatividade permitem sintetizar compostos com variações da carga, geometria e das propriedades cinéticas e termodinâmicas⁷. Além disso, a capacidade de sofrer reações de troca de ligantes oferece várias oportunidades para os metais interagir e coordenar-se a moléculas biológicas. Ela pode ser ministrada unicamente ou em conjunto com a cirurgia e a radioterapia.

O uso de compostos inorgânicos na medicina teve origem nas primeiras décadas do século XX, nos trabalhos de Paul Ehrlich (1854-1915), que foi o pioneiro da quimioterapia, introduzindo as primeiras ideias sobre relação estrutura-atividade e índice quimioterápico. Fez ainda uso de compostos inorgânicos, em especial os de arsênio, na preparação de drogas para o tratamento da sífilis. Destaca-se, também, o trabalho de Alfred Werner (1866-1919), considerado o pai da Química de Coordenação por propor uma explicação para a estrutura e a ligação química nos complexos metálicos⁸. No entanto, apesar da relevância dos trabalhos desses dois cientistas, o uso de compostos inorgânicos foi muito limitado até 1964, quando Barnett Rosenberg e colaboradores⁹ descobriram acidentalmente os efeitos antiproliferativos de complexos do tipo *cis*-diaminoplatina(II), resultando em uso clínico do composto *cis*-[diaminodicloroplatina(II)], *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] (Figura 5) que foi o primeiro composto metálico a ser utilizado no tratamento de câncer, surgindo com ele uma nova perspectiva de utilização de compostos de coordenação como agentes antitumorais.

A cisplatina é, até o momento, o principal fármaco utilizado nos casos de câncer de ovário e testículo. É utilizado também em outros tipos, tais como câncer de pulmão, cabeça, estômago, linfomas e melanoma¹⁰. É administrada, em sua maioria, por via intravenosa, onde permanece intacta até que o composto entre na célula por difusão passiva ou transporte ativo, onde sofre hidrólise, ocorrendo à substituição dos cloretos por moléculas de água, gerando espécies catiônicas. A ação citotóxica da cisplatina se baseia na interação covalente do composto carregado positivamente com as bases nitrogenadas do DNA das células cancerosas¹¹, essa interação provoca distorções significativas na dupla hélice do DNA, que podem não apenas inibir a transcrição e replicação do DNA, como também induzir a célula a apoptose¹². Os adutos Pt-DNA

formados envolvem principalmente os átomos de nitrogênio (N7) da guanina e adenina, por serem os pontos de maior densidade eletrônica e menor impedimento estérico, ou seja, onde os pares de elétrons estão mais acessíveis para a coordenação¹³. Os tipos de adutos que podem ser formados são o intrafita, quando as duas ligações ocorrem na mesma fita do DNA, ou interfita, quando envolvem duas fitas do DNA¹⁴. Trabalhos mostram que o principal aduto formado pela cisplatina com o DNA e, conseqüentemente responsável por sua ação antitumoral, é o 1,2-intrafita, formado pela ligação do metal a duas guaninas adjacentes¹⁵, como mostra a Figura 4.

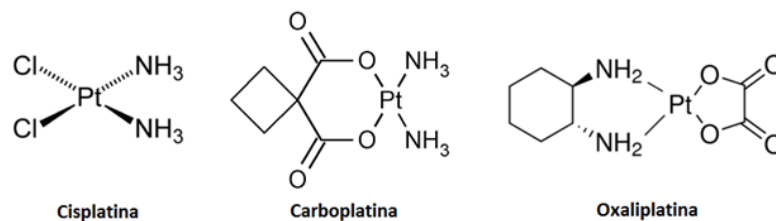
Figura 4. Diferentes tipos de adutos DNA-cisplatina, para uma dada sequencia aleatória.



Fonte: Pizzaro et al.¹⁵.

Apesar de sua ampla utilização, a quimioterapia com cisplatina possui desvantagens que incluem nefrotoxicidade, neurotoxicidade, náuseas, vômitos, perda de audição, anemias, infartos, convulsões, além de alguns tumores apresentarem resistência natural ao fármaco¹⁶. Para contornar esses problemas, diversos complexos metálicos têm sido sintetizados e testados experimentalmente para a verificação e estudo de sua citotoxicidade e potencial uso para o tratamento de neoplasias. Atualmente, além da cisplatina, outros dois fármacos de platina são liberados pelos órgãos de controle para uso clínico mundial: a carboplatina, [diamino(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platina(II)], é amplamente utilizado no tratamento de câncer de ovário, por ser menos nefrotóxica que a cisplatina¹⁴ e a oxaliplatina, *cis*-[1,2-diaminocicloexanooxalato)platina(II)], que tem atuação contra o câncer colo-retal, na qual a cisplatina não se apresenta ativa¹⁰ (Figura 5).

Figura 5. Compostos de platina aprovados para uso clínico mundialmente.

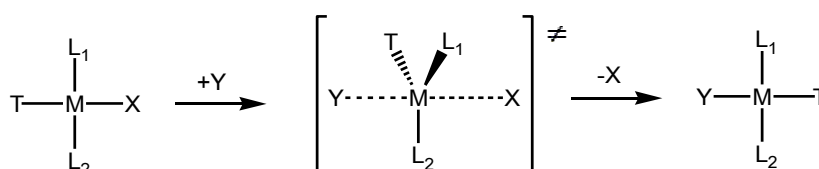


Fonte: Fontes et al.¹⁰.

Entretanto, os efeitos colaterais continuam sendo um problema comum durante o tratamento da doença seja devido à baixa e deficiente seletividade dos fármacos utilizados, que envenenam também as células saudáveis do organismo como também ao problema da resistência adquirida.

Nos últimos anos, um número cada vez maior de compostos metálicos têm mostrado propriedades biológicas muito interessantes e promissoras. Dentre os íons metálicos, o paládio se destaca por possuir praticamente o mesmo raio iônico da platina (Pt(II) = 0,74 Å e Pd(II) = 0,78 Å), o que se reflete uma certa similaridade entre a química de coordenação de seus compostos¹⁷. Este metal pertence ao grupo da platina e possui configuração eletrônica [Kr] 4d⁸ nos seus compostos inorgânicos mais comuns (estado de oxidação mais importante é 2+), assumindo, quase na totalidade dos casos, número de coordenação quatro e geometria quadrática plana. O baixo número de oxidação faz com que o mecanismo de substituição dos ligantes nesses complexos, ocorra pelo mecanismo associativo¹⁸ (Figura 6). A substituição de um dos ligantes ocorre com um ataque por uma das faces do plano. O ataque bem sucedido irá gerar um rearranjo entre os ligantes na esfera de coordenação, passando por uma etapa de transição onde o íon Pd(II) acomodará cinco ligantes em um arranjo bipirâmide trigonal. Após a formação da ligação com o novo ligante ocorre a liberação do grupo abandonador.

Figura 6. Mecanismo associativo de substituição de ligantes em complexos d⁸.



Fonte: Autora.

Os primeiros ensaios citotóxicos com complexos de paládio(II) indicaram que eles eram menos ativos que os compostos análogos de platina(II). Tal fato foi atribuído

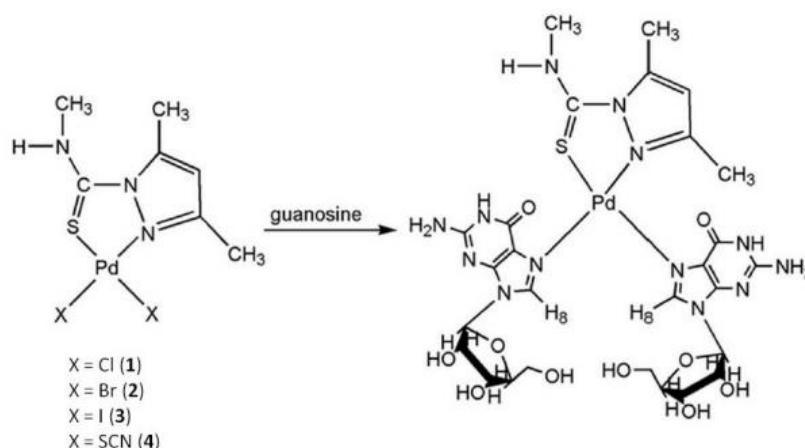
à elevada cinética de troca de ligantes, uma vez que os complexos de paládio(II) reagem muito mais rapidamente (cerca de 10^5 vezes) que os seus análogos de platina(II)¹⁹. Esse comportamento em solução acarreta a eliminação dos grupos abandonadores da esfera de coordenação do metal, tendo como consequência, à formação de espécies muito reativas que são incapazes de atingir os seus alvos farmacológicos²⁰.

Para diminuir a elevada cinética de troca dos ligantes, tem se utilizado complexos de Pd(II) contendo ligantes quelantes N,S-doadores, como as tiossemicarbazidas e tiossemicarbazonas, para formar complexos de paládio(II) termodinamicamente mais estáveis e cineticamente menos lábeis²¹ e torná-los aptos a atravessar a membrana lipídica e posteriormente atingir os alvos biológicos sem sofrer alterações estruturais profundas que resultem na sua inatividade.

Das e Livingstone (1978)²², após a investigação da atividade antitumoral de um grande número de quelatos metálicos contendo bases de Schiff derivados de S-alquilcarbazatos, concluíram que ligantes quelantes contendo enxofre ou nitrogênio (N,S), coordenados ao íon paládio são agentes antitumorais mais efetivos que os quelatos de outros metais. Os quelatos de Pd(II) são cineticamente estáveis o suficiente para atingir o alvo farmacológico sem alteração na sua estrutura molecular.

Barra *et al.*²³ descreveram a síntese, citotoxicidade e estudos de interação com o DNA de complexos de Pd(II) contendo o ligante N,S-quelante N'-metil-3,5-dimetil-1-tiocarbamoilpirazol. Estes complexos apresentaram capacidade de interação com o DNA e um índice de citotoxicidade dez vezes mais potente que a cisplatina frente à linhagem tumoral LM3 (adenocarcinoma mamário). Os resultados provenientes das reações com uma nucleobase e ensaios de eletroforese em gel de agarose com plasmídeo circular demonstraram que tais compostos podem se ligar a duas bases purinas como agentes bifuncionais (Figura 7).

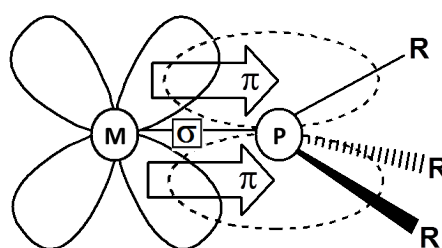
Figura 7. Estrutura dos complexos e esquema de reação de formação dos adutos bifuncionais.



Fonte: Barra et al.²³.

Outra estratégia interessante para a obtenção de compostos de Pd(II) cineticamente menos lábeis e mais citotóxicos frente às células tumorais envolve a incorporação de fosfinas em seu arcabouço molecular. Sua utilização é bastante promissora, uma vez que estas moléculas apresentam caráter π -aceitador e σ -doador, criando-se, portanto, uma interação sinérgica, uma vez que estes efeitos se reforçam mutuamente²⁴, formando assim ligações estáveis que tendem a se dissociarem menos em solução (Figura 8). Adicionalmente, a presença dos anéis aromáticos aumenta a lipofilicidade, o que auxilia na sua permeabilidade através da membrana celular²⁵. A incorporação de ligantes volumosos, como a trifenilfosfina, também é interessante sobre o ponto de vista cinético, pois dificulta a formação do intermediário pentacoordenado, diminuindo assim a cinética de substituição pelo mecanismo associativo, fazendo com que os complexos tenham maiores chances de atingir seus alvos farmacológicos sem alterações profundas na sua estrutura molecular.

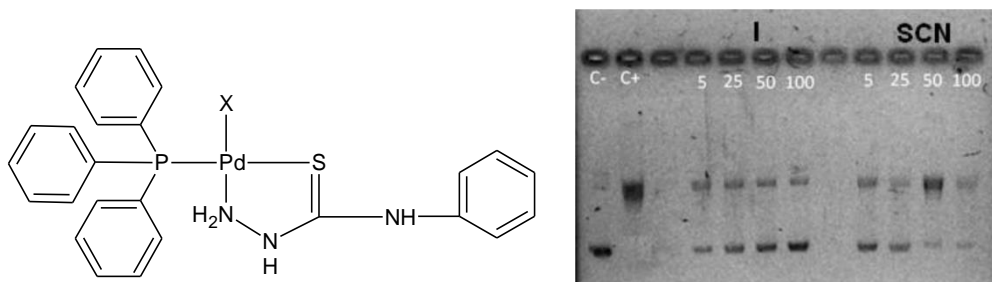
Figura 8. Esquema representativo da ligação entre metais e ligantes fosfínicos terciários.



Fonte: Autora.

Nesse contexto, nosso grupo sintetizou recentemente complexos catiônicos de fórmula geral $[PdX(4-PhT)(PPh_3)]X$ (PPh_3 =trifenilfosfina; 4-PhT=4-fenil-3-tiossemicarbazida; $X = Cl, Br, I, SCN$) e avaliou o efeito citotóxico desses derivados contra as linhagens de adenocarcinoma mamário (LM3) e pulmonar (LP07) murino²⁶. Além de apresentarem níveis de citotoxicidade (4,4-3,0 μM) comparáveis ao da cisplatina (4,7-3,9 μM), os complexos de Pd(II) foram capazes de inibir a enzima topoisomerase do tipo II humana em concentrações entre 5 – 25 μM (Figura 9).

Figura 9. Fórmula dos compostos do tipo $[PdX(4-PhT)(PPh_3)]X$ ($X = I^-$ e SCN^-) e ensaio de inibição da topo-II.



Fonte: Rocha, et al.²⁶.

As topoisomerasas são um alvo farmacológico importante de vários agentes antineoplásicos, uma vez que estão presente em maior quantidade em células de rápida proliferação, principalmente em células tumorais de pulmão, mama, próstata, sarcomas e neoplasias hematológicas²⁷.

As topoisomerasas são enzimas que permitem as alterações no grau de superenrolamento do DNA, são essenciais e indispensáveis nos processos de replicação, transcrição, recombinação, reparo, e empacotamento DNA²⁸. Existem dois tipos de topoisomerase humanas de acordo com a sua função catalítica, as topoisomerasas (topo) I e II. A topo I produz uma quebra simples em uma das fitas do DNA permitindo seu relaxamento e sua replicação, posteriormente, esta fita é religada, restaurando a dupla fita²⁹. A topo II produz quebras nas duas fitas da dupla hélice do DNA e o passa através de outra hélice intacta e em seguida restaura as fitas cortadas²⁹, usando ATP como combustível.

Elas catalisam quebras na fita de DNA e quando estas são reestabelecidas formam-se intermediários que são potencialmente danosos para o metabolismo celular, que se não forem devidamente reparadas podem levar a mutações e morte celular por apoptose. Assim, moléculas que interagem com topoisomerase, podem

tornar-se moléculas alvos para o desenvolvimento de fármacos que possam inibir estas enzimas, e assim influenciar no ciclo celular induzindo a célula a morte³⁰.

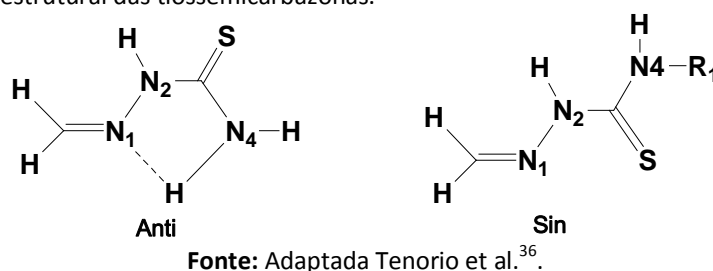
1.1 Tiossemicarbazonas

Ligantes N,S-doadores como as tiossemicarbazonas (TSCs) e seus derivados metálicos desperta cada vez mais o interesse da comunidade científica, isso ocorre devido as suas propriedades farmacológicas atraentes, encontradas em estudos de ação antibacteriana³¹, antiviral³², antiprotozoária³³ e antitumoral³⁴⁻³⁵.

Estruturalmente, as tiossemicarbazidas e tiossemicarbazonas são bem semelhantes, uma vez que ambas apresentam em sua estrutura básica o grupo tioamida. No entanto a tiossemicarbazona contém o grupo C=N (azometino), formado durante a reação de condensação quimiosseletiva de tiossemicarbazidas com aldeídos e/ou cetonas, em meio alcoólico, sob refluxo e quantidades catalíticas de ácido³⁶.

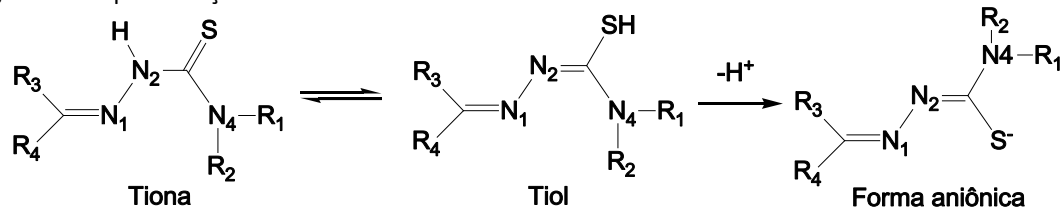
A estrutura básica de uma tiossemicarbazona não substituída é praticamente planar, contendo o átomo de enxofre na posição *anti* em relação ao átomo de nitrogênio da função imina (Figura 10). Este arranjo é favorecido por fatores eletrônicos e estéricos, entre os quais o mais importante é que o átomo de enxofre na posição *anti* provavelmente possibilita a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o nitrogênio da imina e os hidrogênios da tioamida, porém ele muda se forem adicionados grupos substituintes na posição N-4, favorecendo a conformação *sin* entre estes átomos³⁶.

Figura 10. Arranjo estrutural das tiossemicarbazonas.



A presença de ligações duplas e átomos com pares de elétrons livres confere às tiossemicarbazonas um sistema de ressonância eletrônica. Por esse motivo, ocorre a coexistência de duas formas tautoméricas em sua estrutura: tiona e tiol³⁶, como mostrado na Figura 11.

Figura 11. Representação das formas tautoméricas e aniônicas da tiossemicarbazona.



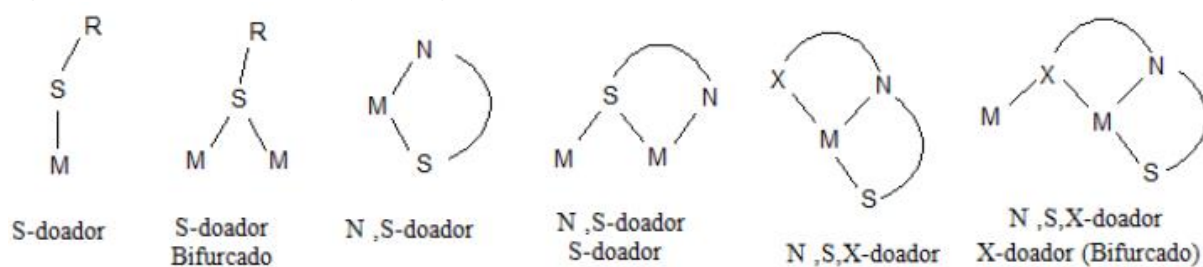
Fonte: Adaptada Lobana et al.³⁷.

A química de coordenação das tiossemicarbazonas tem sido intensivamente investigada nas últimas décadas, sendo objeto de um número significativo de trabalhos de revisão^{8,37-39}. Além disso, muitos complexos metálicos contendo tiossemicarbazonas apresentam atividade biológica com potencial aplicação medicinal, resultando no crescimento de uma área de pesquisa muito rica e ativa na Química Medicinal Inorgânica⁴⁰⁻⁴³.

Em complexos metálicos, no caso das tiossemicarbazonas atuarem como ligantes via átomo de enxofre, as contribuições da estrutura tiol aumentam, provocando um enfraquecimento da ligação C=S e produzindo um caráter parcial de ligação C=N⁴⁴. Além disso, essa classe de substâncias apresenta propriedades quelantes tanto na forma neutra como em sua forma aniônica (Figura 11). A formação de um ânion monovalente ocorre devido à acidez do nitrogênio N-2, o qual pode desprotonar e provocar a deslocalização de carga ao longo da cadeia⁴⁵.

A Figura 12 exemplifica alguns dos modos de coordenação possível para tiossemicarbazonas³⁷, onde o principal deles é na forma bidentada através dos átomos de nitrogênio N1 e o enxofre, com a formação de anéis quelantes de cinco membros. No entanto, também se coordenam na forma monodentada via o átomo de enxofre da tiocarbonila e na forma tridentada "N,S,X-doador", de acordo com a presença de grupos doadores de elétrons ligados ao carbono da função azometina.

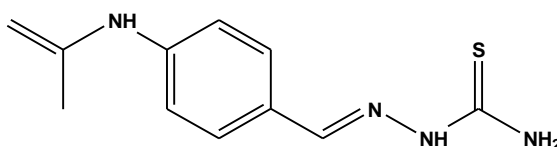
Figura 12. Formas de coordenação do ligante tiossemicarbazona.



Fonte: Adaptada Lobana et al.³⁷.

As tiossemicarbazonas vêm sendo estudadas desde 1946, quando Domagk *et al.*⁴⁶, reportou sua atividade contra tuberculose originando o composto 4-acetamidobenzaldeído-tiossemicarbazona, comercializado como Tiacetazona (Figura 13), composto amplamente utilizado no tratamento da tuberculose na África e América do Sul⁴⁷.

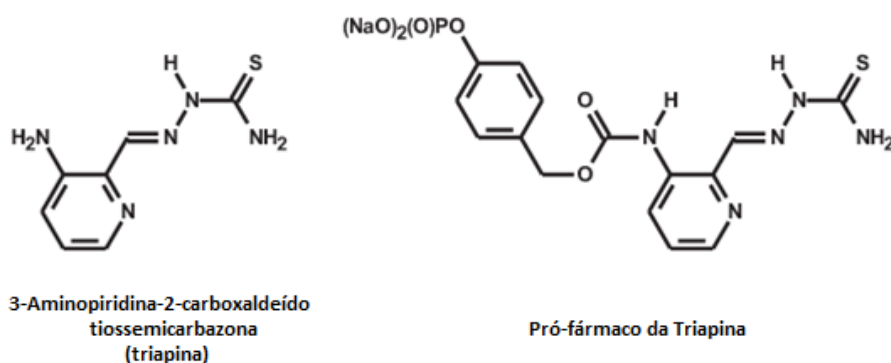
Figura 13. Representação do composto Tiacetazona.



Fonte: Adaptado Beraldo et al.⁴⁷.

Uma das áreas mais investigadas das tiossemicarbazonas esta relacionada com sua comprovada atividade antitumoral. Um composto promissor desta classe, apresentando potencial para ser um fármaco antitumoral é a 3-aminopiridina-2-carboxialdeído-tiossemicarbazona^{36,48} (Figura 14). Demonstrou resultados promissores no combate a células tumorais de carcinoma de pulmão M109 de ratos e carcinoma de ovário humano A2789⁴⁷. Atualmente encontra-se em ensaios clínicos de fase II.

Figura 14. Representação estrutural do composto “Triapina”.

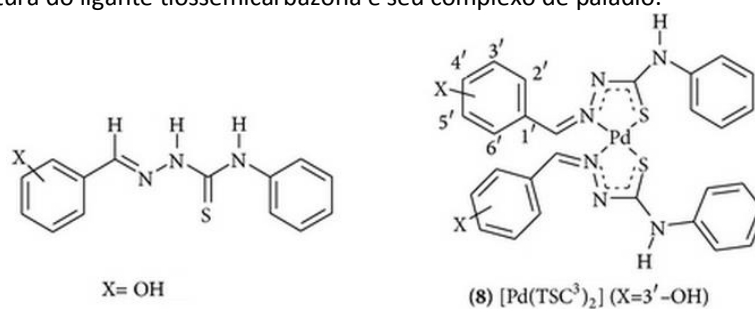


Fonte: Tenorio et al.³⁶.

Em estudo recente, a citotoxicidade de complexos com ligantes derivados das tiossemicarbazonas, foi avaliada frente a linhagens celulares tumorais humanas, com valores de IC₅₀ da ordem de nanomolar. O composto mais promissor foi o [Pd(TSC³)₂], 4-fenil-1-(3'-hidroxibenzaldeído)tiossemicarbazona (Figura 15), apresentando um impressionante espectro de atividade biológica frente às linhagens testadas, de câncer

de pulmão (H460), carcinoma na próstata (DU145), câncer de mama (MCF-7), câncer de pele (M14), carcinoma no cólon (HT-29) e leucemia (K562) com valor IC_{50} de 0,23 μM ; 0,01 μM ; 0,13 μM ; 0,05 μM ; 0,05 μM ; 0,02 μM , respectivamente, contra a cisplatina que apresenta respectivamente IC_{50} de 2,85 μM ; 6,50 μM ; 7,20 μM ; 2,95 μM ; 7,60 μM ; 3,20 μM ⁴⁹.

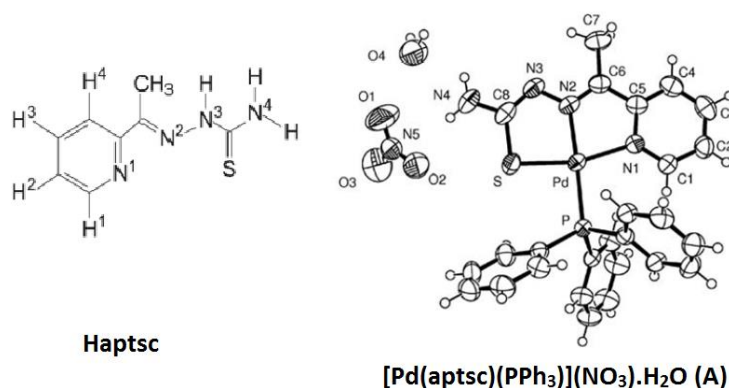
Figura 15. Estrutura do ligante tiossemicarbazona e seu complexo de paládio.



Fonte: Hernandez et al.⁴⁹.

Neste contexto, o estudo da citotoxicidade de complexos de paládio(II) com ligantes derivados de tiossemicarbazonas e a trifenilfosfina (Figura 16) frente a células mamárias cancerígenas (MDA-MB231) apresentaram resultados promissores, uma vez que os compostos se mostraram muito mais ativos que o fármaco de referência, apresentando valores de IC_{50} de 4,9-5,5 μM , comparado com a cisplatina que se apresentou com $IC_{50} > 200 \mu\text{M}$ ⁵⁰.

Figura 16. Estruturas do ligante aptsc e do complexo $[\text{Pd}(\text{aptsc})(\text{PPh}_3)](\text{NO}_3) \cdot \text{H}_2\text{O}$ (A).



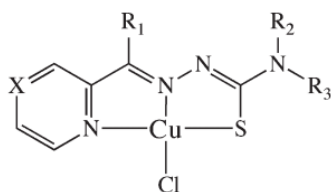
Fonte: Maia et al.⁵⁰.

A literatura também tem mostrado que complexos derivados da tiossemicarbazona são capazes de inibir enzimas topoisomerases. Um exemplo bastante ilustrativo é observado no trabalho de Zeglis et al.⁵¹ (Figura 17). Nesse

trabalho, os resultados citotóxicos demonstraram que as tiossemicarbazonas possuem atividade antitumoral com valores de IC₅₀ que vão desde 300 nM a 7 uM para os complexos de Cu(TSC)Cl, valores inferiores que os encontrados para os correspondente ligantes TSCs livres, que são todos superiores a 70 µM frente a células tumorais de mama humana (SK-Br-3), mostrando que a complexação contribuiu com a atividade antiproliferativa. Os resultados da atividade de inibição enzimática mostram que os complexos Cu(TSC)Cl são bons inibidores frente a Topo-II, com todos os complexos na concentração de 10 µM. Em contrapartida, quase todos os ligantes TSC sozinho não inibem significativamente a enzima (100 µM). Sua a geometria quadrado planar rígida, é favorecida biologicamente, devido a forte interação entre a molécula e o sitio ativo da enzima topo II nessa configuração.

Figura 17. Estrutura dos complexos das tiossemicarbazonas Cu(TSC)Cl.

	X	R ₁	R ₂	R ₃
Cu(Fp4mT)Cl	CH	H	Me	H
Cu(Fp4eT)Cl	CH	H	Et	H
Cu(Fp4ipT)Cl	CH	H	iPr	H
Cu(Fp4alT)Cl	CH	H	allyl	H
Cu(Ap4mT)Cl	CH	Me	Me	H
Cu(Ap4eT)Cl	CH	Me	Et	H
Cu(Fp4pyrrT)Cl	CH	H	pyrrolidine	
Cu(Fp4bzT)Cl	CH	H	Bz	H
Cu(FpT)Cl	CH	H	H	H
Cu(Ap4alT)Cl	CH	Me	allyl	H
Cu(Apz4mT)Cl	N	Me	Me	H



Fonte: Zeglis et al.⁵¹.

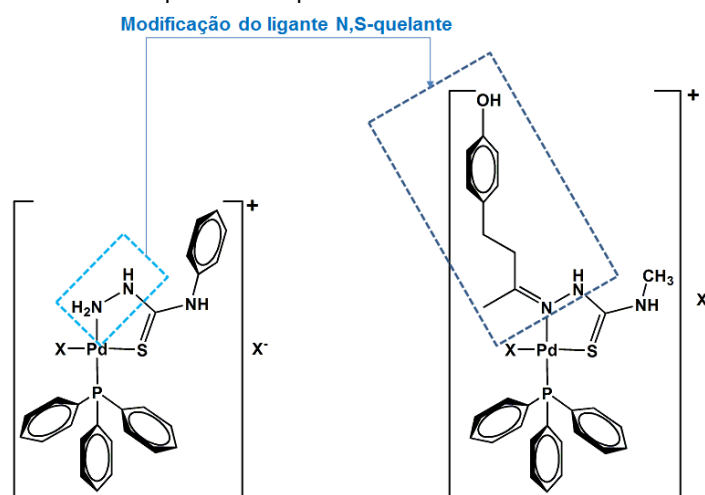
2 Objetivos e Planejamento

Motivado pelos resultados obtidos até o momento, o presente trabalho tem como objetivo sintetizar e caracterizar compostos de paládio(II) contendo N-Metil-2-[4-(4-hidróxifenil)butan-2-ilideno]hidrazina-1-carbotioamida (FMTSC), ou frambionatiossemicarbazona, e trifenilfosfina (PPh_3). A atividade citotóxica frente a linhagens de células tumorais de adenocarcinoma mamário humano (MCF7) dos compostos sintetizados também será investigada nesse trabalho.

O princípio utilizado no planejamento dos compostos quelatos de Pd(II) parte do nosso conhecimento prévio à respeito das estruturas moleculares dos compostos cuja citotoxicidade e capacidade de indução da inibição da enzima Topoisomerase II já foi evidenciada²⁶. A partir desse ponto, deverá ser sintetizado um determinado número de compostos cuja estrutura irá apresentar pequenas variações em relação ao composto original, objetivando assim descobrir quais partes da molécula são importantes para atividade e quais não são.

Nesse trabalho, pretende-se introduzir as seguintes variações na estrutura do protótipo $[\text{PdCl}(4\text{-PhT})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (4-PhT = 4-fenil-3-tiossemicarbazida; PPh_3 = trifenilfosfina)²⁶ (Esquema 1):

Esquema 1. Variações estruturais para os compostos.



A substituição do grupo $-\text{NH}_2$ da 4-fenil-3-tiossemicarbazida na estrutura dos protótipos por um grupo $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$ visa avaliar se o aumento da cadeia carbônica conectada ao nitrogênio imínico do complexo acarreta em um aumento na citotoxicidade.

3 Parte Experimental

Exceto para a preparação do complexo precursor, efetuada sob aquecimento, as demais reações se processam a temperatura ambiente. Não foi necessário conduzir as sínteses em atmosfera inerte ou de proteção contra a luz. Todos os compostos obtidos são estáveis ao ar e não-higroscópicos. Os mesmos foram acondicionados em pequenos frascos, devidamente rotulados e armazenados em dessecadores.

3.1 Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes foram utilizados como adquiridos. Todos são listados na Tabela 1, assim como suas respectivas fórmulas moleculares e procedências.

Tabela 1. Reagentes e solventes utilizados nas preparações dos compostos.

Reagente/Solvente	Fórmula molecular	Procedência
Acetona	C ₃ H ₆ O	Panreac
Acetonitrila	CH ₃ CN	Mallinkrodt
Azida de sódio	NaN ₃	Merck
Cloreto de paládio	PdCl ₂	Degussa S.A.
Clorofórmio	CHCl ₃	Merck
Clorofórmio- <i>d</i> ₁	CDCl ₃	CIL
Dimetilformamida	C ₃ H ₇ NO	Merck
Dimetilsulfóxido – <i>d</i> ₆	C ₂ H ₆ OS	Sigma-Aldrich
Etanol	C ₂ H ₆ O	Panreac
Frambiona-tiossemicarbazona (FMTSC)	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ OS	Cedida
Hexano	C ₆ H ₁₄	Merck
Iodeto potássio	KI	Merck
Metanol	CH ₃ OH	Merck
Pentano	C ₅ H ₁₂	Merck
Tiocianato de potássio	KSCN	Merck
Trifenilfosfina	P(C ₆ H ₅) ₃	Merck

3.2 Preparação dos Complexos de Paládio

3.2.1 Síntese do ligante FMTSC

A síntese do composto orgânico N-Metil-2-[4-(4-hidróxifenil)butan-2-ilideno]hidrazina-1-carbotioamida (FMTSC) foi realizada na Universidade Federal de Sergipe no laboratório do Prof. Dr. Adriano Bof de Oliveira, empregando-se uma de uma adaptação de um procedimento já descrito na literatura⁵². Em um balão de fundo redondo contendo uma mistura 3:1 etanol/água (100 mL) foram adicionados 10 mmol

de cinamaldeído e três gotas de HCl concentrado. Em seguida, adicionou-se 10 mmol de N-metiltiossemicarbazida. A mistura foi refluxada por 6 horas e o sólido formado foi isolado por filtração e lavado com porções de etanol/água 3:1 gelado.

3.2.2 Síntese do $[PdCl_2(MeCN)_2]$

A preparação do complexo precursor bis(acetonitrila)dicloropaládio(II), $[PdCl_2(MeCN)_2]$, segue a metodologia presente na literatura⁵³, com algumas modificações.

Em um erlenmeyer de 200 mL de capacidade contendo 40 mL de acetonitrila a 80 °C foram adicionados, lentamente, 2,00 g (11,3 mmol) de cloreto de paládio anidro ($PdCl_2$). A suspensão foi mantida sob agitação magnética por 4h. Após este período, um precipitado amarelo foi formado. O sólido foi isolado a partir de uma filtração simples.

3.2.3 Síntese do $[PdCl(FMTSC)(PPh_3)]Cl$ (1)

Em um erlenmeyer de 25 mL contendo 0,050 g (0,19 mmol) de $[PdCl_2(MeCN)_2]$ suspenso em 10 mL de clorofórmio foi gotejada uma solução contendo 0,051 g (0,19 mmol) de trifenilfosfina e 0,046 g (0,019 mmol) de frambiona-tiossemicarbazona em 3,0 mL de uma mistura clorofórmio/metanol em proporção 1:2. A adição dos ligantes deu origem a uma solução de cor amarela. A agitação magnética foi mantida durante 2 h. O volume da solução foi reduzido por rotaevaporador e o produto foi isolado a partir da recristalização em pentano, obtendo um sólido de coloração amarela. Rendimento: 71%.

3.2.4 Síntese do $[PdI(FMTSC)(PPh_3)]Cl$ (2)

Realizada em um micro-ondas discover, sob temperatura de 25 °C, pressão 200 atm e agitação média. Em um reator de 50 mL contendo 0,050 g (0,19 mmol) de $[PdCl_2(MeCN)_2]$ suspenso em 10 mL de clorofórmio foi gotejada uma solução contendo 0,051 g (0,19 mmol) de trifenilfosfina e 0,046 g (0,019 mmol) de frambiona-tiossemicarbazona em 3,0 mL de uma mistura clorofórmio/metanol em proporção 1:2. A adição dos ligantes deu origem a uma solução de cor amarela. A reação foi mantida durante 10 min. Após este período, in situ, adicionou-se 0,032 g (0,19 mmol) de iodeto de potássio dissolvido em 2,0 mL de uma mistura de metanol/água (4:1). A reação foi mantida por mais 20min. Após este período a solução apresentava uma coloração ferrugem. O volume da solução foi reduzido por rotaevaporador e o produto foi

isolado a partir da recristalização em pentano, obtendo um sólido de coloração laranja. Rendimento: 78%.

3.2.5 Síntese do $[\text{Pd}(\text{SCN})(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (3)

Realizada em um micro-ondas discover, sob temperatura de 25 °C, pressão 200 atm e agitação média. Em um reator de 50 mL contendo 0,050 g (0,19 mmol) de $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ suspenso em 10 mL de clorofórmio foi gotejada uma solução contendo 0,051 g (0,19 mmol) de trifenilfosfina e 0,046 g (0,019 mmol) de frambionatiossemicarbazona em 3,0 mL de uma mistura clorofórmio/metanol em proporção 1:2. A adição dos ligantes deu origem a uma solução de cor amarela. A reação foi mantida durante 10 min. Após este período, adicionou-se no meio reacional 0,019 g (0,19 mmol) de tiocianato de potássio dissolvido em 2,0 mL de uma mistura de metanol/água 4:1. A reação foi mantida por mais 20min. Após este período a solução apresentava uma coloração amarela. O volume da solução foi reduzido por rotaevaporador e o produto foi isolado a partir da recristalização em pentano, obtendo um sólido de coloração amarela. Rendimento: 81%.

3.2.6 Síntese do $[\text{Pd}(\text{N}_3)(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]$ (4)

Para a síntese deste complexo, foi realizado o mesmo procedimento descrito para o complexo 1 até a agitação magnética ter sido mantida durante 2 h. Após isso, adiciona, in situ, 0,012 g (0,19 mmol) de azida de sódio dissolvido em 2,0 mL de uma mistura de metanol/água 4:1. A reação foi agitada magneticamente por mais 6 h. Após este período a solução apresentava uma coloração laranja. O volume da solução foi reduzido por rotaevaporador e o produto foi isolado a partir da recristalização em pentano, obtendo um sólido de coloração laranja. Rendimento: 90%.

3.3 Caracterização dos compostos

3.3.1 Análise Elementar

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram determinados no analisador Elemental Analyser 2400 CHN da Perkin Elmer, pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da USP, São Paulo (IQ-USP).

3.3.2 Condutividade Molar

A condutividade dos complexos foi medida com o condutímetro Digimed-DM31 usando soluções de DMF de 1×10^{-3} M.

3.3.3 Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho, IV, foram registrados no espectrofotômetro Nicolet IS5 Thermo Scientific, que opera na faixa de 4000-400 cm^{-1} .

3.3.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , COSY ^1H - ^1H , HSQC ^1H - ^{13}C e ^1H - ^{15}N e HMBC ^1H - ^{13}C e ^1H - ^{15}N foram registrados no Espectrômetro Bruker Avance III HD de 600 MHz. Utilizou-se CDCl_3 para dissolução das amostras. O campo magnético utilizado foi de 14,1 T.

3.3.5 Espectrometria de massas

As amostras foram analisadas no espectrômetro modelo 3200 QTRAP LC/MS/MS contendo analisador híbrido triplo quadruplo/armadilha de íons linear (LIT), localizado no IQ-UNESP de Araraquara. A análise foi realizada por infusão direta MS/MS utilizando-se metanol padrão LC-MS como solvente no modo positivo de ionização por electrospray. Parâmetros: IonSpray (IS): 5000V, DP: 20V, EP: 10V. Experimentos: varredura de íons (200-1000) e enhanced resolution (ER). As amostras foram preparadas dissolvendo-se 1mg de analito em metanol padrão HPLC-MS e posteriormente diluídas á concentrações adequadas para o experimento.

3.3.6 Análise Termogravimétrica

As curvas TG-DSC dos compostos foram obtidos empregando-se o modelo simultâneo TG/DSC 1, da Mettler Toledo, utilizando-se cadinhos de alumina para amostra e referência, que foram aquecidos desde a temperatura ambiente até 1200 $^{\circ}\text{C}$, obedecendo a uma razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Empregou-se o ar sintético como atmosfera de forno, com vazão média de 50 mL min^{-1} . A massa das amostras utilizadas foi de aproximadamente 3 mg. Estes experimentos foram realizados na Faculdade de Ciências, Unesp - Bauru, com a colaboração do Prof. Dr. Flávio Junior Caires.

3.4 Ensaios de citotoxicidade

Ensaios de citotoxicidade frente à linhagem MCF-7

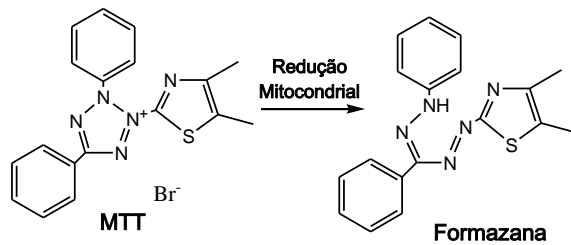
Ensaios antitumorais in vitro, envolvendo a linhagem MCF-7 – adenocarcinoma mamário humano; foram conduzidos no Laboratório de Imunologia Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, no laboratório de Imunologia Clínica, em colaboração do Prof. Dr. Fillipe Vieira Rocha e supervisão da Profa. Dra. Iracilda Zeppone Carlos. As soluções-mãe foram preparadas em concentração máxima dos ensaios de 2,5% v/v, conforme os métodos convencionais. As soluções foram diluídas em meio de cultura apropriada (DEMEM) momentos antes da diluição e aplicação das amostras nos testes de citotoxicidade. O cultivo celular foi mantido em meio DEMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) suplementado com 10% de soro fetal e $4 \mu\text{g mL}^{-1}$ de gentamicina, em estufa a 37°C , com atmosfera úmida e tensão constante de 7,5% de CO_2 .

Determinação da viabilidade celular

A citotoxicidade dos compostos de Pd(II) sobre a célula tumoral (MCF-7) foi quantificada pela capacidade das células vivas reduzirem o MTT^{54} , que se baseia na redução do sal de tetrazólio amarelo em cristais de formazan roxo por células metabolicamente ativas (Figura 18). O número de células foi determinado pela contagem em câmara hemocitométrica tipo Neubauer, utilizando corante azul de Tripán a 0,04% em PBS (tampão salino fosfato) e ajustado a uma concentração de 5×10^4 células mL^{-1} em meio DEMEM. Foram adicionados 200 μL das células tumorais em cada poço de placas de 96 poços e incubadas por 24 h para aderência. As células foram expostas por 24 h às soluções dos compostos investigados (200 μL em cada poço). O efeito dos complexos nas células foi avaliado pelo método do MTT. As células foram expostas ao MTT por 3 h e, então, os cristais de formazana resultantes foram solubilizados em álcool isopropílico. A leitura da absorbância foi realizada em espectrofotômetro UV/Visível (Multiskan Ascent, Labsystems) em comprimento de onda de 540 nm e filtro de referência 620 nm. Foram realizados dois experimentos independentes e cada concentração foi testada em triplicata. Os valores correspondentes à concentração que reduz em 50% a viabilidade celular (IC_{50}) dos compostos foram quantificados através da regressão não-linear de uma curva dose-

resposta (Concentração da Amostra x Viabilidade Celular) obtida com o auxílio do programa OriginPro 8.

Figura 18. Estruturas do MTT e formazana envolvidas no processo de quantificação da viabilidade celular.



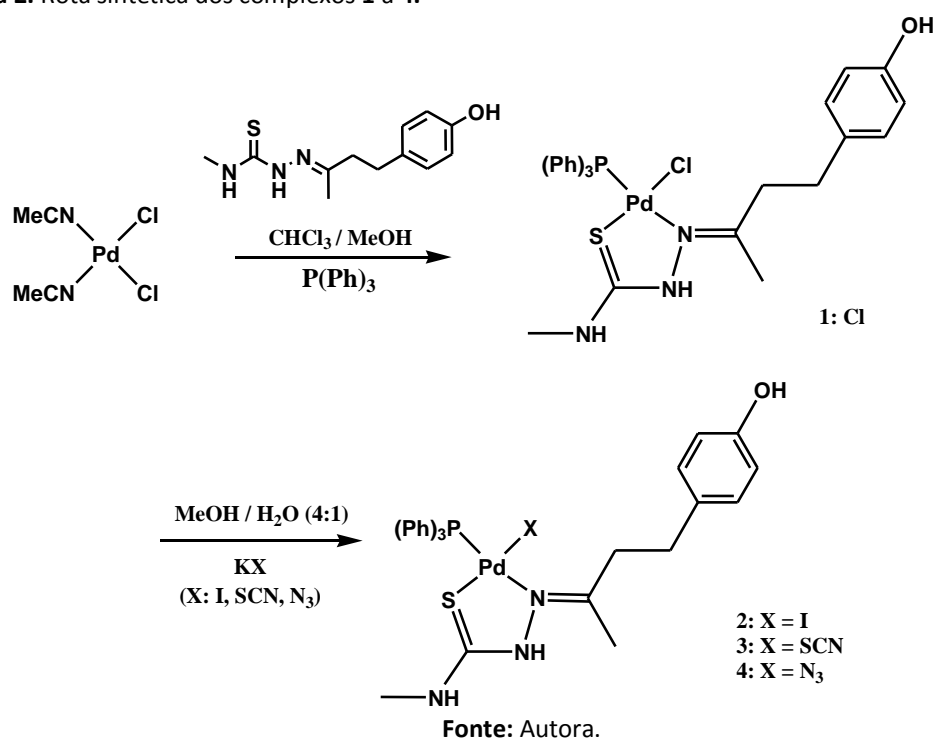
Fonte: Autora.

4 Resultados e Discussão

4.1 Sínteses

Os complexos **1-4** foram obtidos a partir de sínteses entre o composto precursor $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$, o ligante FMTSC e a fosfina monodentada, na razão molar de 1:1:1, respectivamente. Uma segunda etapa envolveu a substituição do ligante cloro pelos outros grupos aniônicos, como I^- , SCN^- e N_3^- , como é mostrado no Esquema 2.

Esquema 2. Rota sintética dos complexos **1 a 4**.



A preparação dos compostos **1-4** envolveu reações de troca dos ligantes acetonitrila e cloreto pelo ligante N-S doador frambiona-tiossemicarbazona e pela trifenilfosfina. A formação de um anel quelato de cinco membros favorece a formação dos complexos desejados. O efeito quelato é determinado, em parte, pelo aumento da entropia associada à formação desses compostos. Isso ocorre porque, na reação de formação, cada ligante bidentado substitui dois ligantes monodentados, aumentando número de íons, o que resulta em aumento de entropia⁵⁵.

O efeito quelato também é observado cineticamente, reações de substituição ocorrem geralmente de forma mais lenta para os quelantes quando comparada a de um ligante monodentado. As explicações para esse efeito baseiam-se em dois fatores:

a energia necessária para retirar o primeiro átomo coordenado e a probabilidade da reversão dessa primeira etapa⁵⁶.

Por sua vez, a troca dos ligantes aniônicos ocorreu respeitando-se suas afinidades pelo Pd(II), ou seja, deslocando-se cloreto por iodeto, tiocianato ou azida⁵⁷. Esta fácil substituição ocorre devido a maior nucleofilicidade apresentada por estes ligantes em relação ao cloro⁵⁸. E também por serem bases de Pearson mais moles que o ânion a ser trocado, uma vez que o íon de Pd(II) é um ácido mole possuindo uma maior tendência em se ligar a bases moles⁵⁷.

As reações foram evidenciadas visualmente pela mudança de cor e confirmadas, posteriormente, com o auxílio de técnicas espectroscópicas. Todos os compostos são sólidos, estáveis ao ar e possuem coloração que varia do amarelo ao laranja. São parcialmente solúveis em metanol, etanol, acetona e clorofórmio e bem solúveis em DMF e DMSO.

4.2 Análise Elementar e Condutância

As medidas de condutividade para os complexos **1-4** foram obtidas em solução de DMF de concentração 1×10^{-3} M e são apresentadas na Tabela 2, juntamente com os dados de análise elementar, onde os valores teóricos se encontram em parênteses.

Tabela 2. Dados de análise elementar e condutividade molar dos complexos **1-4**.

Composto	% C	% H	% N	Cond. Molar ($\text{Scm}^2\text{mol}^{-1}$)
[PdCl(FMTSC)(PPh ₃)]Cl (1)	51,72 (52,15)	4,71 (4,67)	5,95 (6,08)	36,2
[PdI(FMTSC)(PPh ₃)]I (2)	47,10 (46,05)	4,77 (4,12)	4,61 (5,37)	42,2
[Pd(SCN)(FMTSC)(PPh ₃)](SCN).(MeOH) (3)	51,24 (52,18)	4,68 (4,52)	7,02 (7,85)	38,9
[Pd(N ₃)(FMTSC)(PPh ₃)] (4)	*	*	*	2,70

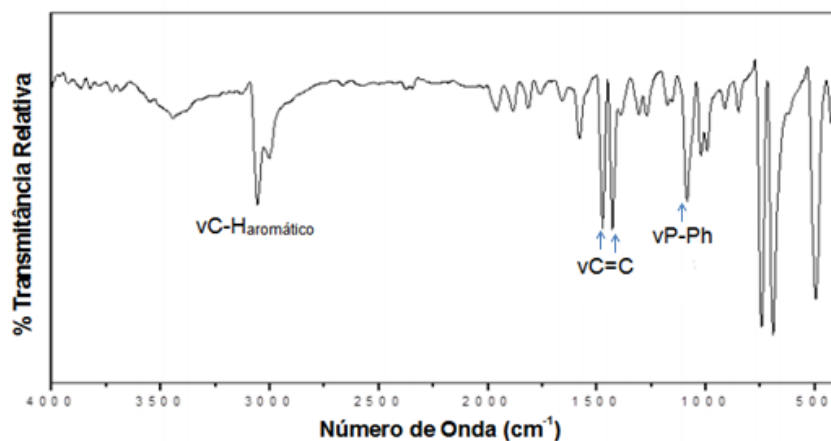
Analisando a condutividade dos complexos **1-4**, pode-se destacar o complexo **4** por se apresentar com um valor muito menor em relação aos outros complexos ($2,70 \text{ Scm}^2\text{mol}^{-1}$), mostrando uma natureza não eletrolítica. Os demais se apresentam como eletrolíticos, visto que os valores para compostos cuja razão entre os eletrólitos seja 1:1 ocorre na faixa de $37,00\text{-}122,00 \text{ Scm}^2\text{mol}^{-1}$ ⁵⁹. Os resultados da análise elementar encontrados estão de acordo com as fórmulas propostas. Os dados referentes ao composto **4** estão sendo aguardados.

4.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)

Considerações espectroscópicas sobre o ligante trifenilfosfina (PPh₃)

O espectro no IV do ligante trifenilfosfina (PPh₃) está ilustrado na Figura 19. Modos vibracionais característicos de anéis aromáticos englobam regiões principais de absorção. Na faixa espectral compreendida entre 3138-2990 cm⁻¹, há um conjunto de modos vibracionais referente aos ν_s e ν_{as} do CH. Bandas de absorção de alta intensidade são observadas na região entre 1590-1300 cm⁻¹, relacionadas às vibrações das ligações ν_{C-C} , do anel benzênico. O intervalo de 970–735 cm⁻¹ apresenta um conjunto de bandas referentes à deformação das ligações C-H fora do plano e em 620 cm⁻¹ referente a deformações no plano do anel benzênico⁶⁰. Já as bandas na faixa de 1088 cm⁻¹ e 426 cm⁻¹ são referentes às vibrações que envolvem movimentos dos átomos de carbono e hidrogênio, com contribuições significativas de estiramento da ligação P-fenil e a banda na faixa de 498 cm⁻¹ apresenta contribuições da deformação da ligação P-fenil⁶¹.

Figura 19. Espectro vibracional da trifenilfosfina na região do infravermelho.



Fonte: Autora.

Considerações espectroscópicas sobre os íons azida (N₃⁻) e tiocianato (SCN⁻)

O íon azida, N₃⁻, se coordena aos metais de maneira terminal, via átomo de nitrogênio, em ponte *end-on* – um átomo de nitrogênio coordenado a dois centros metálicos; e *end-to-end* – com os nitrogênios nas extremidades. O grupo SCN⁻ pode se coordenar ao metal através do átomo de nitrogênio, originando os complexos isotiocianato, pelo átomo de enxofre, formando os complexos tiocianato, ou por ambos (M-NCS-M), estabelecendo uma ponte entre os centros metálicos⁶². As coordenações são atribuídas de acordo com as posições espectrais em que se

encontram as bandas, já que cada íon apresenta vibrações em regiões bem características no espectro de IV. A Tabela 3 mostra os intervalos das frequências referentes aos modos vibracionais dos pseudo-haletos livres e coordenados em complexos metálicos⁶³⁻⁶⁷.

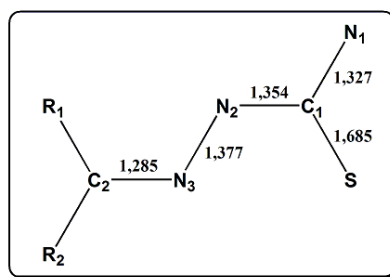
Tabela 3. Principais frequências vibracionais, em cm^{-1} , observadas nos espectros no IV dos pseudo-haletos livres e coordenados.

Modo de coordenação	$\nu_{\text{as}}(\text{NNN})$	$\nu_{\text{s}}(\text{NNN})$	$\delta(\text{NNN})$
NNN ⁻ livre	2041	1344	645
N-terminal	2050-2010	1304-1285	590-570
Ponte (<i>end-on</i>)	2080-2050	1290-1200	570-550
Ponte (<i>end-to-end</i>)	2100-2080	1290-1200	570-550
Modo de coordenação	$\nu_{\text{as}}(\text{SCN})$	$\nu_{\text{s}}(\text{SCN})$	$\delta(\text{SCN})$
SCN ⁻ livre	2053	746	486
N-terminal	2100-2050	870-820	490-450
S-terminal	2125-2110	760-700	440-400
Ponte (<i>end-to-end</i>)	2165-2100	800-750	470-440

Considerações espectroscópicas sobre o ligante FMTSC e os complexos 1-4.

Segundo Palenik *et al*⁶⁸, as tiosemicarbazonas são sistemas de elevada deslocalização eletrônica, principalmente quando anéis aromáticos encontram-se conectados no átomo de carbono azometínico (C_2). O Esquema 3 indica os comprimentos de ligação médios de tiosemicarbazonas disponíveis na base de dados CSD⁶⁹.

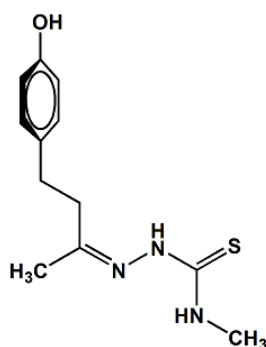
Esquema 3. Comprimentos de ligação médios de tiosemicarbazonas disponíveis na base de dados CSD⁶⁶.



A distância média $\text{C}=\text{S}$ é próxima à média encontrada nas tiouréias assim como as ligações $\text{N}-\text{N}$ e $\text{C}=\text{N}$ são próximas às distâncias observadas em hidrazinas e bases de Schiff, respectivamente⁷⁰⁻⁷¹. Entretanto, as distâncias médias C_1N_1 e C_1N_2 são significativamente mais curtas que as encontradas para as semicarbazonas. Tal fato é atribuído à menor eletronegatividade do átomo de enxofre, permitindo um maior envolvimento das duas ligações CN na deslocalização dos elétrons π .

A tiossemicarbazona escolhida nesse trabalho foi a N-Metil-2-[4-(4-hidróxifenil)butan-2-ilideno]hidrazina-1-carbotioamida (FMTSC), cuja estrutura está ilustrada abaixo (Figura 20).

Figura 20. Fórmula estrutural da N-Metil-2-[4-(4-hidróxifenil)butan-2-ilideno]hidrazina-1-carbotioamida (FMTSC).



Fonte: Autora.

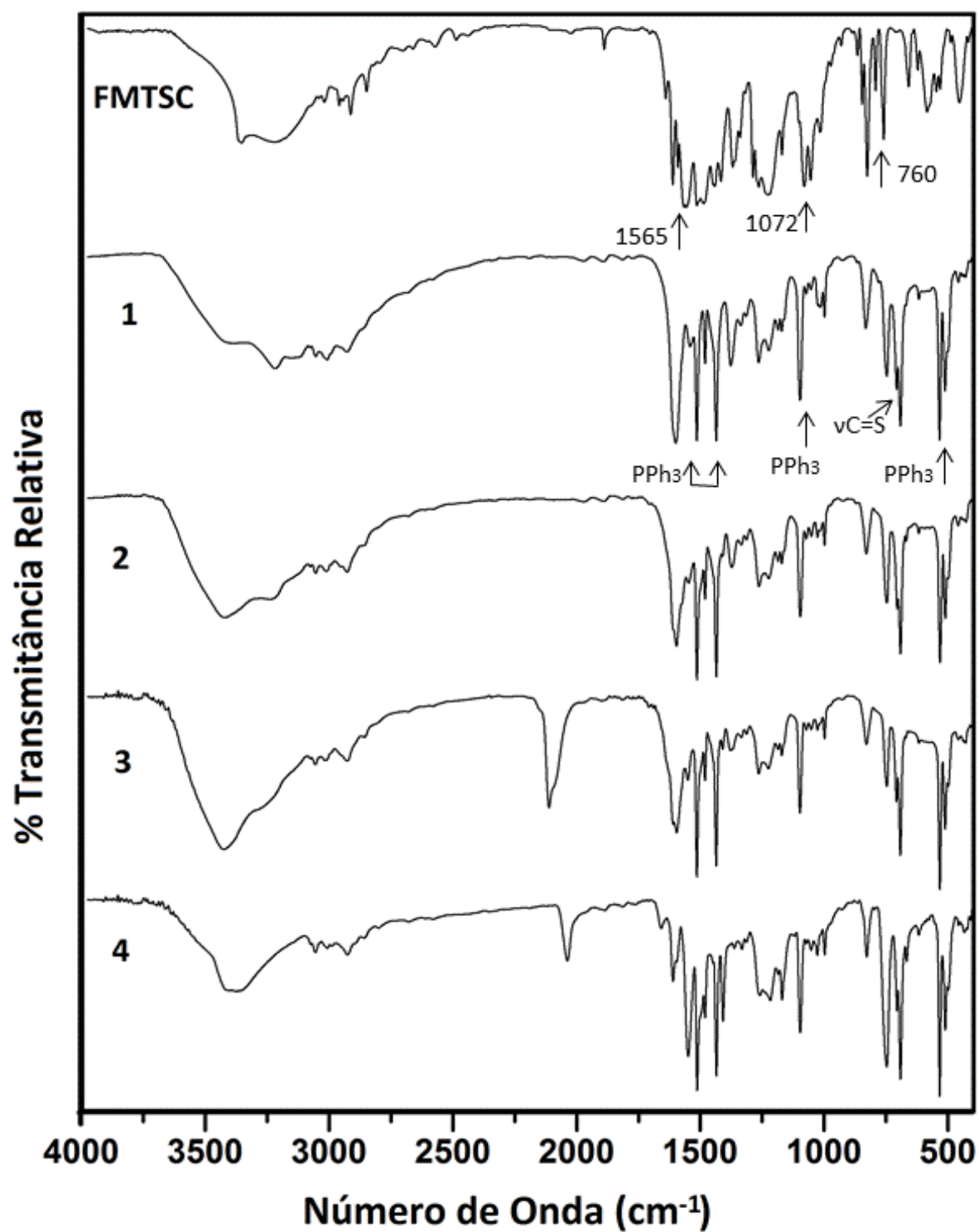
Observando-se a estrutura da FMTSC, verifica-se que essa tiossemicarbazona pode se coordenar ao paládio(II) via átomo de nitrogênio imínico e/ou enxofre no modo neutro ou aniônico. Dentre as técnicas espectroscópicas disponíveis para inferir o modo de coordenação das tiossemicarbazonas, a espectroscopia no IV e de RMN fornecem informações muito importantes.

As tiossemicarbazonas ($R^1R^2C^2=N^3-N^2H-C(=S)N^1H_2$) apresentam bandas características aos grupos funcionais presentes em sua estrutura e em frequências específicas. Informações relevantes sobre o modo de ligação dos ligantes podem ser extraídas a partir da análise do espectros no IV dos complexos. Nesse contexto, as bandas $\nu(NH)$ fornecem informações importantes, uma vez que elas desdobram-se em duas regiões: $3450-3210\text{ cm}^{-1}$ atribuída ao grupo $-N^1H_2$, e $3180-3150\text{ cm}^{-1}$ associada ao hidrogênio hidrazínico $-N^2H_2$. A presença da banda correspondente ao grupo $-N^2H_2$ sugere a coordenação neutra da tiossemicarbazona, enquanto que a sua ausência indica a desprotonação do hidrogênio hidrazínico nos complexos. Em geral, no espectro dos complexos contendo tiossemicarbazonas coordenadas no modo neutro, observa-se um deslocamento para frequências mais altas das bandas associadas ao grupo $-N^1H_2$ ($3490-3200\text{ cm}^{-1}$) e um ligeiro deslocamento para frequências mais baixas das absorções atribuídas ao hidrogênio hidrazínico $-N^2H_2$ ($3160-3120\text{ cm}^{-1}$). Por outro lado, os espectros no IV dos complexos derivados da tiossemicarbazona aniônica (com o grupo $-N^2H_2$ desprotonado) apresentam somente as bandas referentes aos

modos vibracionais dos grupos $-N^1H_2$, no intervalo de $3500-3260\text{ cm}^{-1}$, ligeiramente deslocado para frequências mais baixas em relação ao ligante livre. As absorções de média intensidade relativas aos modos $\delta(-N^1H_2)$ e $\nu C=N$ do ligante livre são detectadas na região de $1635-1470\text{ cm}^{-1}$. Com a coordenação, essas bandas são levemente deslocadas para frequências mais altas ou baixas, sendo observadas no intervalo de $1630-1500\text{ cm}^{-1}$. A coordenação das tiosemicarbazonas na forma neutra via átomo de enxofre resulta em deslocamentos pouco significativos da posição da banda $\nu C=S$, localizada na região de $850-800\text{ cm}^{-1}$, enquanto que os espectros no IV de complexos contendo a TSC aniônica mostram deslocamento pronunciado para frequências mais baixas no intervalo espectral de $820-790\text{ cm}^{-1}$ ⁷²⁻⁷⁵.

A Figura 21 ilustra os espectros no IV do ligante FMTSC e dos compostos **1-4**. As atribuições das frequências vibracionais presentes na FMTSC e em seus complexos são mostrados na Tabela 4.

Figura 21. Espectros vibracionais na região de 4000-400 cm^{-1} do IV do ligante e dos complexos 1-4.



Fonte: Autora.

Tabela 4. Principais frequências na região do infravermelho do ligante FMTSC e dos complexos 1-4.

Atribuição	Frequência / cm ⁻¹				
	FMTSC	1	2	3	4
vOH	3357	3413	3431	3427	3408
v _{as} NH	3222	3219	3241	3247	3149
v _s NH	3216	3134	3239	3240	-
vCH _{aromático}	3019	3047	3060	3008	3059
vCH _{alifático}	2961, 2913	2932	2922	2922	2924
v _{as} SCN	-	-	-	2111	-
v _{as} N ₃	-	-	-	-	2033
Anel	1887	-	-	-	-
vC=N + δNH	1612	1596	1592	1592	1610
vCC _{aromático}	1515	1516	1511	1511	1515
vCC _{aromático}	1478	1441	1440	1434	1432
vC=S + C=N	1371	1380	1378	1377	1413
δCH _{aromático}	1081	1271	1263	1268	1260
vC=S	1072	-	-	-	-
vP-Ph ₃	-	1092	1095	1092	1095
Anel	825	834	828	829	831
γ _{anel}	-	749	747	747	750
N=N	845	998	998	1000	1000
vCS	760	714	704	705	705
β _{anel}	-	695	691	686	691
δCH _{aromático}	579	533	529	534	535
δCH _{aromático}	-	506	510	515	511

v_{as} = estiramento assimétrico, v_s = estiramento simétrico, δ_{as} = deformação angular assimétrica no plano, γ = deformação fora do plano, β = deformação no plano.

O espectro no infravermelho do ligante livre frambiona-tiossemicarbazona (Figura 21) apresenta duas absorções principais de forte valor diagnóstico em relação ao seu modo de coordenação: a banda correspondente ao estiramento v(C=N) em 1565 cm⁻¹ e ao estiramento v(C=S) que aparece em duas regiões no espectro, 1072 cm⁻¹ e 760 cm⁻¹⁷⁶. A absorção na faixa 760 cm⁻¹ representa melhor o estiramento v(C=S), pois na faixa 1072 cm⁻¹ este pode se encontrar acoplado com outros tipos de vibrações como, por exemplo, com o fragmento N-C-N⁷⁷. Observa-se também a ausência de banda na faixa de 2500-2600 cm⁻¹, indicando que no estado sólido se apresenta na forma tiona⁶⁷.

A coordenação do ligante ao centro metálico implica no enfraquecimento das ligações C=S e C=N, o que faz com que apresentem frequências mais baixas; em contrapartida, a ligação N=N deve ser observada em regiões com frequência mais elevada, devido ao aumento da força da ligação⁷⁸.

Nos espectros dos complexos 1-4, é possível observar bandas oriundas do ligante FMTSC, da PPh₃ e do pseudo-haleta, indicando que ocorreu a formação dos

complexos. O estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ apresenta-se deslocado para uma região entre 1592-1596 cm^{-1} , o que representa uma frequência de aproximadamente 20 cm^{-1} mais baixa do que no espectro do ligante livre. Esta redução é atribuída à coordenação do nitrogênio azometínico com o metal⁷⁹⁻⁸⁰, ainda confirmada pela mudança na banda (N-N) do ligante livre (845 cm^{-1}) para frequência em torno de 1000 cm^{-1} , mediante complexação.

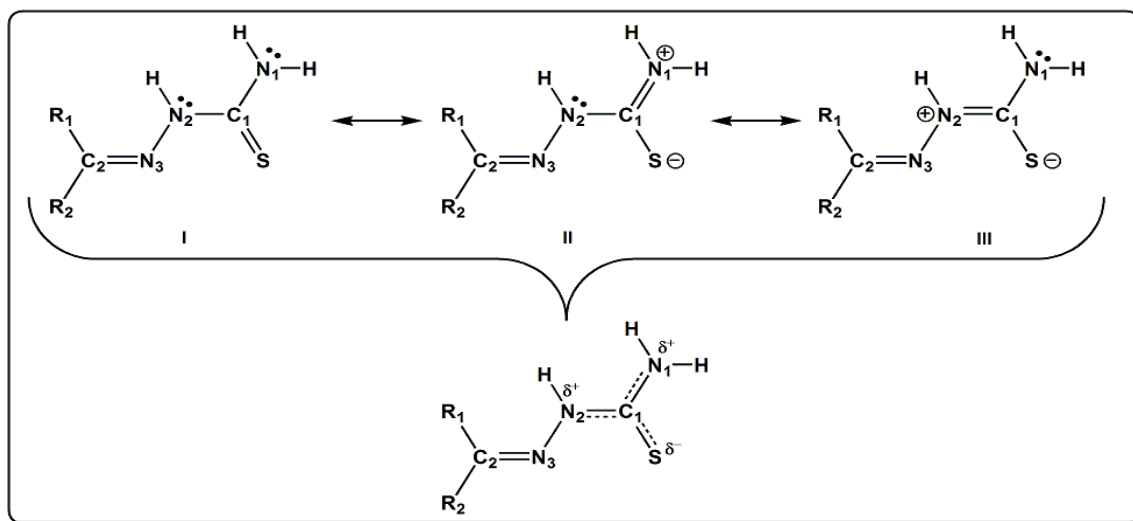
Além disso, a banda referente ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$, em torno de 760 cm^{-1} desloca-se para uma região de menor energia, 714-704 cm^{-1} . A ligação torna-se mais fraca devido à coordenação do metal pelo átomo de enxofre⁷⁹⁻⁸¹. Deste modo, os espectros no IV são consistentes com a coordenação em modo N,S-bidentado do ligante FMTSC.

No espectro do composto **3** aparece uma banda bem intensa, em 2111 cm^{-1} atribuída ao estiramento do grupo tiocianato (SCN), quando ele está coordenado pelo átomo de enxofre de modo S-terminal. No espectro do composto **4**, a banda em 2033 cm^{-1} é atribuída ao estiramento do grupo azida quando coordenado de maneira N-terminal. A coordenação da trifenilfosfina ao metal é evidenciada devido à presença de suas bandas características na região de 1565-1434 cm^{-1} (νCC), 1095-1092 cm^{-1} , ($\nu\text{P-Ph}_3$) e 534-506 cm^{-1} (δCH)⁸².

4.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).

A espectroscopia de RMN é uma das técnicas mais importantes da elucidação da coordenação das tiossemicarbazonas. Considerando o componente estrutural básico de uma tiossemicarbazona como $>C^2=N^3-N^2H-C^1(=S)N^1H_2$, a interação entre um metal e a tiossemicarbazona induz alterações na posição dos sinais de RMN desses núcleos. A diferença observada nos deslocamentos químicos dos sinais dos hidrogênios antes e depois da coordenação pode ser discutida considerando as seguintes estruturas de ressonância das tiossemicarbazonas (Figura 22).

Figura 22. Três estruturas de ressonância da tiossemicarbazona (I, II e III).



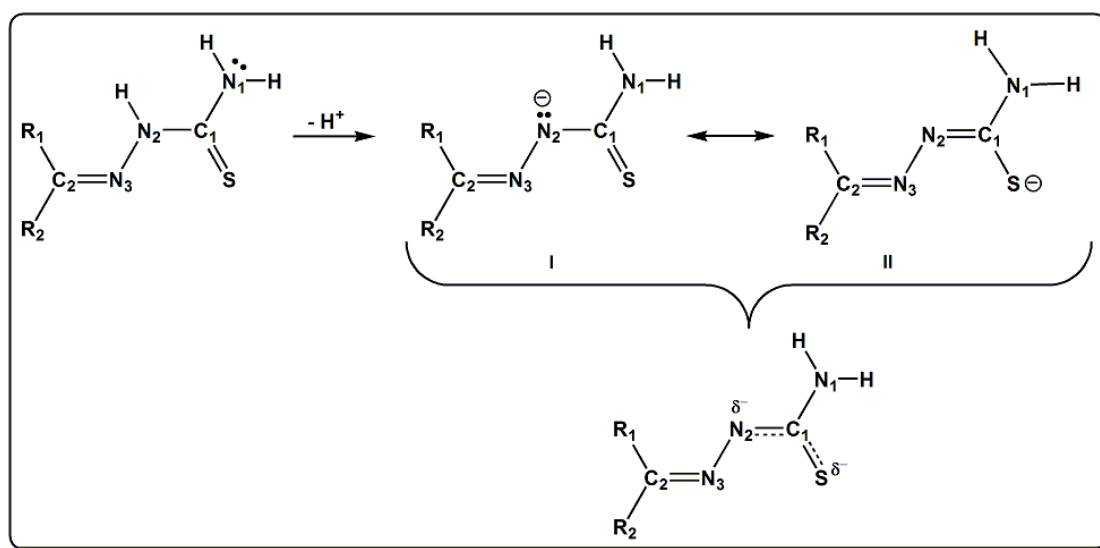
Fonte: Autora.

Para isso, é de vital importância conhecer o intervalo espectral em que cada um desses sinais são localizados. A coordenação *N,S*-quelante neutra da tiossemicarbazona resulta no deslocamento dos sinais referentes aos hidrogênios dos grupos $-N^2H$ e $-N^1H_2$. Os sinais alargados associados aos átomos de hidrogênio hidrazínicos dos ligantes livres ($-N^2H$) localizam-se na região de 8,74–11,57 ppm, dependendo da natureza dos substituintes ligados ao carbono 2^{37,72-75}. Os hidrogênios do grupo amino das tiossemicarbazona livre ($-N^1H_2$) apresentam dois sinais alargados nas regiões de 7,17–8,12 e 6,29–7,79 ppm, respectivamente. Devido à rotação restrita desse grupo ao longo do eixo da ligação C^1-N^1 , causada pela deslocalização do par de elétrons livre sobre o nitrogênio N2 (forma II)^{37,72-75}. Nos espectros de RMN de complexos contendo ligantes *N,S*-quelantes neutros, dois sinais $-N^1H_2$ são observados e o singlete associado ao $-N^2H$ é deslocado para campo mais baixo, pois a formação

das ligações M-S e M-N³ aumenta a contribuição da estrutura de ressonância altamente polar III, resultando na diminuição da densidade eletrônica sobre o hidrogênio hidrazínico.

Por outro lado, quando a tiossemicarbazona está coordenada no modo aniônico, o sinal referente ao grupo -N²H desaparece e um único sinal é atribuído ao grupo -N¹H₂ em regiões de campo alto (4,71–5,92 ppm)⁸³. Tal fato é atribuído à formação do ânion tiossemicarbazonato (Figura 23) após a desprotonação do grupo N²H junto com a redução da ordem de ligação da ligação C¹N¹, resultando no desimpedimento da rotação do fragmento -N¹H₂ na temperatura ambiente.

Figura 23. Duas estruturas de ressonância (I e II) com grande contribuição ao híbrido ressonante da forma aniônica da tiossemicarbazona.



Fonte: Autora.

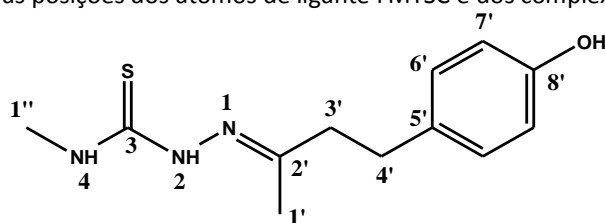
Entretanto, dois sinais voltam a aparecer quando o espectro é obtido em temperaturas mais baixas³⁷, em razão da rotação lenta da ligação C¹N¹. Entretanto, se um co-ligante como a trifenilfosfina (PPh₃) estiver presente, um desses sinais pode ser encoberto pela sobreposição dos sinais de ¹H dos anéis aromáticos da PPh₃.

No que diz respeito aos espectros de ¹³C das tiossemicarbazonas, informações relevantes podem ser obtidas analisando os deslocamentos dos sinais referentes aos carbonos tionílico C¹ (177-178 ppm) e imínico C² (132–163 ppm)^{37,72-75}. Após a coordenação, o sinal associado ao C¹ sofre um deslocamento para campo mais alto (168-182 ppm) enquanto que o do C² desloca-se para campo mais baixo (142–172 ppm). O deslocamento para campo alto do sinal do grupo tionila (C¹) comparado ao do

ligante livre indica a diminuição da ordem de ligação da ligação C=S após a coordenação. Já o deslocamento do sinal associado ao carbono imínico evidencia a desproteção resultante do deslocamento da densidade eletrônica do nitrogênio imínico para o metal.

A espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C aliada às técnicas de correlação bidimensional HSQC; HMBC e COSY foram empregadas com a finalidade de auxiliar na caracterização estrutural do ligante e dos complexos **1-4**. Todos os espectros foram obtidos em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e adquiridos em 600MHz para ^1H e 150 MHz para ^{13}C . Os sinais foram atribuídos de acordo com a numeração do esquema representado pela Figura 24.

Figura 24. Numeração das posições dos átomos de ligante FMTSC e dos complexos **1-4**.



Fonte: Autora.

As atribuições dos deslocamentos químicos RMN de ^1H e ^{13}C e as correlações observadas nos experimentos de COSY ^1H - ^1H , HSQC ^1H - ^{13}C e ^1H - ^{15}N e HMBC ^1H - ^{13}C e ^1H - ^{15}N , para o ligante FMTSC e para os complexos $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**1**), $[\text{PdI}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**2**), $[\text{PdSCN}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**3**) e $[\text{PdN}_3(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]$ (**4**), se encontram na Tabela 5. A Figura 25 apresenta o espectro de RMN de ^1H e ^{13}C do ligante FMTSC.

Tabela 5. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C , COSY ^1H - ^1H , HSQC ^1H - ^{13}C e ^1H - ^{15}N e HMBC ^1H - ^{13}C e ^1H - ^{15}N do ligante FMTSC e dos complexos **1-4**.

Deslocamento Químico (ppm)												
Atribuição	HSQC ^1H - ^{13}C			HMBC ^1H - ^{13}C			COSY	HSQC ^1H - ^{15}N	HMBC ^1H - ^{15}N			
	δ_{Ha}	δ_{Hb}	δ_{Ca}	δ_{Cb}	$^1\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$			δ_{NH}	$^1\text{J}_{\text{NH}}$	$^3\text{J}_{\text{NH}}$	
FMTSC												
-CH ₃ (1')	1,87 s	2,15	15,82	-	-	C=N	3'	-	-	-	300,01 (N1)	-
-CH ₂ - (4')	2,81 t, 7Hz	2,84	31,60	28,86	28,86	5', 3'	C=N	3'	-	-	-	-
-CH ₂ - (3')	2,57 t, 7Hz	2,74	40,34	45,44	45,44	4', C=N	5', 1'	4'	-	-	300,01 (N1)	-
NH-CH ₃ (1'')	3,21 d, 6Hz	3,20	20,95	-	-	-	C=S	-	-	101,76 (N4)	-	-
OH	5,23 s	-	153,95	153,94	-	-	-	-	-	-	-	-
H7'	6,78 d, 9Hz	6,92	115,34	115,57	-	6'	5'	6'	-	-	-	-
H6'	7,04 d, 9Hz	7,06	129,30	129,31	-	7', 5'	4', 8'	7'	-	-	-	-
-CSN-H (4)	7,40 sl	7,51	178,69	-	-	-	1''	1''	101,76 (N4)	-	-	-
=N-NH (2)	8,43 sl	-	151,13	132,82	-	-	-	-	160,82 (N2)	300,01 (N1)	-	-
C-5	-	-	133,01	-	-	4'	3', 7'	-	-	-	-	-
(1)												
-CH ₃ (1')	2,40 s	2,62 s	31,40	27,62	-	-	-	-	-	-	252,57 (N1)	-
-CH ₂ - (4')	2,95 t, 8Hz	2,90 t, 8Hz	22,19	37,17	-	-	-	-	-	-	-	-
-CH ₂ - (3')	3,44 t, 8Hz	3,00 t, 8Hz	42,53	37,17	-	-	-	-	-	-	-	252,57 (N1)
NH-CH ₃ (1'')	2,79 d, 5Hz	2,80d, 5Hz	33,34	-	-	-	-	-	-	-	104,78 (N4)	-
OH	5,51 s	5,79 s	154,66	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H7'	6,72 d, 8Hz	6,78 d, 8Hz	115,76	115,69	-	-	-	-	-	-	-	-
H6'	7,11 d, 8Hz	7,20 d, 8Hz	129,94	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PPh ₃	7,47-7,70 m	-	131,86 - 134,53	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-CSN-H (4)	9,93 sl	-	174,71	-	-	-	-	-	104,78 (N4)	-	-	-
=N-NH (2)	12,46 sl	12,61 sl	210,58	-	-	-	-	-	172,11 (N2)	-	-	-
C-5	-	-	135,18	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(2)												
-CH ₃ (1')	2,13 s	-	30,29	-	-	-	3'	-	-	-	210,00 (N1)	-
-CH ₂ - (4')	2,82 t, 8Hz	3,48	29,05	-	-	3', 5'	6'	3'	-	-	-	-
-CH ₂ - (3')	2,72 t, 8Hz	2,91	45,62	-	-	4'	5'	4'	-	-	-	-
NH-CH ₃ (1'')	2,76 d, 5Hz	2,78	31,40	-	-	-	-	-	-	94,00 (N4)	-	-
OH	6,26 s	-	154,18	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H7'	6,77 t, 8Hz	6,90	115,50	-	-	6', 8'	-	6'	-	-	-	-
H6'	7,03 t, 8Hz	7,16	129,52	-	-	7', 8', 5'	4'	7'	-	-	-	-
PPh ₃	7,44-7,68 m	-	128,71-134,70	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-CSN-H (4)	8,88 sl	-	-	-	-	-	-	1''	95,00 (N4)	-	-	-
=N-NH (2)	10,74 sl	-	208,53	-	-	-	-	-	133,00 (N2)	-	-	-
C-5	-	-	132,93	-	-	4'	3', 7'	--	-	-	-	-

Atribuição	HSQC ¹ H- ¹³ C			HMBC ¹ H- ¹³ C		COSY	HSQC ¹ H- ¹⁵ N		HMBC ¹ H- ¹⁵ N	
	δ _{Ha}	δ _{Hb}	δ _{Ca}	δ _{Cb}	¹ J _{CH}		³ J _{CH}	δ _{NH}	¹ J _{NH}	³ J _{NH}
(3)										
-CH3 (1')	2,15 s	2,43	30,28	22,08	C=N	3'	-	-	-	-
-CH ₂ - (4')	2,83 t, 8Hz	3,47	29,05	33,20	5', 3'	C=N	3'	-	-	-
-CH ₂ - (3')	2,74 t, 8Hz	2,97	45,61	33,20	4', C=N	5'	4'	-	-	-
NH-CH ₃ (1'')	2,78 d, 5Hz	2,76	31,37	31,27	-	C=S	-	-	-	-
OH	6,34 s	-	154,26	-	-	-	-	-	-	-
H7'	6,80 t, 8Hz	6,74	115,51	115,65	6', 8'	5'	6'	-	-	-
H6'	7,04 t, 8Hz	7,15	129,49	129,94	7', 5'	4', 8'	7'	-	-	-
PPh ₃	7,49-7,69 m	-	128,83-134,66	-	-	-	-	-	-	-
-CSN-H (4)	10,04 sl	8,91	180,29	-	-	-	1''	-	-	-
=N-NH (2)	12,59 sl	10,81	208,63	-	-	-	-	-	-	-
C-5	-	-	132,95	-	4'	3', 7'	-	-	-	-
(4)										
-CH3 (1')	2,16 s	2,64 s	20,43	27,03	C=N	3'	-	-	280,23 (N1)	-
-CH ₂ - (4')	3,02 t, 8Hz	3,00 t, 8Hz	34,03	30,84	3', 5'	C=N	3'	-	-	-
-CH ₂ - (3')	3,40 t, 8Hz	3,25 t, 8Hz	42,54	37,42	C=N, 4'	1', 5'	4'	-	280,23 (N1)	-
NH-CH ₃ (1'')	2,80 d, 5Hz	2,83 d, 5Hz	32,37	32,17	-	C=S	-	-	-	-
OH	4,87 s	-	153,95	153,88	-	-	-	-	-	-
H7'	6,73 d, 8Hz	6,75 d, 8Hz	115,35	115,31	6', 8'	5'	6'	-	-	-
H6'	7,24 d, 8Hz	7,05 d, 8Hz	130,12	129,40	5', 7'	8', 4'	7'	-	-	-
PPh ₃	7,39-7,73 m	-	128,31-134,66	-	-	-	-	-	-	-
-CSN-H (4)	4,22 sl	4,28 s [1H]	166,93	-	-	-	1''	70,50 (N4)	-	-
=N-NH (2)	-	-	173,33	172,70	-	-	-	-	-	-
C-5	-	-	133,72	-	4'	3', 7'	-	-	-	-

s = singlete; sl = singlete largo; d = duplete; t = tripleto; m = multiplete

Experimentos ¹H, obtidos na faixa espectral de δ 1-13(¹H)

Experimentos ¹³C, obtidos na faixa espectral de δ 1-220(¹³C)

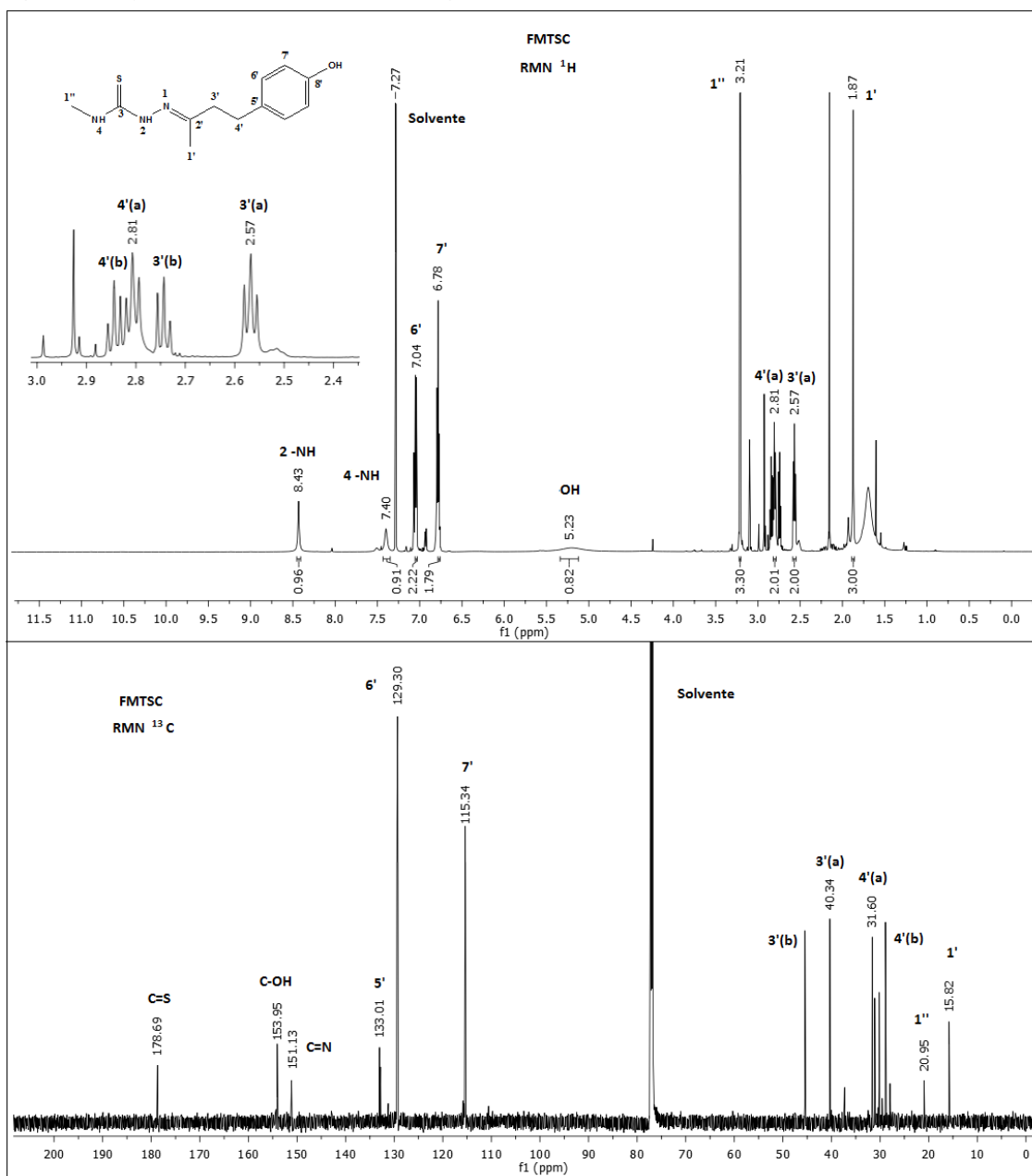
Experimentos HSQC e HMBC, obtidos na faixa espectral de δ 1-13(¹H)/ δ 1-220(¹³C).

Experimentos HSQC e HMBC, obtidos na faixa espectral de δ 1-13(¹H)/ δ 1-350(¹⁵N).

a = majoritário

b = minoritário

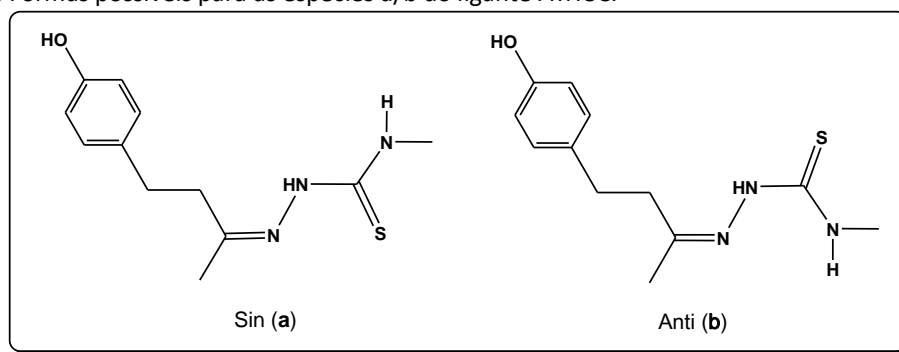
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C do ligante FMTSC, em CDCl_3 .



Fonte: Autora.

Analisando o espectro de RMN de ^1H do ligante FMTSC, observa-se a presença de dois conjuntos de sinais para quase todos os núcleos de ^1H , sugerindo a presença dos isômeros configuracionais Z e E. A coexistência dos isômeros configuracionais normalmente é verificada nas tiossemcarbazonas⁸⁴⁻⁸⁵, sendo a espécie majoritária a de conformação sin, devido à posição N-4 ter substituintes³⁶ (Figura 26). A razão das espécies para o ligante é de aproximadamente 10:5, baseado nas integrais dos sinais do hidrogênio 1'-CH₃.

Figura 26. Formas possíveis para as espécies a/b do ligante FMTSC.



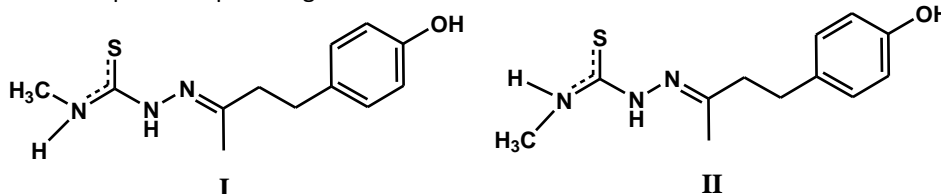
Fonte: Autora.

O espectro do ligante FMTSC é concordante com a sua estrutura molecular. A presença de dois dupletos em 7,04 e 6,78 ppm é característico de um anel benzênico para substituído. O sinal alargado em 5,23 ppm está associado ao grupo –OH ligado ao anel aromático. O arcabouço alifático da molécula também foi evidenciado pelo aparecimento de dois tripletos em 2,57 e 2,81 ppm, associados aos grupos metilênicos, e de um singlete em 1,87 ppm, atribuído ao grupo metila da posição 1'. O núcleo de hidrogênio do grupo hidrazínico está relacionado ao sinal em 8,43 ppm enquanto que o átomo de hidrogênio do grupo tioamida está associado ao sinal alargado em 7,40 ppm.

O sinal referente ao grupo metílico ligado na tioamida aparece como dois singletos em 3,20 e 3,21 ppm. Isso ocorre devido à restrição na rotação desse grupo ao longo do eixo da ligação C-NHCH₃, causada pela deslocalização do par de elétrons isolado do nitrogênio, fazendo com que a ligação CN da tioamida não possua caráter de ligação simples⁸⁶. Assim, o grupo CH₃ da tioamida encontra-se em um ambiente químico diferente nas formas I e II, conferindo a ele um sinal duplicado no espectro do ligante FMTSC (Figura 27), assim como um sinal fraco para grupo 4-NH em 7,10 ppm. A

presença de traços de outra espécie em solução, provavelmente isômero, foi observado pelo aparecimento do sinal em 2,15 ppm.

Figura 27. Formas possíveis para o ligante FMTSC.

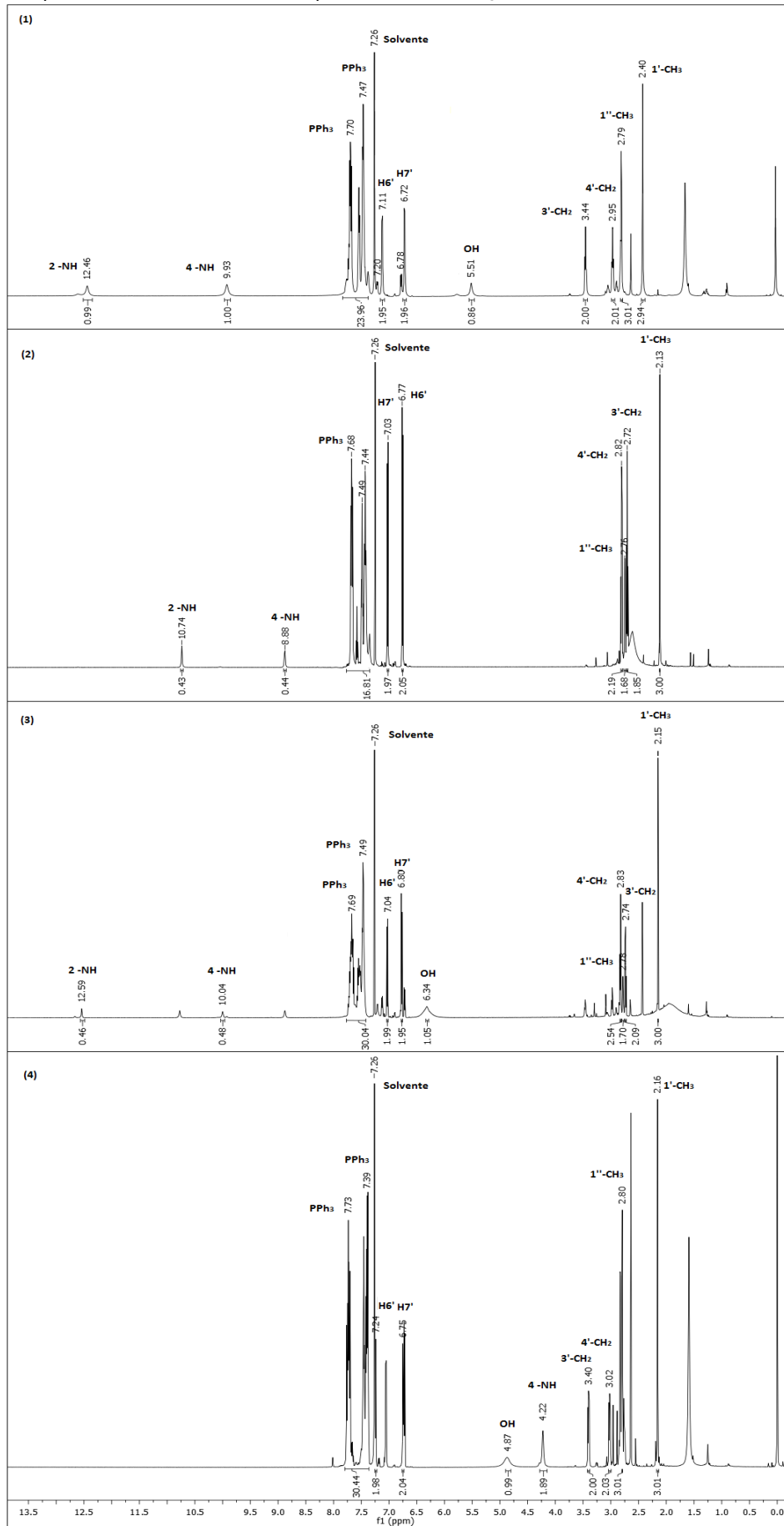


Fonte: Autora.

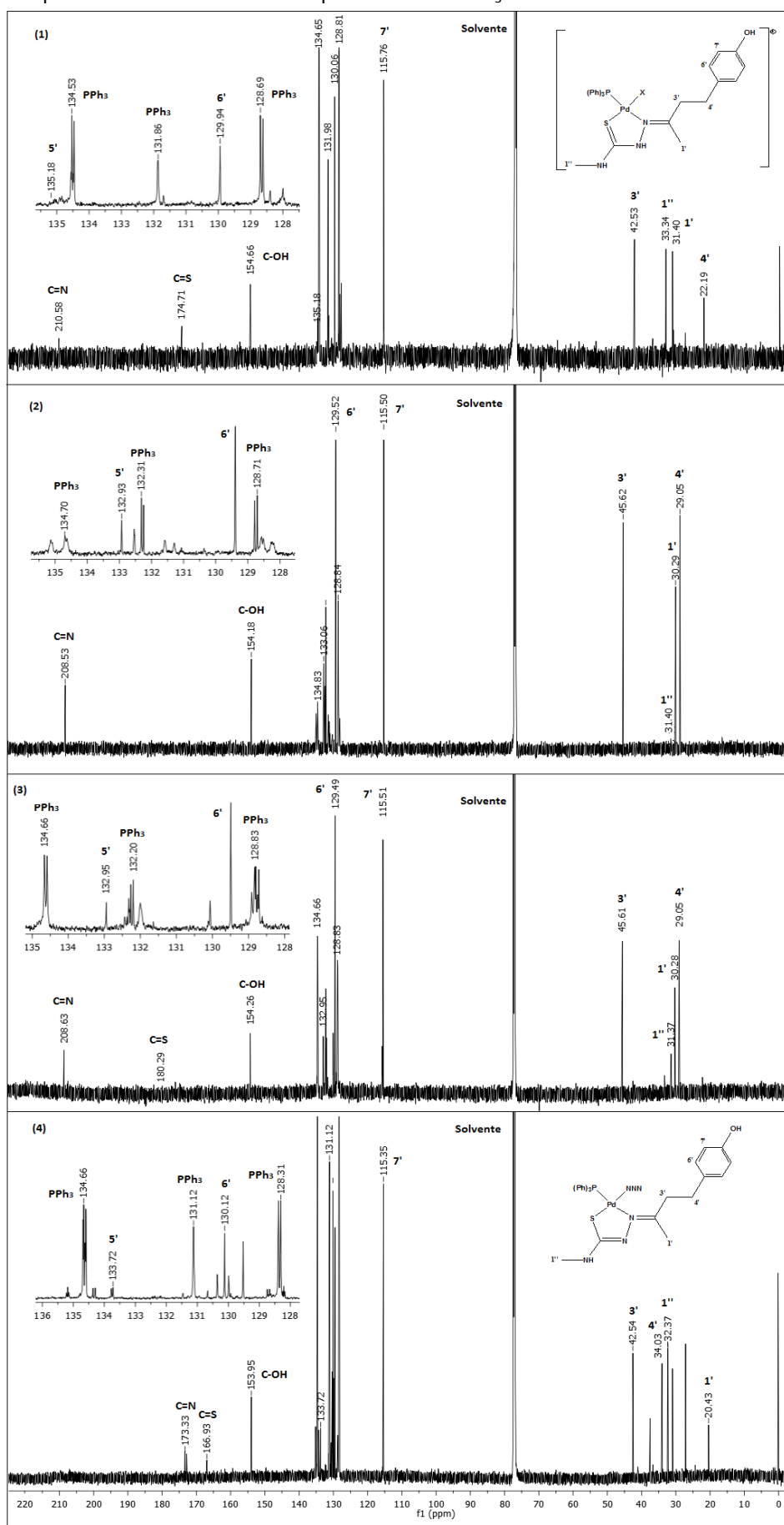
O espectro de RMN de ^{13}C fornece informação direta sobre a estrutura de carbono da molécula. Nota-se em campo alto, o sinal em 20,95 ppm atribuído ao grupo metílico C (1'') e os sinais em 15,82; 31,60 e 40,34 ppm, atribuídos aos C (1'), C (4') e C (3'), respectivamente. Os carbonos referentes ao anel aromático do ligante C (5'), C (6'), C (7') e C (8') se encontram em campo baixo, com valores de deslocamento 133,01, 129,30, 115,34 e 153,95 ppm, respectivamente. O sinal de ressonância de carbono do grupo C=N é observada em 151,13 ppm, resultado condizente aos encontrados por outros ligantes derivados de tiossemicarbazona⁸⁷. O sinal C = S observado no 178,69 ppm é característicos para o grupo tiocarbonilo presente no ligante. Novamente é evidenciada a presença minoritária de outra espécie em solução, devido o aparecimento de um conjunto de sinais no intervalo 28,86-30,19 ppm.

Para os complexos $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**1**), $[\text{PdI}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**2**), $[\text{PdSCN}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**3**) e $[\text{PdN}_3(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]$ (**4**), as atribuições dos deslocamentos químicos RMN de ^1H e ^{13}C e as correlações observadas se encontram na Tabela 5. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos complexos **1-4** estão representados pelas Figuras 28 e 29, respectivamente.

Figura 28. Espectro de RMN de ^1H dos complexos 1-4 em CDCl_3 .



Fonte: Autora.

Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C dos complexos 1-4 em CDCl_3 .

Fonte: Autora.

Analisando o espectro de ^1H dos complexos **1-4**, nota-se a presença de dois conjuntos de sinais para quase todos os núcleos de ^1H , sugerindo a presença de duas espécies em solução (**a/b**). A razão das espécies para o complexo 1 é de aproximadamente de 10:2, baseado nas integrais dos sinais do hidrogênio 1'-CH₃; de 10:1 para o complexo 2, baseado nas integrais dos sinais do hidrogênio do CH₂; e para os complexo 3 e 4, baseados nas integrais dos sinais do hidrogênio 1'-CH₃, a razão é de 10:3 e 10:8, respectivamente.

Para as espécies em solução dos complexos **1-3**, o aparecimento do sinal associado ao hidrogênio hidrazínico (12,46 ppm (**1**); 10,74 ppm (**2**) e 12,59 ppm (**3**)) sugere a coordenação da tiossemicarbazona como um ligante neutro. O oposto ocorre com as duas espécies em solução do complexo **4**, a ausência do sinal associado ao hidrogênio hidrazínico no intervalo espectral de 8,74-11,57 ppm sugere a coordenação da tiossemicarbazona como um ligante aniônico. Além disso, o aparecimento de um sinal associado ao grupo -NH- da tioamida em regiões de campo alto (4,22 ppm)⁸³ concorda com a coordenação da tiossemicarbazona como um ligante aniônico.

Os deslocamentos observados nos complexos **1-4** dos dois conjuntos de tripletos, em 2,72-3,44 e 2,82-3,48 ppm, associados aos hidrogênios (CH₂) da posição 3' e 4', e de um singlete em 2,13-2,40 ppm, atribuído ao grupo metila da posição 1' para campo mais baixo, esta de acordo a coordenação através do átomo de nitrogênio azometínico. As variações dos prótons do ligante FMTSC para regiões de menor proteção ocorrem devido aos hidrogênios estarem mais desblindados depois da complexação do metal. O sinal alargado na faixa de 4,87-6,34 ppm está associado ao grupo -OH ligado ao anel aromático. O singlete, atribuído ao grupo metila da tioamida sofre deslocamento para campo alto (2,76-2,80 ppm), provavelmente em função da anisotropia magnética associada à ligação C=N do grupamento tioamida.

A presença da trifenilfosfina coordenada é evidenciada nos complexos pelo aparecimento de multipletos na região de 7,39-7,73 ppm. Com base na integral destes sinais, observa-se o dobro do número de hidrogênio esperados para os complexos, mostrando que há duas espécies em solução.

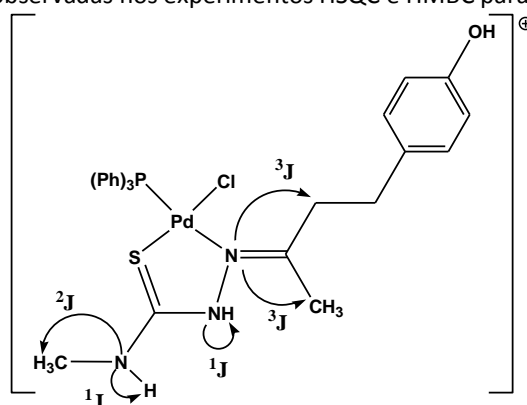
Nos espectro de ^{13}C dos complexos **1-4**, o sinal C=S é deslocado para campo mais alto por 3,98-11,76 ppm, já o sinal do C=N é deslocado para campo mais baixo por 22,20-59,45 ppm em relação ao ligante. Estes resultados confirmam a coordenação pelo átomo de enxofre e pelo nitrogênio azometínico ao paládio (II)⁸⁸. Os

átomos de carbono adjacentes aos locais de coordenação (C (1''), C (1'), C (3') e C (4')) são deslocados para regiões de campo mais baixo, comparadas às suas posições no ligante livre, isso ocorre devido à formação do anel de cinco membros, que faz com a densidade eletrônica se concentre mais sobre o anel, deixando assim, os carbonos adjacentes mais desblindados. Os átomos de carbono do anel aromático (C (5'), C (6'), C (7') e C (8')) não apresentam mudanças significativas, sofrendo leve desblindamento. A coordenação da trifenilfosfina é evidenciada pelo aparecimento do conjunto de sinais em 128,31-134,70 ppm.

Para uma melhor elucidação das estruturas, os complexos foram investigados mediante técnicas de correlação bidimensional COSY ^1H - ^1H , HSQC ^1H - ^{13}C e ^1H - ^{15}N e HMBC ^1H - ^{13}C e ^1H - ^{15}N . Serão apresentados os espectros indispensáveis para a ilustração da estrutura dos complexos, os demais se apresentam no Anexo 1.

O complexo **1** foi investigado mediante a Espectroscopia de Correlação Heteronuclear de simples ligação HSQC ^1H - ^{15}N e de múltipla ligação HMBC ^1H - ^{15}N ⁸⁹. Estes espectros auxiliam nas atribuições, pois conhecendo a identidade do hidrogênio pode-se realizar as atribuições aos nitrogênios ligados a eles e vice-versa. A Tabela 5 mostra as correlações observadas no mapa de contorno dos hidrogênios e nitrogênios envolvidos bem como suas respectivas atribuições. As setas de correlação são apresentadas na Figura 30. Os sinais foram atribuídos de acordo com a numeração do esquema representado pela Figura 24. Os espectros de HSQC e HMBC do complexo **1**, estão representados pelas Figuras 31 e 32, respectivamente.

Figura 30. Setas de correlação observadas nos experimentos HSQC e HMBC para o complexo **1**.



Fonte: Autora.

Figura 31. Mapa de contorno do experimento HSQC ^1H - ^{15}N , em CDCl_3 , para o complexo 1.

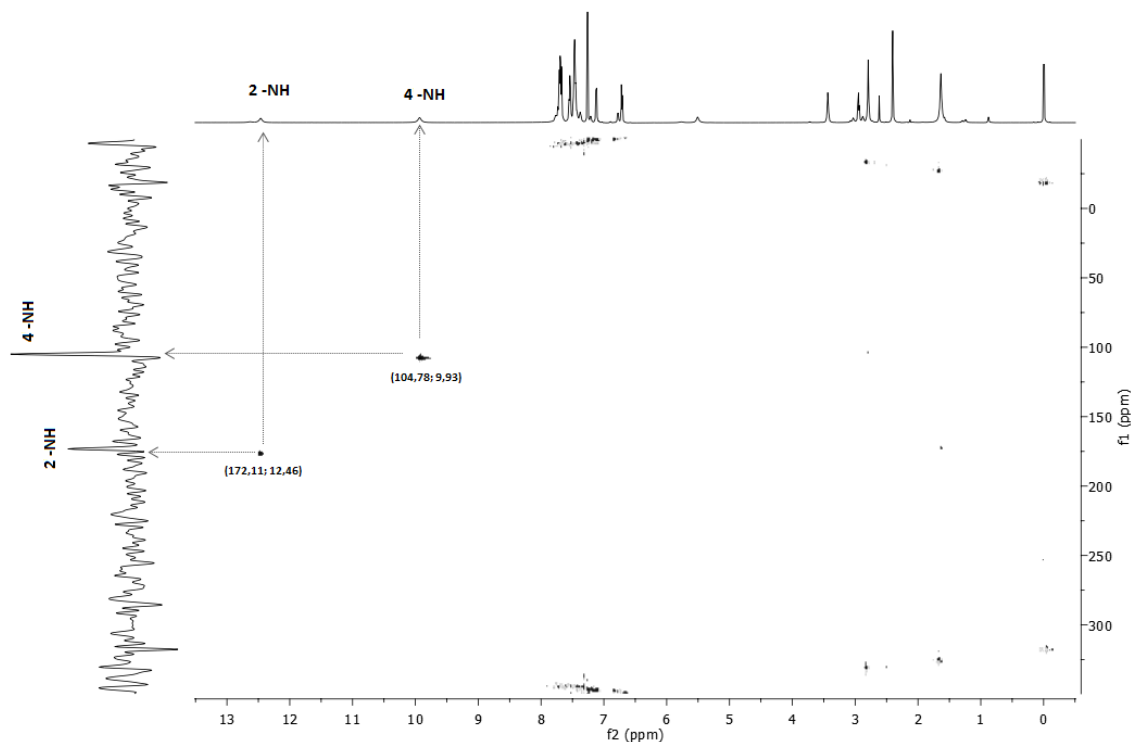
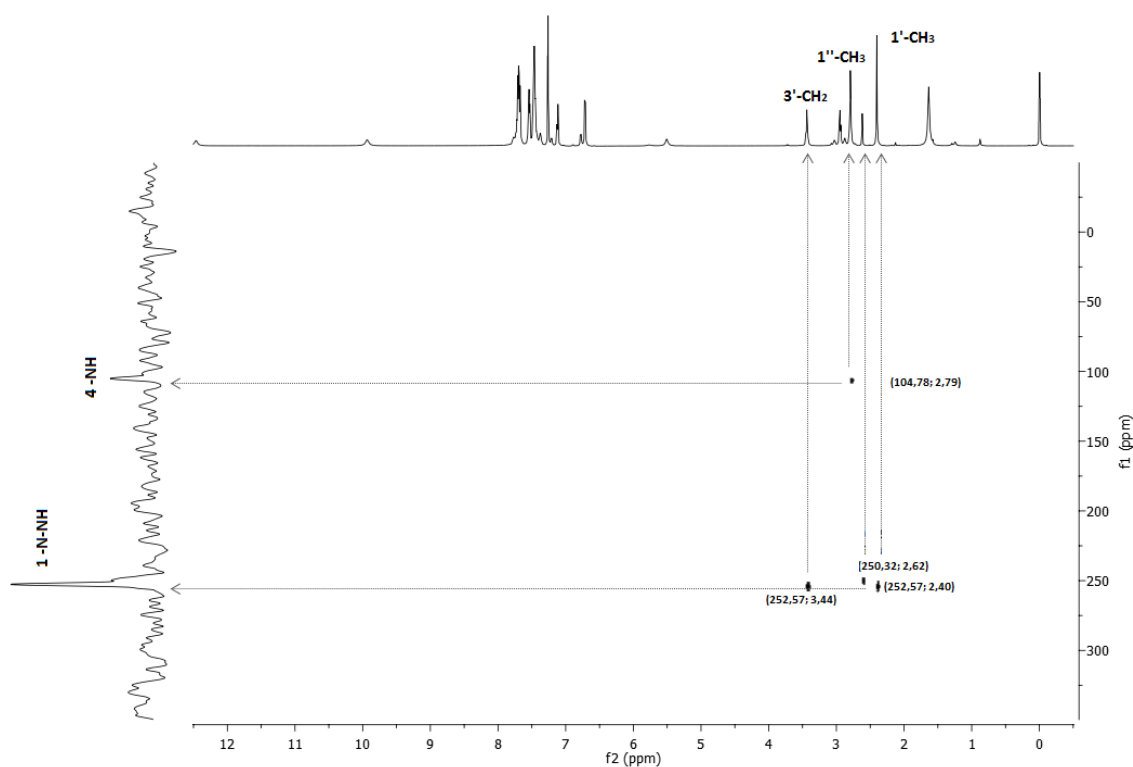


Figura 32. Mapa de contorno do experimento HMBC ^1H - ^{15}N , em CDCl_3 , para o complexo 1.



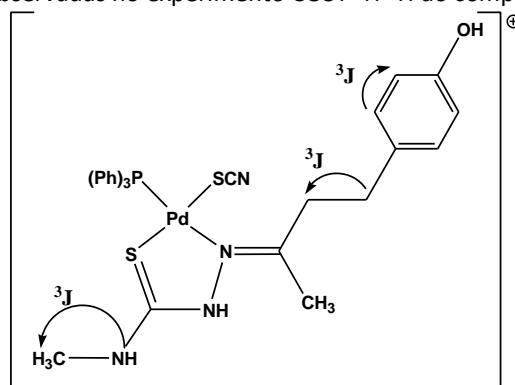
O HSQC correlaciona os núcleos de ^{15}N com os de hidrogênios que se encontram diretamente ligado às eles, ou seja, acoplados à distância de apenas uma ligação ($^1J_{\text{NH}}$). O segundo experimento (HMBC) correlaciona os núcleos de ^{15}N com os prótons que se encontram a duas ou três ligação de distância ($^2J_{\text{NH}}$) e ($^3J_{\text{NH}}$).

No mapa de contorno do experimento HSQC ^1H - ^{15}N (Figura 30) podem ser observados dois contornos no espectro, um referente ao hidrogênio hidrazínico acoplado com o 2-N em 172,11 ppm e o hidrogênio da tioamida com 4-N em 104,78 ppm, confirmando seus respectivos picos. Além disso, novamente a coordenação da tiossemicarbazona como um ligante neutro pode ser evidenciada.

O mapa de contorno do espectro de HMBC (Figura 31) mostra a correlação heteronuclear do nitrogênio da tioamida em 104,78 ppm com o grupo metila (2,79 ppm) da tioamida a duas ligações (2J). Os outros três sinais se referem ao nitrogênio azometínico, que se apresenta em 252,57 ppm. Este se correlaciona a 3 ligações (3J) com o grupo CH_2 da posição 3' (3,44 ppm) e com o singlete do hidrogênio da metila da posição 1' (2,40 ppm). O quarto contorno observado se refere a sua correlação com o singlete do isômero da metila da posição 1' (2,62 ppm), mais uma vez evidenciando a existência de um isômero em solução.

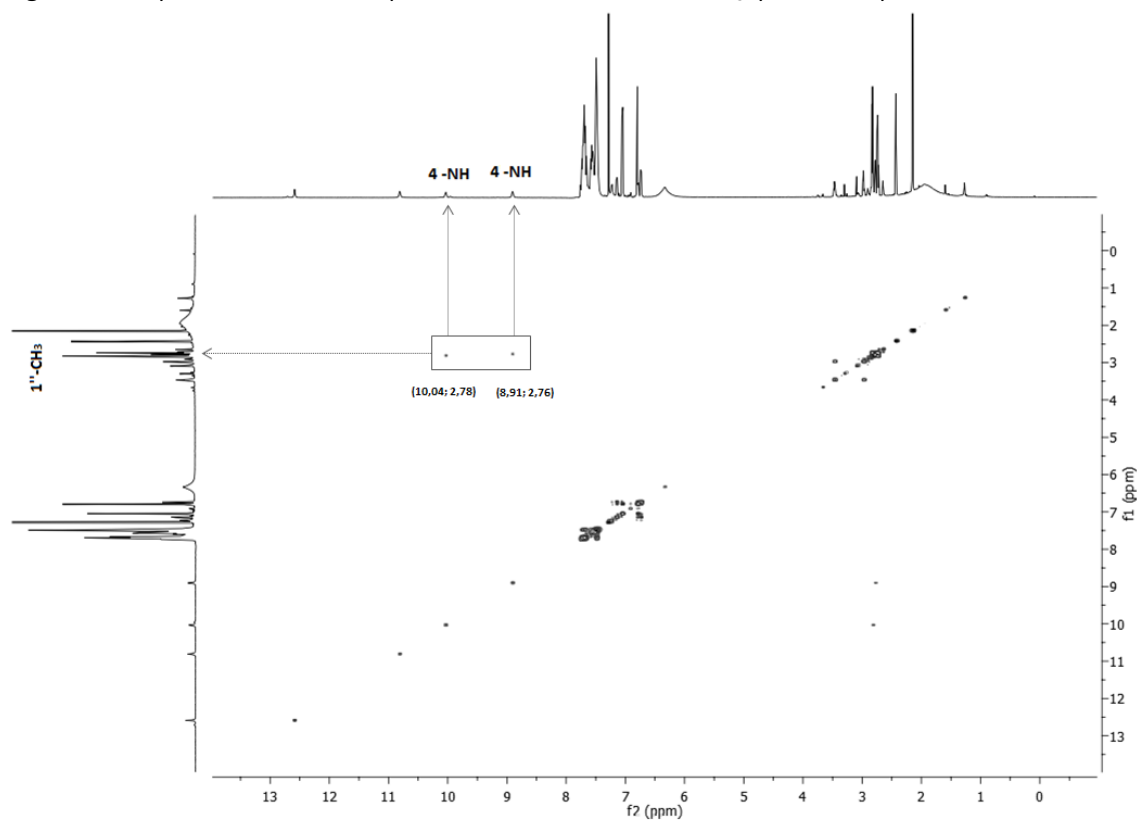
O complexo **3** foi investigado mediante espectrometria de COSY, o qual revela as interações de acoplamento ^1H - ^1H numa molécula⁵¹. A Tabela 5 mostra as correlações observadas entre os hidrogênios envolvidos bem como suas respectivas atribuições. As setas de correlação são apresentadas na Figura 33. O espectro de COSY ^1H - ^1H do complexo **3** esta representado pela Figura 34 e a expansão pela Figura 35.

Figura 33. Setas de correlação observadas no experimento COSY ^1H - ^1H do complexo **3**.



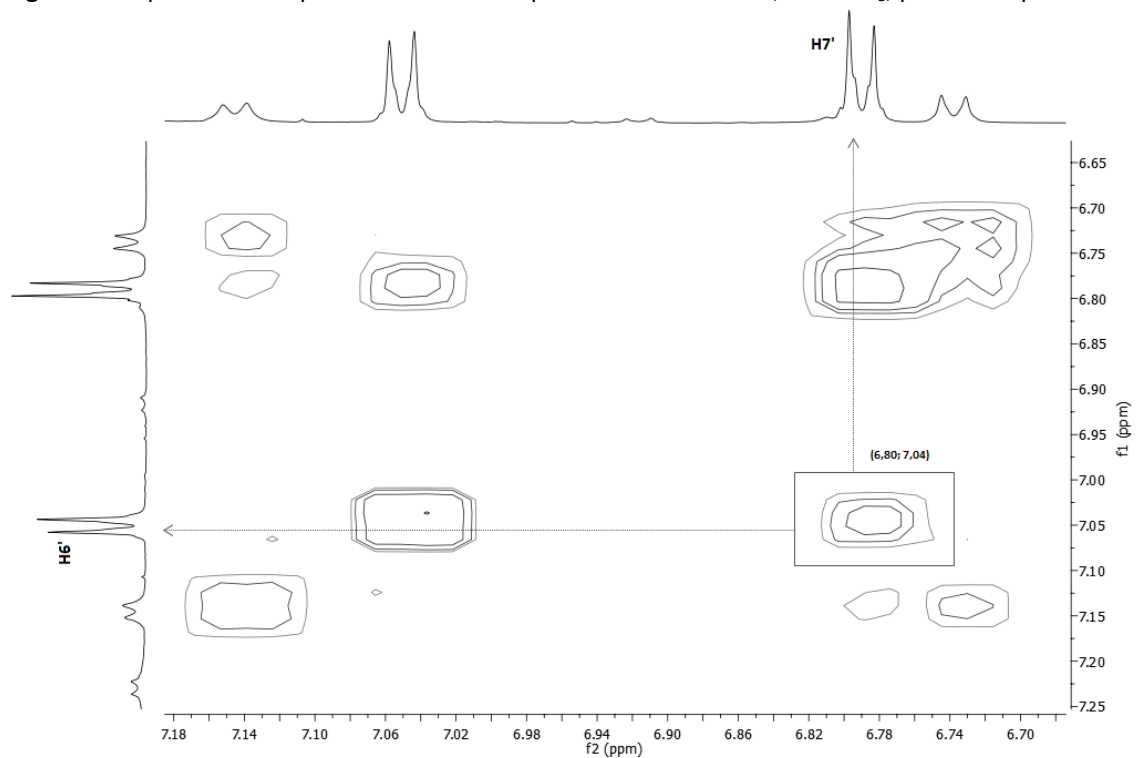
Fonte: Autora.

Figura 34. Mapa de contorno do experimento COSY ^1H - ^1H , em CDCl_3 , para o complexo 3.



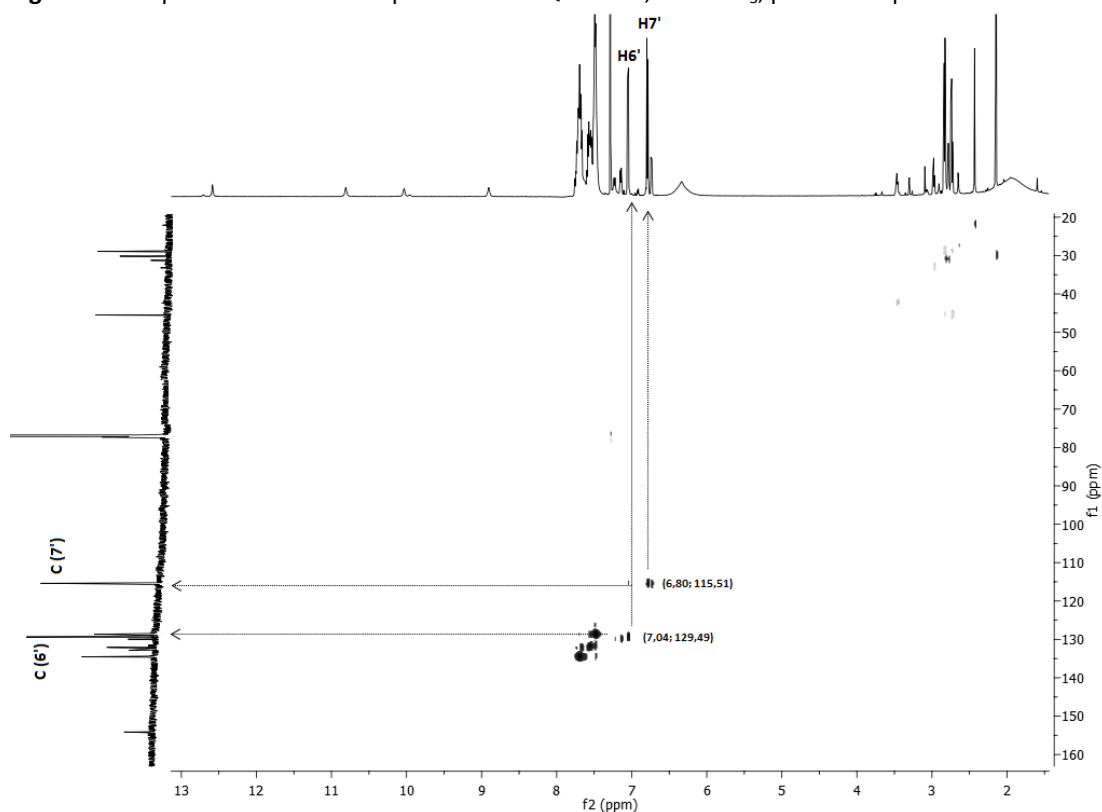
Fonte: Autora.

Figura 35. Expansão do mapa de contorno do experimento COSY ^1H - ^1H , em CDCl_3 , para o complexo 3.



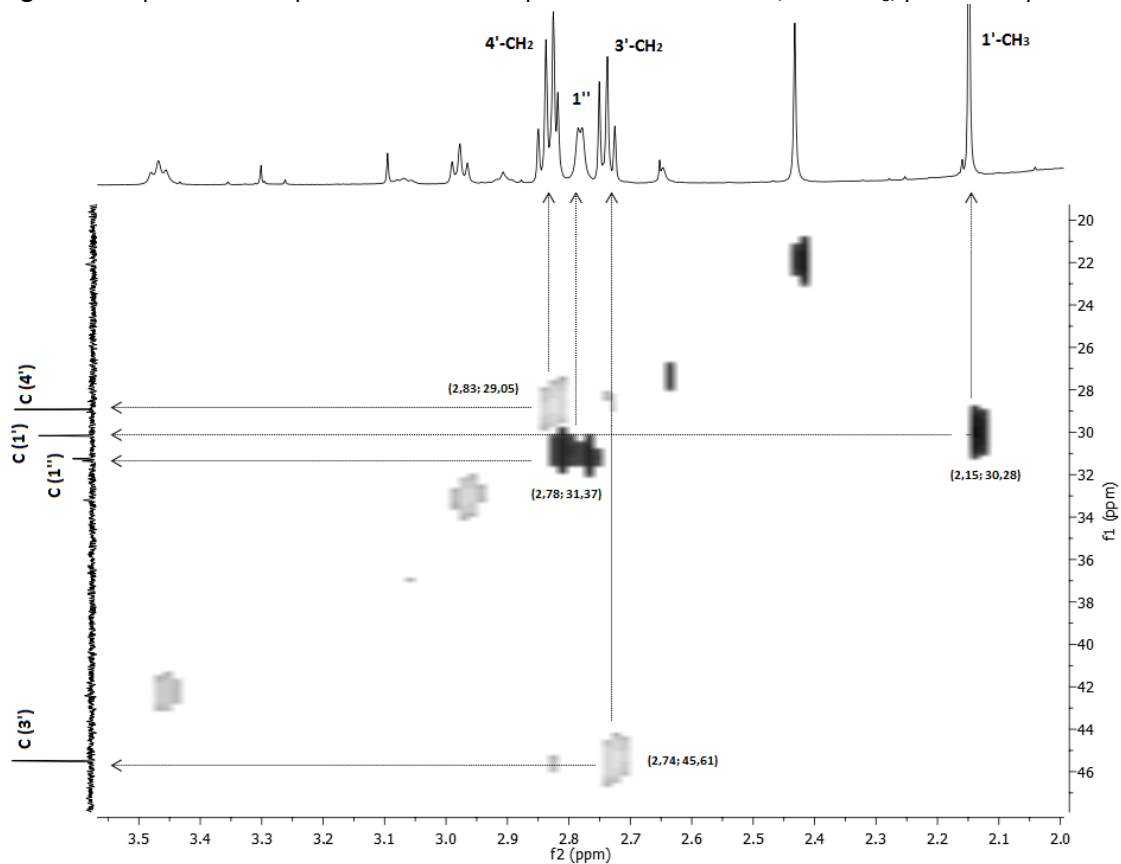
Fonte: Autora.

Figura 37. Mapa de contorno do experimento HSQC ^1H - ^{13}C , em CDCl_3 , para o complexo 3.



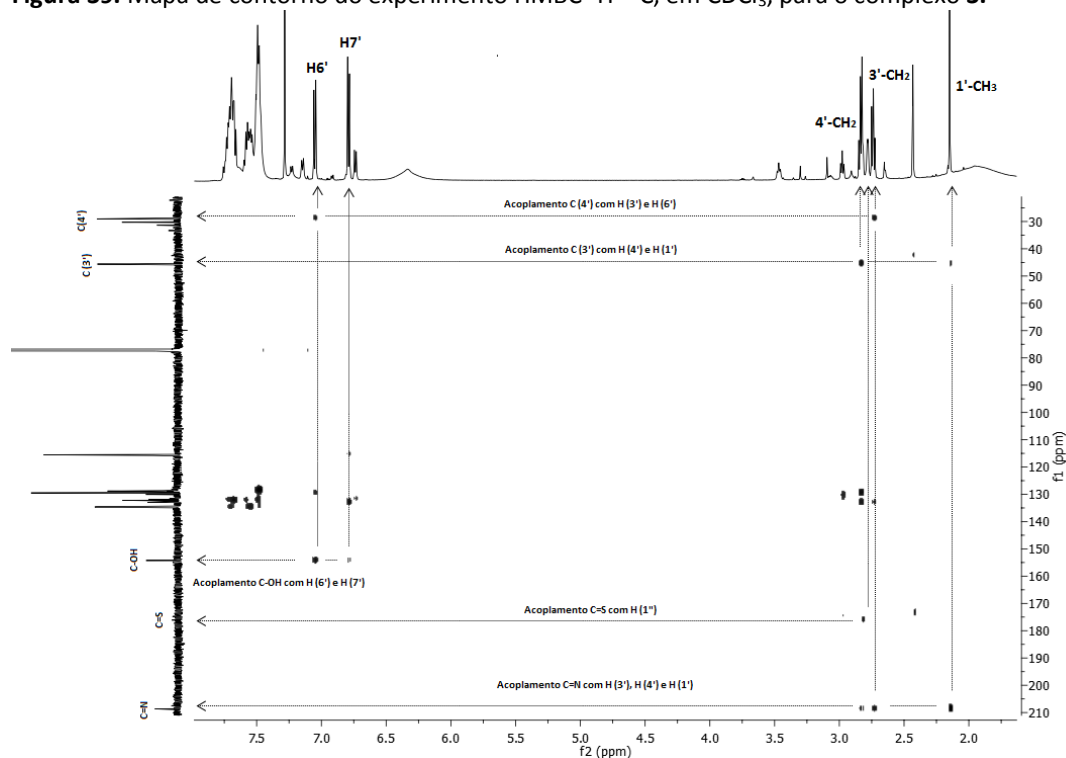
Fonte: Autora.

Figura 38. Expansão do mapa de contorno do experimento HSQC ^1H - ^{13}C , em CDCl_3 , para o complexo 3.



Fonte: Autora.

Figura 39. Mapa de contorno do experimento HMBC ^1H - ^{13}C , em CDCl_3 , para o complexo **3**.



Fonte: Autora.

O mapa de contorno do experimento HSQC ^1H - ^{13}C (Figura 36), mostra a correlação dos carbonos aromáticos em campo baixo, onde o sinal em 7,04 ppm, que corresponde ao 6', que se acopla ao C (6') em 129,49 ppm, o sinal 7', em 6,80 ppm, se correlaciona em 115,51 ppm com o C (7'). Em sua expansão (Figura 37), observamos o sinal em 2,15 ppm, correspondente ao hidrogênio 1', que correlaciona com o C (1') em 30,28 ppm. O primeiro sinal do grupo metilênico é observado em 29,05 ppm, que correspondendo ao C (4') e o sinal do C (3') é evidenciado em 45,61 ppm. Ainda em campo alto, a metila 1'' (2,78 ppm) acopla em 31,37 ppm com o C (1''). Além disso, é evidenciado os acoplamentos da trifenilfosfina em 128,83-134,66 ppm.

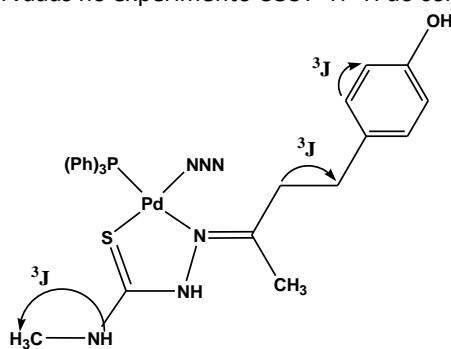
O espectro de HMBC ^1H - ^{13}C (Figura 38) mostra a correlação heteronuclear do carbono metilênico em 29,05 ppm com o hidrogênio (2,74 ppm) do CH_2 a duas ligações (^2J), e ao sinal em 7,04 ppm do H6' a três ligações (^3J), comprovando que se refere-se ao C (4'). Confirmar-se o sinal do C (3') em 45,61 ppm, evidenciando a correlação com o sinal do 4'- CH_2 (2,83 ppm) e com o sinal em 2,15 ppm da 1'- CH_3 a três ligações (^3J).

Em 154,26 ppm, observa dois contorno no espectro, referentes ao acoplamento do C (8') aos hidrogênio 6' e 7' do anel aromático do ligante. O sinal do grupo tiocarbonilo é evidenciado pela correlação do sinal em 180,29 ppm com o 2,78

ppm da metila da tioamida, a três ligações (3J). O sinal referente ao nitrogênio azometínico, se apresenta em 208,63 ppm, onde se correlaciona a 2 ligações (2J) com o grupo CH_2 da posição 3' (2,74ppm) e com o singlete do hidrogênio da metila da posição 1' (2,15 ppm) e a 3 ligações (3J) com o sinal do grupo metilênico da posição 4' (2,83 ppm).

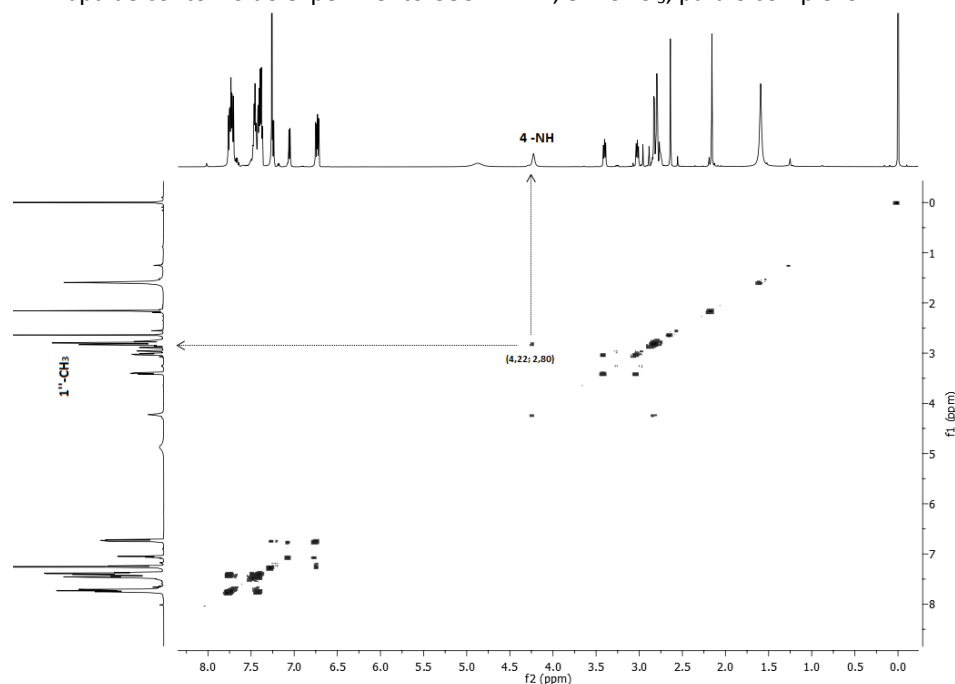
O complexo **4** foi investigado mediante espectro de COSY. A Tabela 5 mostra as correlações observadas entre os hidrogênios envolvidos bem como suas respectivas atribuições. As setas de correlação são apresentadas na Figura 40. O espectro de COSY ^1H - ^1H do complexo **4** esta representado pela Figura 41.

Figura 40. Setas de correlação observadas no experimento COSY ^1H - ^1H do complexo **4**.



Fonte: Autora.

Figura 41. Mapa de contorno do experimento COSY ^1H - ^1H , em CDCl_3 , para o complexo **4**.



Fonte: Autora.

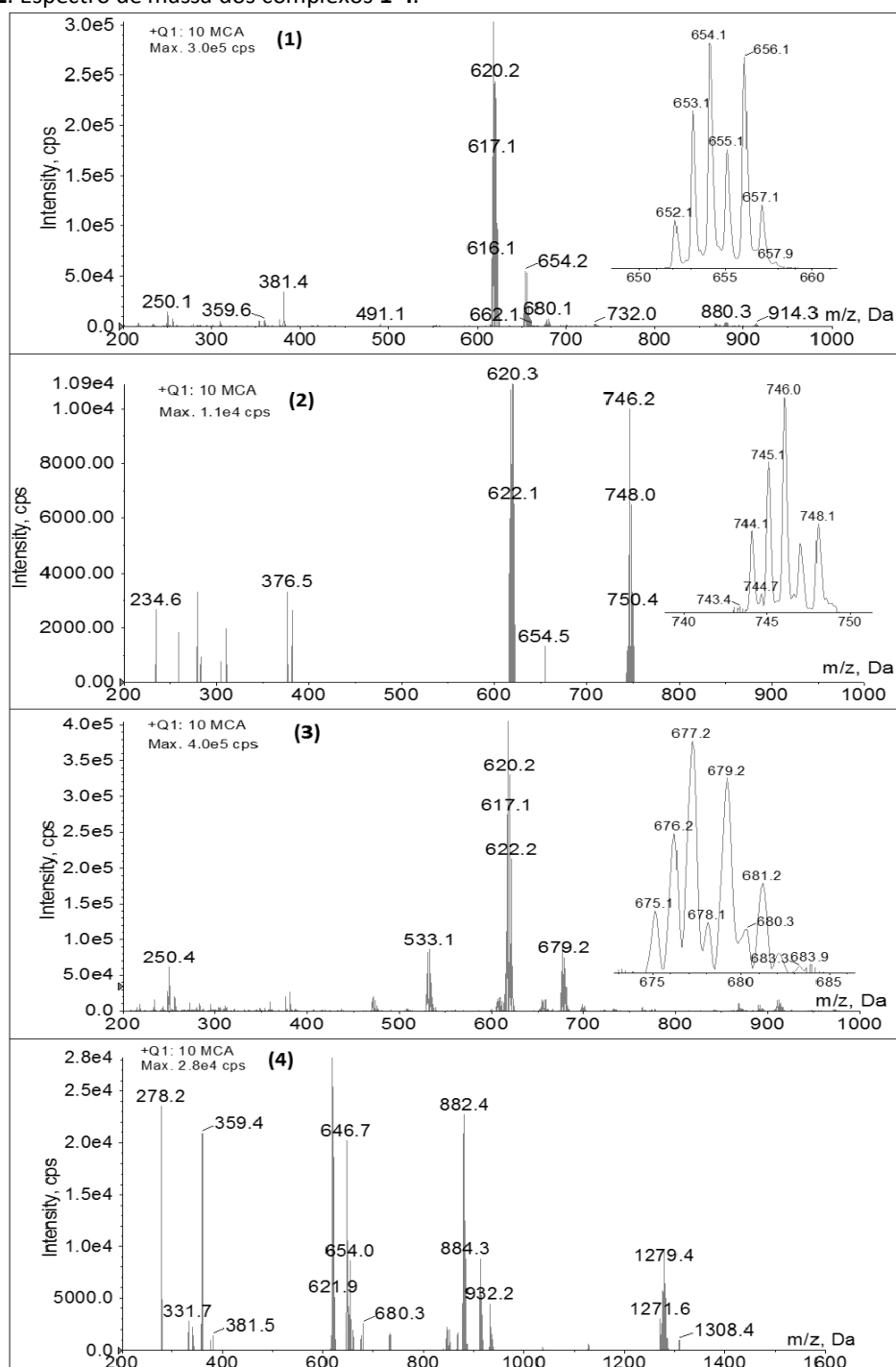
De acordo com o espectro obtido de COSY ^1H - ^1H do complexo **4** (Figura 40), a correlação entre os hidrogênios da trifenilfosfina ocorre na região de 7,39-7,73 ppm. Na região de 6,73-7,24 ppm ocorre a correlação dos dubletos referentes aos hidrogênios H6' e H7' do anel aromático do ligante FMTSC. Evidenciando a presença das duas espécies em solução e identificando quais são os pares de dubletos correspondentes de cada isômero. O H6' (a) (7,24 ppm) se correlaciona com o H7' (a) (6,73 ppm) e o H6' (b) (7,05 ppm) com o H7' (b) (6,75 ppm).

A técnica COSY também permitiu a confirmação e a clara distinção entre os sinais de OH e NH, visto que o hidrogênio do NH da tioamida (4,22 ppm) tem correlações homonucleares com os hidrogênios da metila (2,80 ppm), a três ligações (^3J). Finalmente, interações de acoplamento entre os hidrogênios associados aos tripletos dos grupos CH_2 nas posições 3' e 4', são observados nos contornos que ocorrem em 3,40 ppm e 3,02 ppm, verificando a correlação entre hidrogênios vizinhos.

4.5 Espectrometria de massas

A espectrometria de massa é uma importante ferramenta para caracterização estrutural⁹⁰, ela oferece informação da composição atômica e molecular de materiais inorgânicos e orgânicos, sendo possível determinar a fórmula molecular baseada na relação massa/carga. Os espectros de massa obtidos para os complexos **1-4** são mostrados na Figura 42.

Figura 42. Espectro de massa dos complexos **1-4**.



Fonte: Autora.

Analisando os espectros de massa dos complexos **1-4**, observamos que as proposições do esquema de fragmentação dos compostos ocorrem de maneira similar a todos. O sinal do pico base em $m/z=620,0$ se apresenta em todos os complexos e corresponde a composição das espécies ($1\text{FMTSC} + 1\text{PPh}_3 + 1\text{Pd}^{2+}$). Mostrando que todos os complexos possuem a mesma estrutura básica.

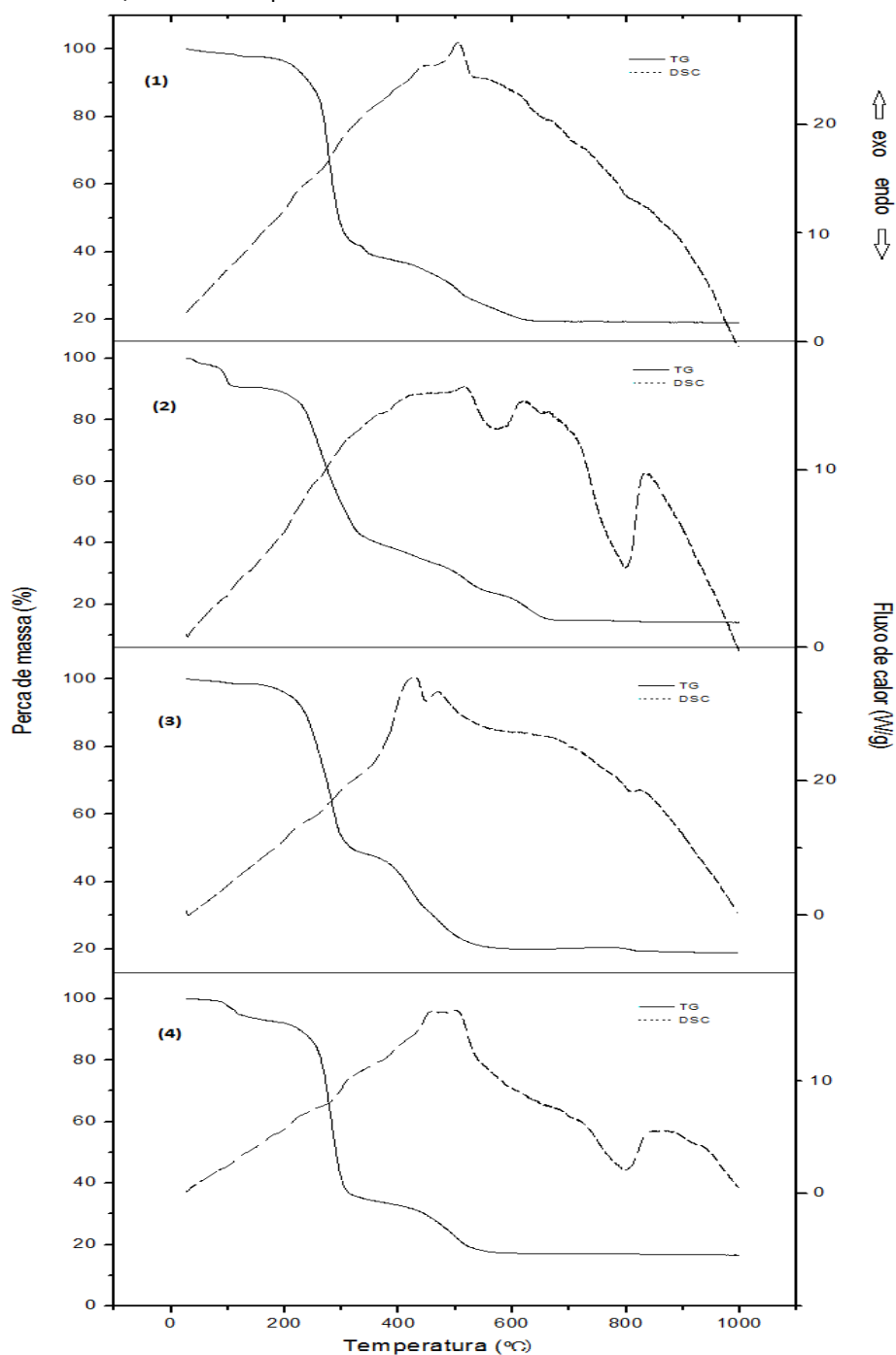
O pico do íon molecular foi evidenciado pelas fragmentações em $m/z=654,2$, $m/z=746,2$, $m/z=679,2$ e $m/z=680,3$ que estão de acordo com a massa teórica para os complexos **1** (655,0), **2** (746,9), **3** (680,1) e **4** (684,0) com o íon sódio.

No complexo **4**, os picos de $m/z=1279,4$ e $m/z=882,4$, são consistentes com o produto do rearranjo dos ligantes coordenados, isso pode vir a ocorrer no decorrer da fragmentação, resultante na formação de diversas espécies, e assim apresentação de diferentes fragmentos.

4.6 Análise Termogravimétrica

As curvas TG/DSC dos compostos **1-4** estão apresentadas pela Figura 43 e suas atribuições apresentadas na Tabela 6. Pelo perfil de decomposição térmica dos 4 compostos podemos observar a similaridade deste comportamento. As saídas dos ligantes ocorrem em etapas consecutivas, gerando como resíduo final paládio metálico⁹¹⁻⁹² ou óxido de paládio⁹³.

Figura 43. Curvas TG/DSC dos compostos **1-4**.



Fonte: Autora.

Tabela 6. Dados referentes à análise térmica dos compostos **1-4**.

Etapa	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m/\%$		Picos DSC/ $^\circ\text{C}$	Atribuição	
		Obt.	Calc.	Exo		
1	1	176-642	81,33	82,15	439 / 503	-FMTSC, -PPh ₃ , -2Cl ⁻ , ½ O ₂
	Resíduo		18,67	17,80		PdO
2	2	88-689	85,88	86,34	512 / 616	-FMTSC, -PPh ₃ , -1I ⁻ , -1Cl ⁻
	Resíduo		14,12	13,61		Pd
3	1	158-597	81,27	82,77	441 / 505	-FMTSC, -PPh ₃ , -1SCN ⁻ , -1Cl ⁻ , ½ O ₂
	Resíduo		18,73	17,23		PdO
4	1	83-581	83,40	84,05	455 / 503	-FMTSC, -PPh ₃ , -N ₃ ⁻
	Resíduo		16,60	16,11		Pd

A curva TG referente ao composto **1**, mostra que é termicamente estável até 175 °C, ocorrendo, então, o início de sua decomposição. Entre 176-642 °C os ligantes coordenados ao metal (82,15%) são perdidos em três etapas consecutivas, onde é observada uma perda de massa total de 81,33%, associada a dois picos exotérmicos no DSC em 439 °C e 503 °C. Nota-se um ganho de massa (3,14%), atribuída à incorporação de ½ O₂ ($\Delta m_{\text{calc.}} = 2,31\%$), formando PdO. O resíduo final (18,67%) está de acordo com a porcentagem de óxido de paládio calculada para **1** (17,80%).

A curva TG do composto **2** mostra a saída dos ligantes coordenados ao metal (85,88%) ocorrendo entre 88-689 °C, onde é observada uma perda de massa 86,34% da massa total, dois picos exotérmicos na curva DSC são atribuídos a estas eliminações, 512 °C e 616 °C. Como resultado da decomposição encontra-se 14,12%, referente ao paládio metálico, condizente com o resultado esperado de 13,61%, confirmando a estequiometria do complexo.

Na curva TG do composto **3** notam-se perdas consecutivas de massa, referentes à liberação de todos os ligantes coordenados ao metal ($\Delta m_{\text{calc.}} = 82,77\%$), onde é observada uma perda de massa de 81,27% da massa total, associados à presença de dois picos exotérmicos em 441 °C e 505 °C. A decomposição térmica inicia-se em 158 °C e termina em 597 °C. O resíduo final (18,73%) está de acordo com a porcentagem de óxido de paládio calculada (17,23%).

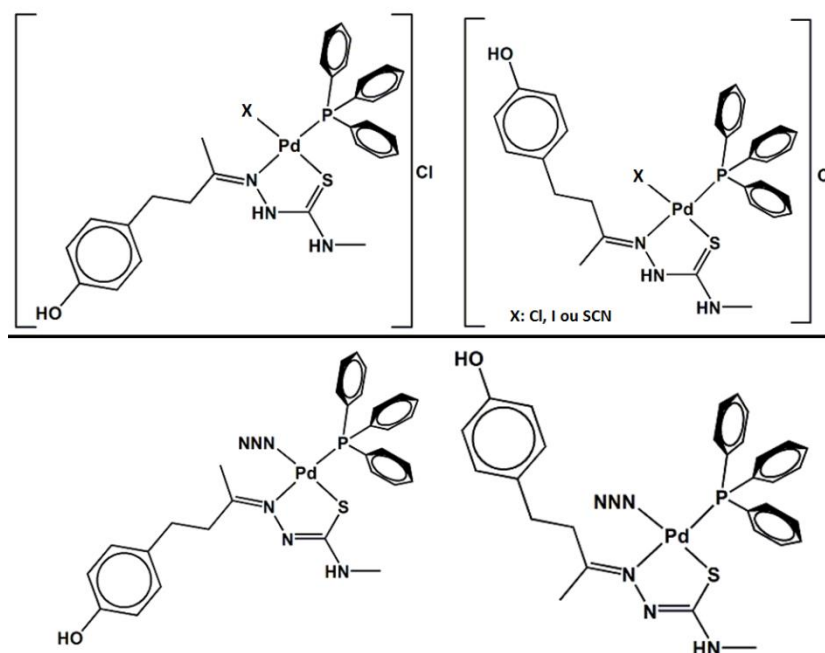
A curva TG referente ao composto **4**, mostra que entre 83-581 °C os ligantes coordenados ao metal ($\Delta m_{\text{calc.}} = 84,05\%$) são perdidos em três etapas consecutivas, onde é observada uma perda de massa total de 83,40%, associada a dois picos exotérmicos no DSC em 455 °C e 503 °C. O resíduo final (16,60%) está de acordo com a porcentagem de paládio metálica calculada (16,11%).

A estabilidade térmica é proposta referindo-se ao início de cada termod decomposição, indicando a seguinte ordem de estabilidade:
 $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl} > [\text{Pd}(\text{SCN})(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl} > [\text{PdI}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl} > [\text{Pd}(\text{N}_3)(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]$.

Proposta Estrutural

Com base nos resultados obtidos a partir da espectroscopia no infravermelho, RMN de 1D e 2D, juntamente com os resultados de análise elementar, condutância molar e análise termogravimétrica, sugerem-se as seguintes estruturas para os complexos **1-4** (Figura 44).

Figura 44. Proposta estrutural para as formas **1-4**.



Fonte: Autora.

Essa proposta é apoiada em exemplos desse tipo de isomeria descritos na literatura⁸³. Nesse ponto, ainda não se pode atribuir com certeza qual forma pertence ao isômero a e qual se associa ao isômero b, sendo necessários mais estudos espectroscópicos. Espera-se um ambiente quadrado planar ao redor do átomo de paládio, com seus sítios de coordenação ocupados por um átomo de enxofre e um de nitrogênio da tiossemicarbazona *cis* configurados e uma molécula de trifenilfosfina coordenada via átomo de fósforo de maneira *trans* ao átomo de nitrogênio, uma vez que a situação inversa geraria uma competição entre os átomos de S e P pelos elétrons disponíveis na subcamada d do átomo metálico, enfraquecendo as duas ligações Pd-S e Pd-P⁹⁴. Um grupo cloro, iodo ou tiocianato S-coordenado estão nos sítios de coordenação do metal no complexos **1**, **2** e **3**, respectivamente. Para o complexo **4**, o contra-íon não está presente devido à desprotonação do ligante FMTSC e a esfera de coordenação é preenchida com um grupo azida.

4.7 Investigação da atividade citotóxica frente à linhagem tumoral MCF-7

Os complexos **1-4**, assim como o ligante livre FMTSC, foram submetidos a ensaios biológicos visando analisar seus potenciais citotóxicos frente às células tumorais de adenocarcinoma mamário humano (MCF-7). A cisplatina foi usada nos testes como fármaco de referência, sendo submetida às mesmas condições. Os dados do índice de citotoxicidade (IC_{50}) encontrados estão apresentados na Tabela 7. Esse valor é uma medida da eficiência de uma substância na inibição de uma função biológica, pois indica a concentração necessária para que um composto induza à morte 50% das células estudadas.

Tabela 7. Valores de IC_{50} para o ligante FMTSC e os complexos **1-4** obtidos frente à MCF-7.

Composto	IC_{50} (μ M) \pm DP
Ligante FMTSC	> 100
[PdCl(FMTSC)(PPh ₃)]Cl (1)	0,73 \pm 0,18
[PdI(FMTSC)(PPh ₃)]Cl (2)	1,28 \pm 0,17
[PdSCN(FMTSC)(PPh ₃)]Cl (3)	0,74 \pm 0,07
[PdN ₃ (FMTSC)(PPh ₃)] (4)	0,85 \pm 0,03
Cisplatina	19,60 \pm 4,30

Observando os resultados, evidencia-se a potencialidade destes complexos frente à linhagem de câncer de mama MCF-7, com valores de IC_{50} na ordem de nanomolar. O ligante FMTSC não apresenta atividade citotóxica, ao contrário do que ocorre com os complexos, mostrando que a coordenação do metal potencializa a citotoxicidade dos compostos formados.

Todos os compostos de paládio(II) mostraram valores de IC_{50} na faixa 0,73-1,28 μ M contra 19,60 μ M da cisplatina. Estes resultados indicam que todos os compostos foram mais citotóxicos que a cisplatina, uma vez que quantidades menores destes foram capazes de inibir em 50% o crescimento celular quando comparado à cisplatina.

Comparando as concentrações de IC_{50} dos complexos verifica-se que a natureza do ânion presente na esfera de coordenação, apesar das diferenças lipofílicas, não influenciou na citotoxicidade. Complexos de Pd(II) com derivados de tiossemicarbazonas contendo substituintes H, CH₃, C₂H₅ ou C₆H₅ apresentaram comportamento semelhante em estudos relatados⁹⁵. Além disso, tanto os complexos

que se ligaram de forma aniônica, quanto aqueles que se ligaram de maneira neutra, se mostraram promissores.

As variações na estrutura do protótipo original²⁶ resultaram em um aumento expressivo da citotóxica nos complexos **1-4**. Fatores como a presença de substituintes de natureza eletrônica distinta (ex. grupos metilas) ou mesmo a presença de grupos polares que podem vim a formar ligações de hidrogênio com as bases nitrogenadas (ex. grupos hidroxilas), podem ter influenciado na alteração da citotoxicidade. Assim, vemos que a atividade de complexos é uma associação de diversos fatores e, na maioria das vezes, é difícil indicar qual deles exerce maior influência.

Além disso, compostos com ligantes tiosemicarbazonas exercem sua atividade frente a diversos alvos, podendo apresentar atividade frente ao DNA⁹⁶ ou através da inibição de enzima como EGFR quinase⁹⁷ e topoisomerase II⁹⁸. Maiores estudos envolvendo a interação entre complexo-meio biológico devem ser realizadas para entender o mecanismo de ação dos complexos desta dissertação.

5 Conclusão

Diante dos resultados obtidos, o trabalho apresenta quatro novos complexos de Pd(II), sintetizados partindo-se do precursor $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ com o ligante FMTSC, trifenilfosfina e os íons Cl^- , I^- , SCN^- e N_3^- , formando assim os complexos $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**1**), $[\text{PdI}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**2**), $[\text{Pd}(\text{SCN})(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (**3**) e $[\text{Pd}(\text{N}_3)(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]$ (**4**).

As estruturas dos complexos foram propostas com base em dados de análise elementar, condutividade, espectroscopia no infravermelho e ressonância magnética nuclear 1D e 2D. A espectroscopia na região do IV sugeriu a coordenação da FMTSC de modo bidentado, via átomo de enxofre e de nitrogênio, devido a alterações nos modos vibracionais das ligações em que esses átomos estão envolvidos. A coordenação terminal pelo átomo de enxofre do íon tiocianato e da forma N-terminal para azida, foi diagnosticada através das posições das bandas $\nu_{\text{as}}\text{SCN}$ e $\nu_{\text{as}}\text{N}_3$ nos espectros de IV.

Os dados de ressonância magnética nuclear ^1H , ^{13}C e mapas de contorno do gHSQC, e COSY, confirmam a formação dos complexos, segundo os deslocamentos químicos comparados ao ligante FMTSC livre. Os complexos **1-3** apresentam o sinal do hidrogênio hidrazínico deslocado para regiões mais desblindadas, confirmando a coordenação com o ligante neutro. Já no complexo **4**, a ausência deste sinal mostra a desprotonação do ligante. Em todos os compostos foi confirmada a presença de dois conjuntos de sinais para os núcleos de ^1H e ^{13}C , indicando a presença de duas espécies em solução (a/b).

Os dados resultantes da análise termogravimétrica dos compostos **1-4** concordaram com as estequiometrias propostas. As porcentagens de massa residual, obtidas ao final dos experimentos coincidem com os valores calculados para cada composto. De acordo com as temperaturas iniciais de termodecomposição, a estabilidade térmica varia de acordo com o grupo aniônico, seguindo a ordem **1>3>2>4**.

Os complexos foram testados frente à linhagem câncer de mama MCF7 e apresentaram elevada citotoxicidade, chegando a ser quase 20 vezes mais citotóxicos que a cisplatina.

Perspectivas

A fim de se obter completa caracterização dos compostos, pretende-se obter monocristal, para que assim a difração de raio-X possa ser feita, e então conseguir diferenciar as duas espécies encontradas (a/b).

Determinar a capacidade de inibição frente à enzima topoisomerasa II pelos complexos de tiossemicarbazonas e, se possível, testar a atividade frente a células saudáveis, para determinar os índices de seletividade (IS) e terapêutico (IT).

Referências

- 1 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020**. Geneve: WHO, 2003. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr27/en>>. Acesso em: 06 dez. 2015.
- 2 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/dados-apresentados.pdf>>. Acesso em: 06 dez. 2015.
- 3 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **O que é o câncer?** Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>. Acesso em: 06 dez. 2015.
- 4 ALMEIDA, V. L. et al. Câncer e agentes antineoplásticos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.
5. CANCER RESEARCH UK. **Cancer incidence statistics by age**. Disponível em: [http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/age# heading-Zero](http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/age#heading-Zero). Acesso em: 06 dez. 2015.
- 6 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Como é o processo de carcinogênese?** Disponível em: < http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=319>. Acesso em: 06 dez. 2015.
- 7 FREZZA, M. et al. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy. **Current Pharmaceutical Design**, v. 16, p. 1813-1825, 2010.
- 8 BERALDO, H. Contribuições da química inorgânica para química medicinal. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 4-6, jul. 2005.
- 9 ROSEMBERG, B. et al. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. **Nature**, v. 222, p. 385-386, 1969.
- 10 FONTES A. P.; CÉSAR E. T.; BERALDO, H. A química inorgânica na terapia do câncer. **Química Nova na Escola**, n. 6, p. 13-18, 2005.
- 11 FONTES, A. P. S.; GAMA, S.; NADER, L. Compostos de platina em quimioterapia do câncer. **Química Nova**, v. 20, p. 398-406, 1997.
- 12 JAMIESON, E. R.; LIPPARD, S. J. Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2467-2498, 1999.
- 13 REEDIJK, J. Why does cisplatin reach guanine-N7 with competing S-donor ligands available in the cell? **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2499-2510, 1999.
- 14 KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, p. 573-584, 2007.

- 15 PIZZARO, A. M.; SADLER, P. J. Unusual DNA binding modes for metal anticancer complexes. **Biochimie**, v. 91, p. 1198-1211, 2009.
- 16 WONG, E.; GIANDOMENICO, C. M. Current status of platinum-based antitumor drugs. **Chemical Reviews**, n. 99, p. 2451-2466, 1999.
- 17 RUIZ, J. et al. New palladium(II) and platinum(II) complexes with the model nucleobase 1-methylcytosine: antitumor activity and interactions with DNA. **Inorganic Chemistry**, v. 44, p. 7365-7376, 2005.
- 18 HUHEEY, J. E.; KEITER, E. A.; KEITER, R. L. Coordination chemistry: reactions, kinetics and mechanisms. In:_____. **Inorganic chemistry: principles of structure and reactivity**. 4th ed. New York: HarperCollins, 1993. Chap. 13, p. 537-576.
- 19 BUTOUR, J. L. et al. Palladium(II) compounds with potential antitumour properties and their platinum analogues: a comparative study of the reaction of some orotic acid derivatives with DNA in vitro. **Chemico-Biological Interactions**, v. 104, p. 165-178, 1997.
- 20 GILL, D. S. Structure activity relationship of antitumor palladium complexes. In: HACKER, M. P.; DOUPLE, E. B.; KRAKOFF, K. (Ed.). **Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy**. Boston: Martinus Nijhoff, 1984. p. 267-278.
- 21 ABU-SURRAH, A. S.; KETTUNEN, M. Platinum group antitumor chemistry: design and development of new anticancer drugs complementary to cisplatin. **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 1337-1357, 2006.
- 22 DAS, M.; LIVINGSTONE, S. E. Cytotoxic action of some transition metal chelates of schiff bases derived from s-methyldithiocarbamate. **Brazilian Journal of Cancer**, v. 37, n. 3, p. 466-469, 1978.
- 23 BARRA, C. V. et al. Synthesis, cytotoxic activity and DNA interaction of Pd(II) complexes bearing N'-methyl-3,5-dimethyl-1-thiocarbamoylpyrazole. **Polyhedron**, v. 65, p. 214-220, 2013.
- 24 GODOY NETTO, A. V. de. **Síntese e caracterização estrutural de compostos de coordenação de paládio(II) contendo pirazóis e pseudohaletos**. 1999. 132 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 1999.
- 25 QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Complexos fosfínicos e suas aplicações na medicina. **Química Nova**, v. 19, p. 651-659, 1996.
- 26 ROCHA, F. V. et al. Palladium(II) complexes with N,S-donor ligand: synthesis, cytotoxicity, DNA interaction and topoisomerase II inhibition. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 19, suppl. 1, p. S-364, 2014.

- 27 LARSEN, A. K.; ESCARGUEIL, A. E.; SKLADANOWSKI, A. Catalytic topoisomerase II inhibitors in cancer therapy. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 99, p. 167-181, 2003.
- 28 POMMIER, Y. Drugging topoisomerases: lessons and challenges. **ACS Chemical Biology**, v. 8, p. 82-95, 2013.
- 29 McCLENDON, A. K.; OSHEROFF, N. DNA topoisomerase II, genotoxicity, and cancer. **Mutation Research: Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 623, p. 83-97, 2007.
- 30 QUIROGA, A. G. et al. Synthesis and characterization of Pd(II) and Pt(II) complexes of pispopylbenzaldehyde N-protected thiosemicarbazones. Cytotoxic activity against rastransformed cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 75, p. 293-301, 1999.
- 31 MAIA, P. I. da S. et al. Vanadium complexes with thiosemicarbazones: synthesis, characterization, crystal structures and anti-mycobacterium tuberculosis activity. **Polyhedron**, v. 28, n. 2, p. 398-406, 2009.
- 32 PELOSI, G. et al. Antiretroviral activity of thiosemicarbazone metal complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 24, p. 8765-8769, 2010.
- 33 BHARTI, N. et al. Synthesis and in vitro antiprotozoal activity of 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, n. 23, p. 3475-3478, 2002.
- 34 SOARES, M. A. et al. N4-Phenyl-substituted 2-acetylpyridine thiosemicarbazones: cytotoxicity against human tumor cells, structure–activity relationship studies and investigation on the mechanism of action. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 11, p. 3396-3409, 2012.
- 35 FEUN, L. et al. Phase I and pharmacokinetic study of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP) using a single intravenous dose schedule. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, n. 50, p. 223-229, 2002.
- 36 TENÓRIO, R. P. et al. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e biológicas. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1030-1037, 2005.
- 37 LOBANA, T. S. et al. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals: an overview. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, p. 977-1055, 2009.
- 38 PADHYÉ, S.; KAUFFMAN, G. B. Transition metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. **Coordination Chemistry Reviews**, n. 63, p. 127-160, 1985.
- 39 CAMPBELL, M. J. M. Transition metal complexes of thiosemicarbazide and thiosemicarbazones. **Coordination Chemistry Reviews**, n. 15, p. 279-319, 1975.
- 40 PRABHAKARAN, R. et al. Topoisomerase II inhibition activity of new square planar Ni(II) complexes containing N-substituted thiosemicarbazones: synthesis, spectroscopy, X-ray crystallography and electrochemical characterization. **Inorganica Chimica Acta**, n. 374, p. 647-653, 2011.

- 41 DEMERTZI, D. K. et al. Synthesis, structure, spectroscopic studies and cytotoxic effect of novel palladium(II) complexes with 2-formylpyridine-4-Nethyl-thiosemicarbazone: potential antitumour agents. **Polyhedron**, n. 52, p. 1096-1102, 2013.
- 42 KUMAR, S.; KUMAR, N. Synthesis and biological activity of acetylacetone thiosemicarbazone and their metallic complexes. **International Current Pharmaceutical Journal**, v. 2, n. 4, p. 88-91, 2013.
- 43 DEMORO, B. et al. Screening organometallic binuclear thiosemicarbazone ruthenium complexes as potential anti-tumour agents: cytotoxic activity and human serum albumin binding mechanism. **Dalton Transactions**, n. 42, p. 7131-7146, 2013.
- 44 AINSCOUGH, E. W. et al. The interaction of 1-methylimidazoline-2(3H)-thione with copper(II) salts. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions: Inorganic Chemistry**, n. 1, p. 39-42, 1989.
- 45 DU, K.; LIU, S. Influence of pH values on the self-assembly in three trinuclear nickel complexes with bridging ligand N-salicylyl 4-phenyl-thiosemicarbazide. **Journal of Molecular Structure**, v. 874, p. 138-144, 2008.
- 46 DOMEK, G. et al. Über eine neue, gegen Tuberkelbazillen in vitro wirksame verbindungsklasse. **Naturwissenschaften**, v. 33, n. 10, p. 315-315, 1946.
- 47 BERALDO, H. Semicarbazonas e tiossemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Química Nova**, v. 27, n. 3, p. 461-471, 2004.
- 48 FINCHI, R. A. et al. Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehydethiosemicarbazone): a potent inhibitor of ribonucleotide reductase activity with broad spectrum antitumor activity. **Biochemical Pharmacology**, v. 59, p. 983-991, 2000.
- 49 HERNÁNDEZ, W. et al. Synthesis and characterization of new palladium(II) thiosemicarbazone complexes and their cytotoxic activity against various human tumor cell lines. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v. 2013, 2013. doi: 10.1155/2013/524701.
- 50 MAIA, P. I. da S. et al. Palladium(II) complexes with thiosemicarbazones. Syntheses, characterization and cytotoxicity against breast cancer cells and anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 7, p. 1177-1186, 2010.
- 51 ZEGLIS, B. M.; DIVILOV, V.; LEWIS, J. S. Role of metalation in the topoisomerase II α inhibition and antiproliferation activity of a series of α -heterocyclic-N4 -substituted thiosemicarbazones and their Cu(II) complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, p. 2391-2398, 2011.

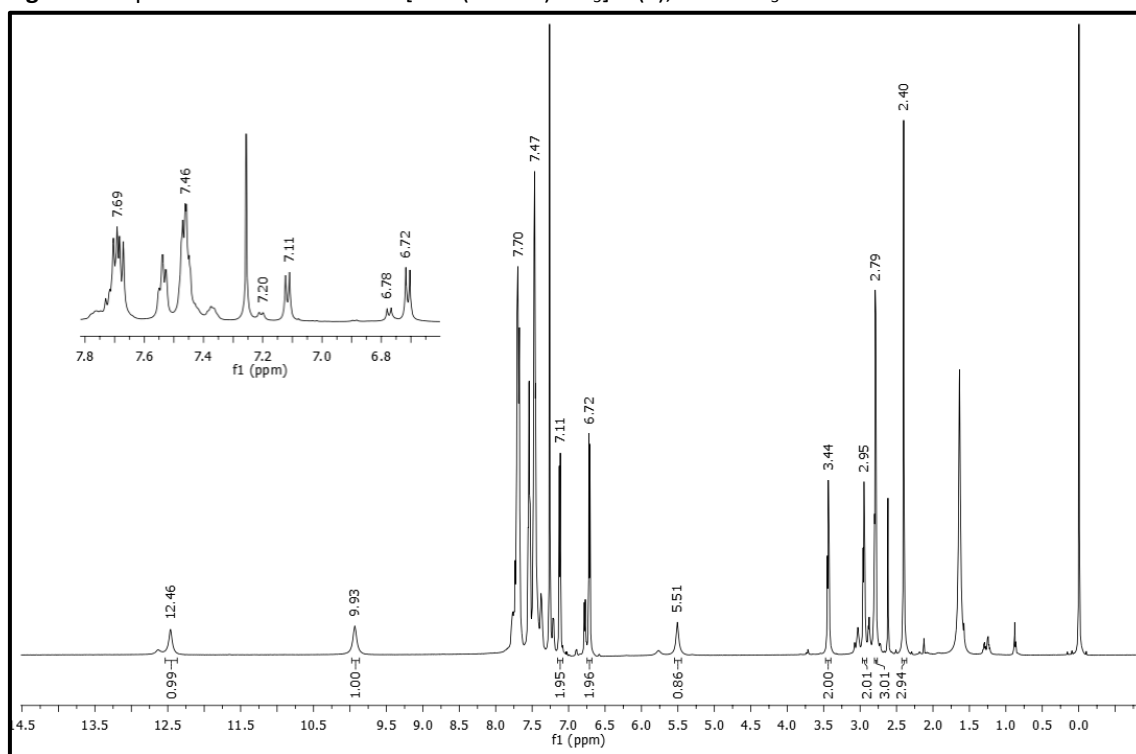
- 52 OLIVEIRA, A. B. de et al. 2-(1,2,3,5-tetra-hydro-naphthalen-1-ylidene)hydrazinecarbothio-amide. **Acta Crystallografica Section E**, v. 68, 2012. doi:10.1107/S160053681203302.
- 53 HOSSAIN, A. G. M.; NAGAOKA, T.; OGURA, K. Electrocatalytic reduction of carbon dioxide by substituted pyridine and pyrazole complexes of palladium. **Electrochimica Acta**, v. 41, n. 17, p. 2773-2789, 1996.
- 54 MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assay. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, p. 55-63, 1983.
- 55 BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. Uma visão da química bioinorgânica medicinal. **Química Nova**, v. 30, n. 8, p. 2062-2067, 2007.
- 56 MIESSLER, G. L.; TARR, D. A. **Inorganic chemistry**. 3rd ed. Upper Saddle River: Pearson Prentice Hall, 2004. 706 p.
- 57 PEARSON, R. G. Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: fundamental principles. **Journal of Chemical Education**, v. 45, p. 581-587, 1968.
- 58 ATKINS, P. et al. **Inorganic chemistry**. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 2010. 824 p.
- 59 VELHO, R. G. **Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos**: um levantamento bibliográfico. 2006. 170 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2006.
- 60 DEACON, G. B. Vibrational spectra of ligands and complexes—II Infra-red spectra (3650-375 cm⁻¹ of triphenyl-phosphine, triphenylphosphine oxide, and their complexes. **Spectrochimica Acta**, v. 24A, p. 845-852, 1968.
- 61 GODOY NETTO, A. V. de. **Aplicação de pseudo-haletos e pirazóis como unidades estruturais na formação de espécies mono e polinucleares de paládio (II). Emprego de polímeros de coordenação em sistema hóspede-hospedeiro**. 2003. 120 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2003.
- 62 GOLUB, A. M.; KOHLER, H.; SKOPENKO, V. V. (Ed.). **Chemistry of pseudohalides**. Amsterdam: Elsevier, 1986. 479 p.
- 63 NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds**. 4th ed. New York: Wiley Interscience, 1986. 484 p.
- 64 BERTINI, I.; SABATINI, A. Infrared spectra of substituted thiocyanate complexes. The effect of the substituent on bond type II. **Inorganic Chemistry**, v. 5, n. 6, p. 1025-1028, 1966.

- 65 GODOY NETTO, A. V. de et al. Crystallographic and spectroscopic studies on palladium(II) complexes containing pyrazole and thiocyanate ligands. **Transition Metal Chemistry**, v. 27, p. 279-283, 2002.
- 66 SCHMIDTKE, H. H.; GARTHOFF, D. The electronic spectra of some noble metal azide complexes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, n. 6, p. 1317-1321, 1967.
- 67 FEHLHAMMER, W. P.; DAHL, L. F. Structural characterization of the di- μ -azido-bis(diazidopalladate(II)) anion, $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_6]^{2-}$. Stereochemical similarity between stable bridging azide ligands of the N-diazonium type and terminal azide ligands. **Journal of the American Chemical Society**, v. 94, n. 10, p. 3377-3382, 1972.
- 68 PALENIK, G. J.; RENDLE, D. F.; CARTER, W. S. The crystal and molecular structures of thiosemicarbazones; an antitumor agent 5-hydroxy-2-formylpyridine thiosemicarbazone sesquihydrate and the inactive acetone thiosemicarbazone. **Acta Crystallographica Section B**, v. 30, p. 2390-2395, 1974.
- 69 CASAS, J. S.; GARCÍA-TASENDE, M. S.; SORDO, J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones: a structural review. **Coordination Chemistry Reviews**, n. 209, p. 197-261, 2000.
- 70 ALLEN, F. H. et al. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transitions II**, n. 12, p. S1-S9, 1987.
- 71 ORPEN, A. G. Structural systematics in molecular inorganic chemistry. **Chemical Society Reviews**, v. 22, n. 3, p. 191- 197, 1993.
- 72 LOBANA, T. S. et al. Bonding trends of thiosemicarbazones in mononuclear and dinuclear copper (I) complexes: syntheses, structures, and theoretical aspects. **Inorganic Chemistry**, v. 45, p. 1535-1542, 2006.
- 73 LOBANA, T. S. et al. Thiosemicarbazones of ruthenium(II): crystal structures of [bis(diphenylphosphino)butane][bis(pyridine-2-carbaldehydethiosemicarbazonato)] ruthenium(II) and [bis(triphenylphosphine)][bis(benzaldehydethiosemicarbazonato)] ruthenium(II). **Polyhedron**, v. 25, p. 2897-2903, 2006.
- 74 LOBANA, T. S. et al. Synthesis, crystal structures and multinuclear NMR spectroscopy of copper(I) complexes with benzophenone thiosemicarbazone. **Polyhedron**, v. 25, p. 2755-2763, 2006.
- 75 SAHA, N. C. et al. Synthesis and spectroscopic identification of new iron(III) complexes with 5-methyl-3-formylpyrazole-3-piperidinylthiosemicarbazone ($\text{HMP}_2\text{3Pi}$): X-ray structure of $[\text{Fe}(\text{MP}_2\text{3Pi})_2]\text{ClO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. **Polyhedron**, v. 22, p. 375-381, 2003.
- 76 OFFIONG, O. E.; MARTELLI, S. Stereochemistry and antitumour activity of platinum metal complexes of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones. **Transition Metal Chemistry**, v. 22, n. 3, p. 263-269, 1997.

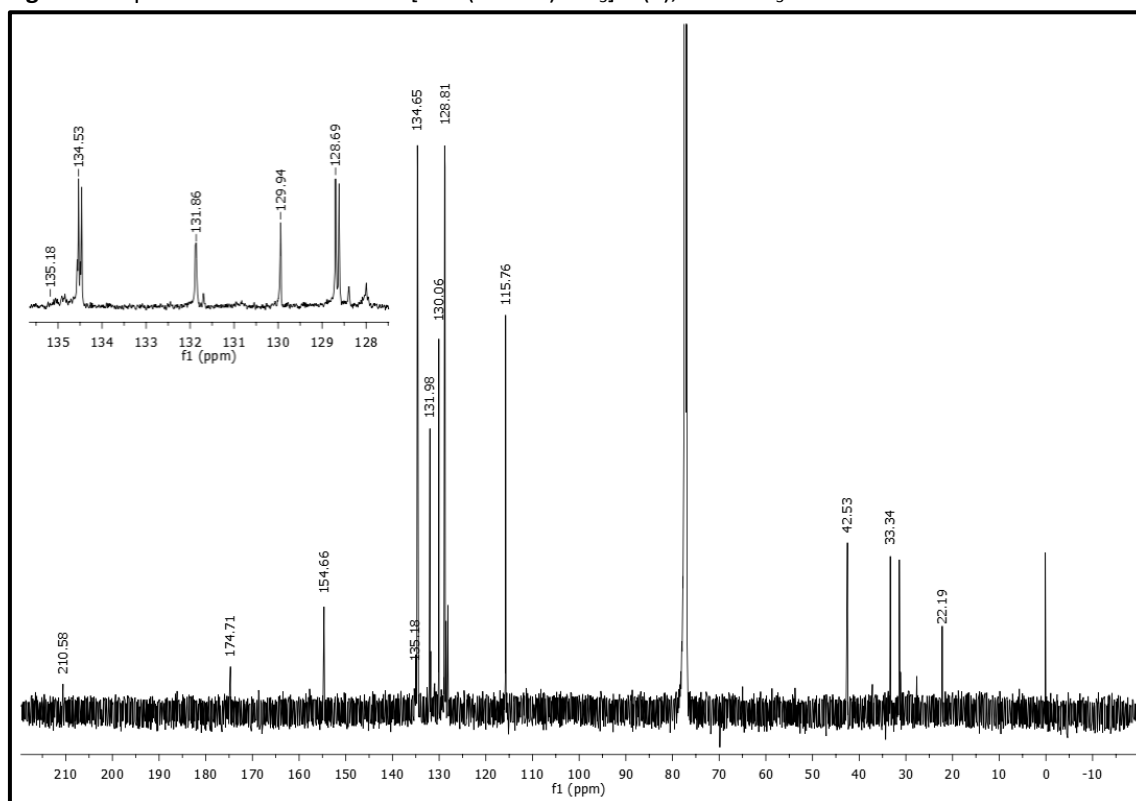
- 77 WILES, D. M. et al. The C=S stretching vibration in the infrared spectra of some thiosemicarbazones. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 45, p. 469-473, 1967.
- 78 MARTHAKUTTY, J. et al. Structural, antimicrobial and spectral studies of copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine n(4)-phenyl thiosemicarbazone. **Polyhedron**, n. 25, p. 61-70, 2006.
- 79 LESSA, J. A.; BERALDO, H. Antimony(III) complexes with pyridine-derived thiosemicarbazones: structural studies and investigation on the antitrypanosomal activity. **Polyhedron**, n. 30, p. 372-380, 2011.
- 80 PRABHAKARAN, R.; KALAIVANI, P. Can geometry control the coordination behavior of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde-N(4)-phenylthiosemicarbazone? A study towards its origin. **Inorganica Chimica Acta**, n. 376, p. 317-324, 2011.
- 81 REIS, D. C. et al. Antimony(III) complexes with 2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones: cytotoxicity against human leukemia cell lines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 9, p. 3904-3910, 2010.
- 82 PAULING, L. **The nature of the chemical bond**. 3rd ed. New York: Cornell University Press, 1960. 644 p.
- 83 MARINO, M. et al. Synthesis and crystal structure analysis of ferrocenylthiosemicarbazone complexes of palladium(II): unusual σ Pd-C bond cleavage. **Polyhedron**, n. 25, p. 1449-1456, 2006.
- 84 TEMPERINI, M. L. A.; SANTOS, M. R.; MONTEIRO, V. R. P. Spectroscopic study of the isomerization of Z to E-pyridine-2-formyl thiosemicarbazone. **Spectrochimica Acta. Part A**, v. 51, p. 1517-1524, 1995.
- 85 VENKATACHALAM, T. K.; PIERENS, G. K.; REUTENS, D. C. Synthesis, NMR structural characterization and molecular modeling of substituted thiosemicarbazones and semicarbazones using DFT calculations to prove the syn/anti isomer formation. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 52, p. 98-105, 2014.
- 86 ELSAYED, A. M. et al. Transition metal complexes of 2-formylpyridinethiosemicarbazone (HFpyTSC) and X-ray crystal structure of [Pd(FpyTSC)(PPh₃)]PF₆ and [Pd(FpyTSC)(SCN)]. **Inorganica Chimica Acta**, n. 363, p. 2526-2532, 2010.
- 87 SUNI, V.; KURUP, M. R. P.; NETHAJI, M. Structural and spectral perspectives of a novel thiosemicarbazone synthesized from di-2-pyridyl ketone and 4-phenyl-3-thiosemicarbazide. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 63, p. 174-181, 2006.
- 88 LOBANA, T. S. et al. Symmetrisation, isomerism and structural studies on novel phenylmercury(II) thiosemicarbazones: correlation of the energy barrier to rotation of the amino group with the bonding parameters of the thioamide group. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transaction**, n. 22, p. 4289-4299, 1997.

- 89 SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric identification of organic compounds**. 7th ed. New York: John Wiley & Sons, 2005. 502 p.
- 90 COLNAGO, L. A.; ALMEIDA, F. C. L.; VALENTE, A. P. Espectrometria de massas e RMN multidimensional e multinuclear: revolução no estudo de macromoléculas biológicas. **Química Nova na Escola**, n. 16, p. 9-14, nov. 2002. Disponível em: <http://www.qnesc.sbq.org.br/online/qnesc16/v16_A04.pdf>. Acesso em: 07 dez. 2015.
- 91 BARRA, C. V. et al. New palladium(II) complexes with pyrazole ligands. Part I. synthesis, spectral and thermal studies, and antitumor evaluation. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 106, p. 483-488, 2011.
- 92 MORO, A. C. et al. Mono and dinuclear palladium(II) compounds containing N,S donor ligands. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 87, p. 721-724, 2007.
- 93 PRASAD, K. S. et al. Palladium(II) complexes as biologically potent metallo-drugs: synthesis, spectral characterization, DNA interaction studies and antibacterial activity. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 107, p. 108-116, 2013.
- 94 VICENTE, J. et al. Synthesis and reactivity of 2-aminophenylpalladium(II) complexes: insertion reactions of oxygen and carbon monoxide into carbon-palladium bonds-new examples of “transphobia”. **Chemistry: a European Journal**, v. 5, n. 10, p. 3066-3075, 1999.
- 95 KALAIVANI, P. et al. DNA, protein binding, cytotoxicity, cellular uptake and antibacterial activities of new palladium(II) complexes of thiosemicarbazone ligands: effects of substitution on biological activity. **Metallomics**, v. 4, p. 101-113, 2012.
- 96 SAIF, M. et al. Synthesis, characterization and thermal studies of binary and/or mixed ligand complexes of Cd(II), Cu(II), Ni(II) and Co(III) based on 2-(Hydroxybenzylidene) thiosemicarbazone: DNA binding affinity of binary Cu(II) complex. **Spectrochimica Acta. Part A**, v. 92, p. 347-356, 2012.
- 97 ZHANG, H. et al. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of chalcone thiosemicarbazide derivatives as novel anticancer agents. **European Journal Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 4702-4708, 2011.
- 98 HUANG, H. et al. A series of α -heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones inhibit topoisomerase II α catalytic activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, p. 3048-3064, 2010.

Anexos

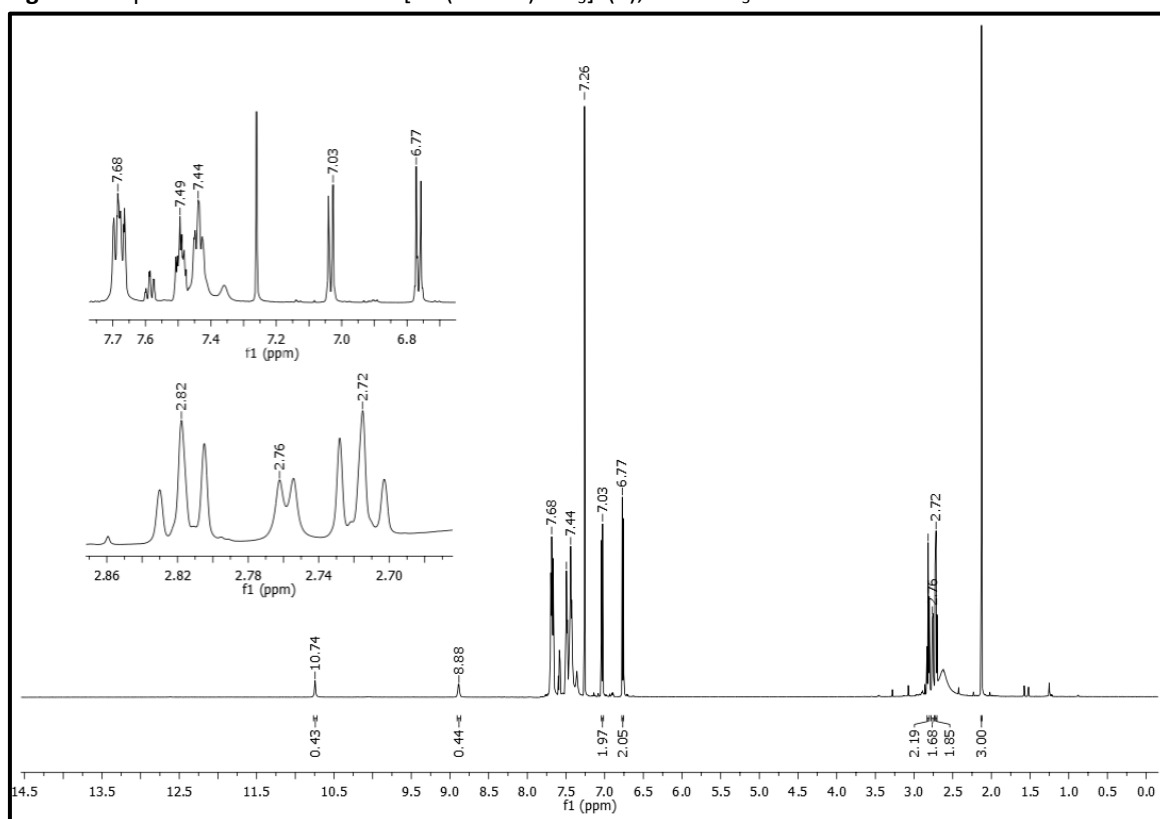
Figura A. Espectro de RMN de ^1H do $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})\text{PPh}_3]\text{Cl}$ (**1**), em CDCl_3 .

Fonte: Autora.

Figura B. Espectro de RMN de ^{13}C do $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})\text{PPh}_3]\text{Cl}$ (**1**), em CDCl_3 .

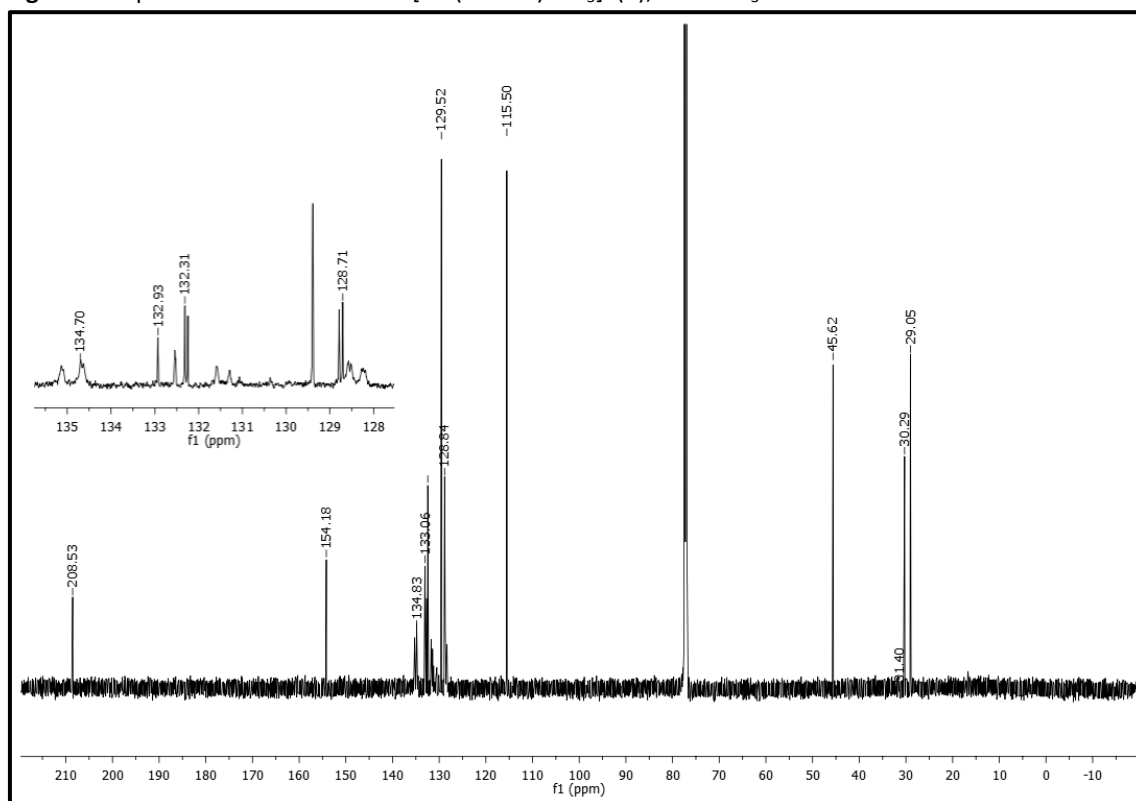
Fonte: Autora.

Figura C. Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}(\text{FMTSC})\text{PPh}_3]\text{I}$ (**2**), em CDCl_3 .



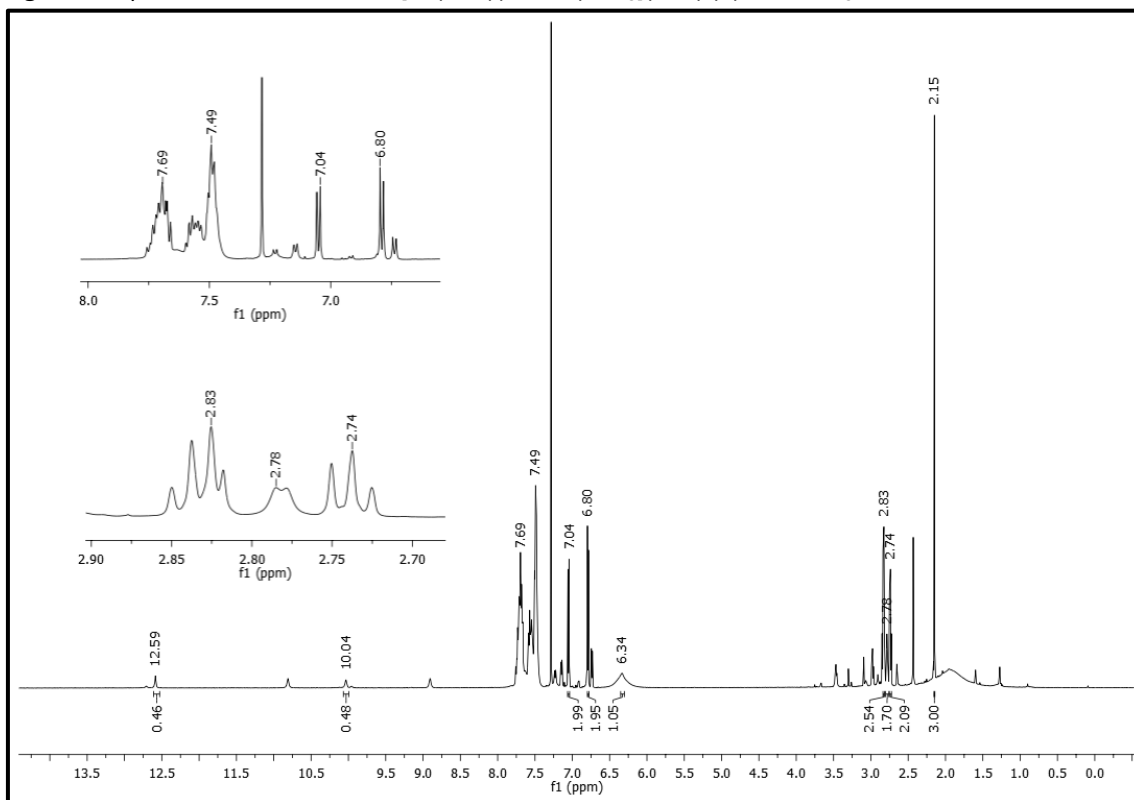
Fonte: Autora.

Figura D. Espectro de RMN de ^{13}C do $[\text{Pd}(\text{FMTSC})\text{PPh}_3]\text{I}$ (**2**), em CDCl_3 .



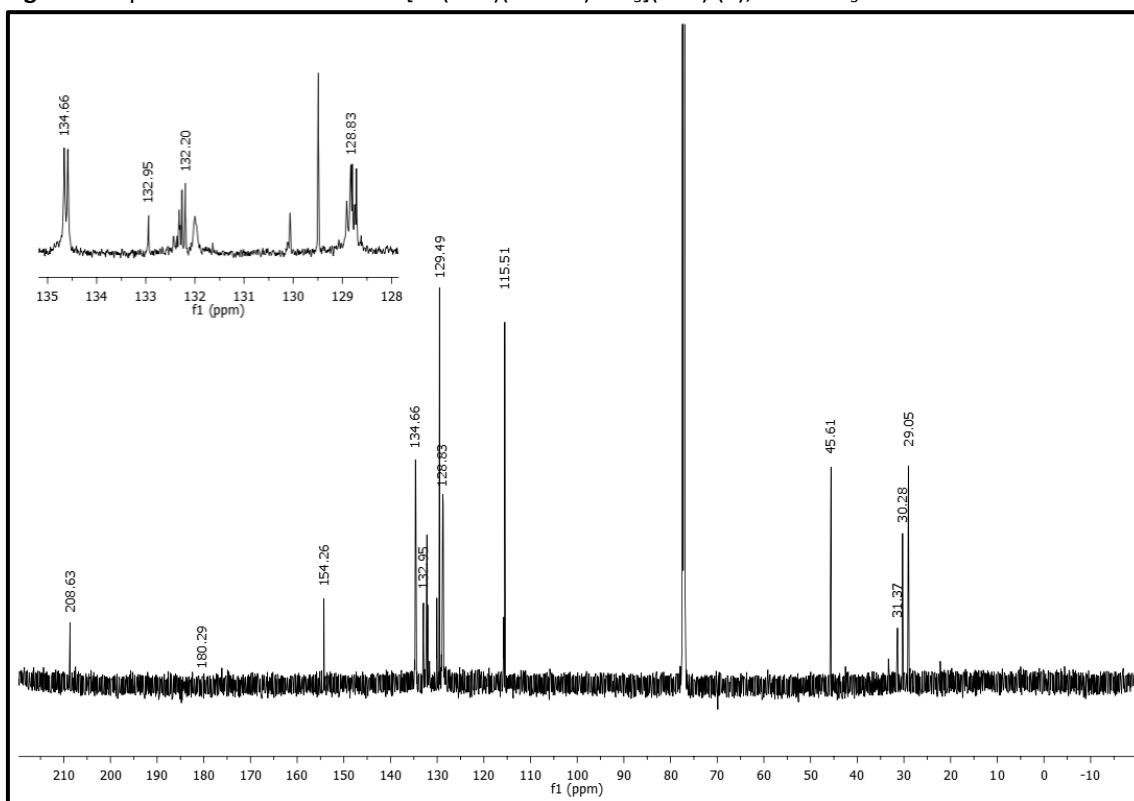
Fonte: Autora.

Figura E. Espectro de RMN de ^1H do $[\text{Pd}(\text{SCN})(\text{FMTSC})\text{PPh}_3](\text{SCN})$ (**3**), em CDCl_3 .



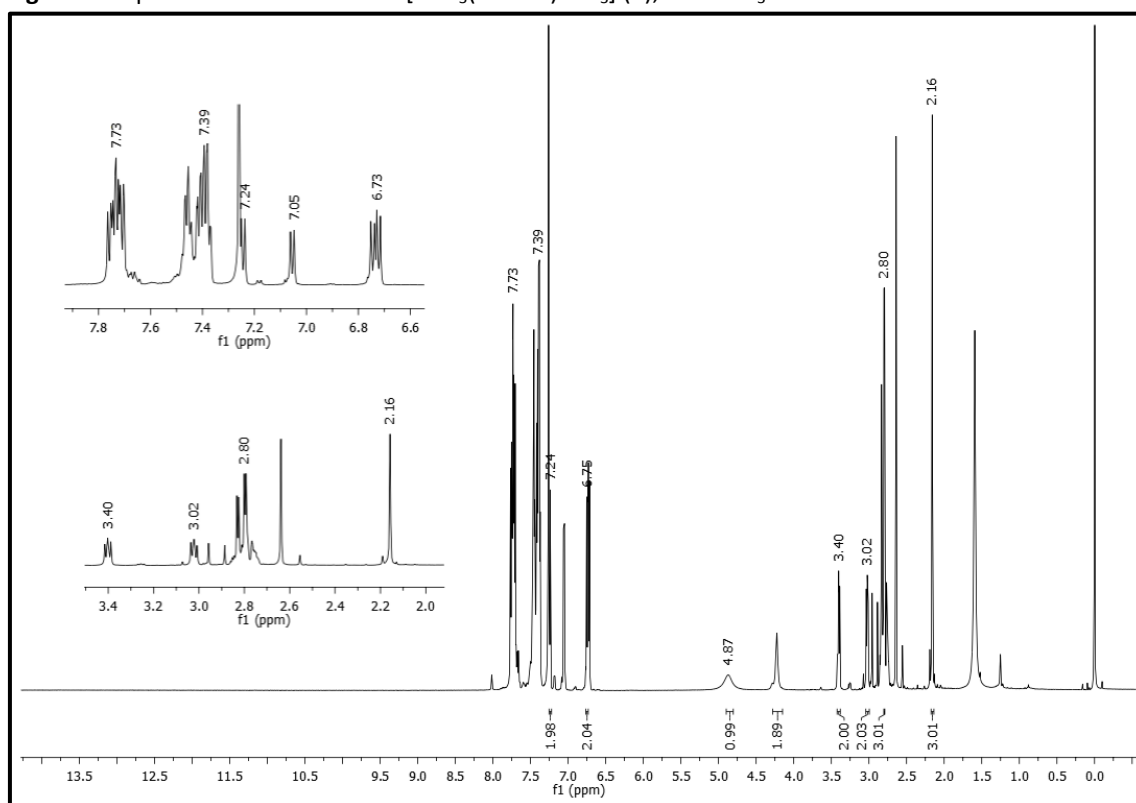
Fonte: Autora.

Figura F. Espectro de RMN de ^{13}C do $[\text{Pd}(\text{SCN})(\text{FMTSC})\text{PPh}_3](\text{SCN})$ (**3**), em CDCl_3 .



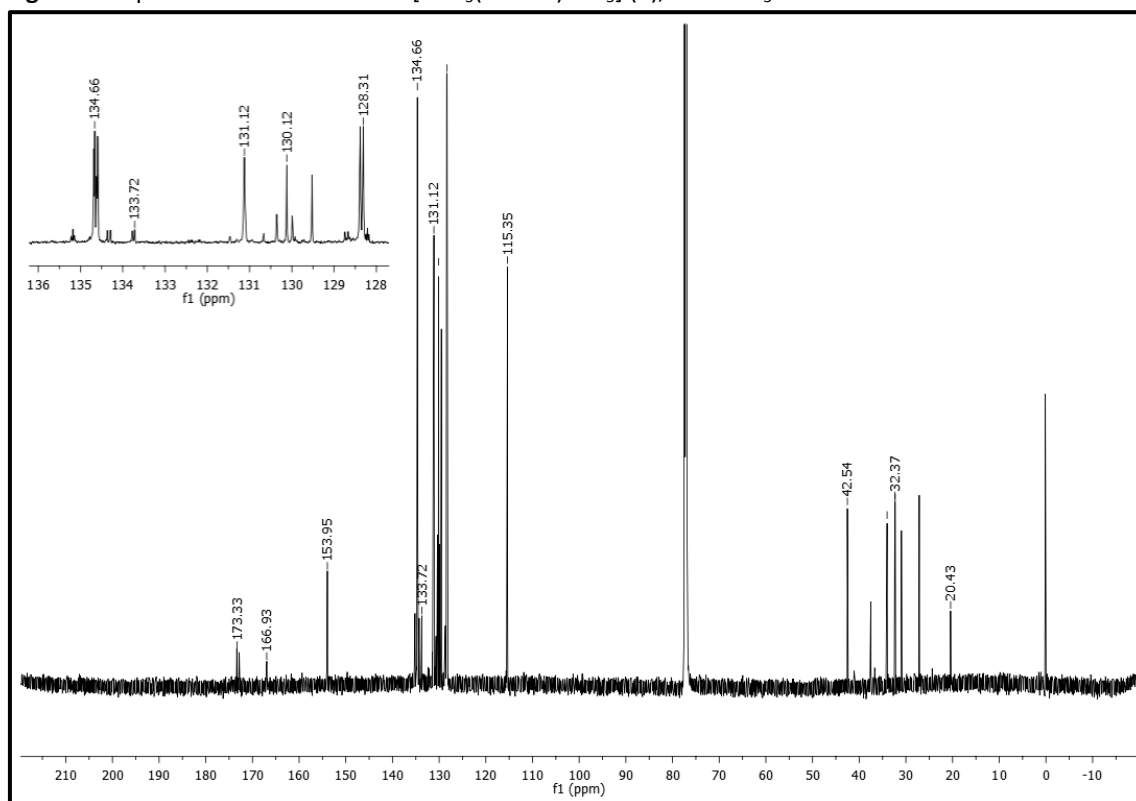
Fonte: Autora.

Figura G. Espectro de RMN de ^1H do $[\text{PdN}_3(\text{FMTSC})\text{PPh}_3]$ (**4**), em CDCl_3 .



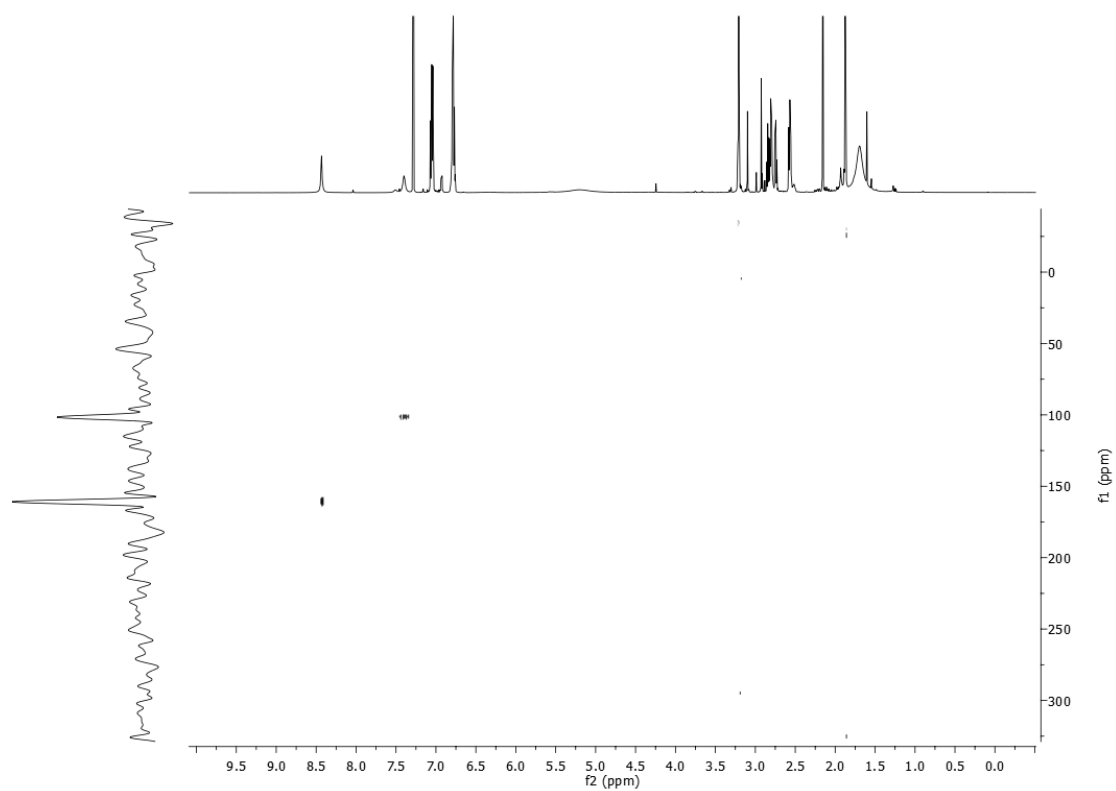
Fonte: Autora.

Figura H. Espectro de RMN de ^{13}C do $[\text{PdN}_3(\text{FMTSC})\text{PPh}_3]$ (**4**), em CDCl_3 .



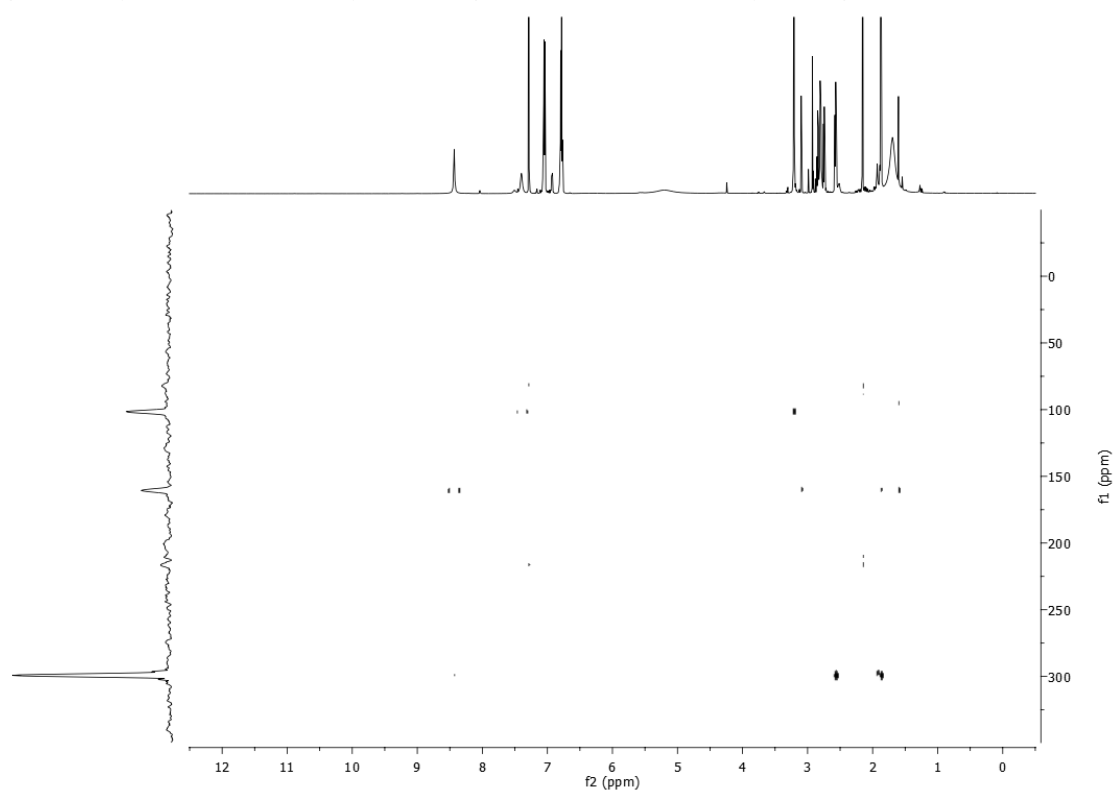
Fonte: Autora.

Figura I. Mapa de contorno do experimento gHSQC ^1H - ^{15}N , em CDCl_3 , para o ligante FMTSC.



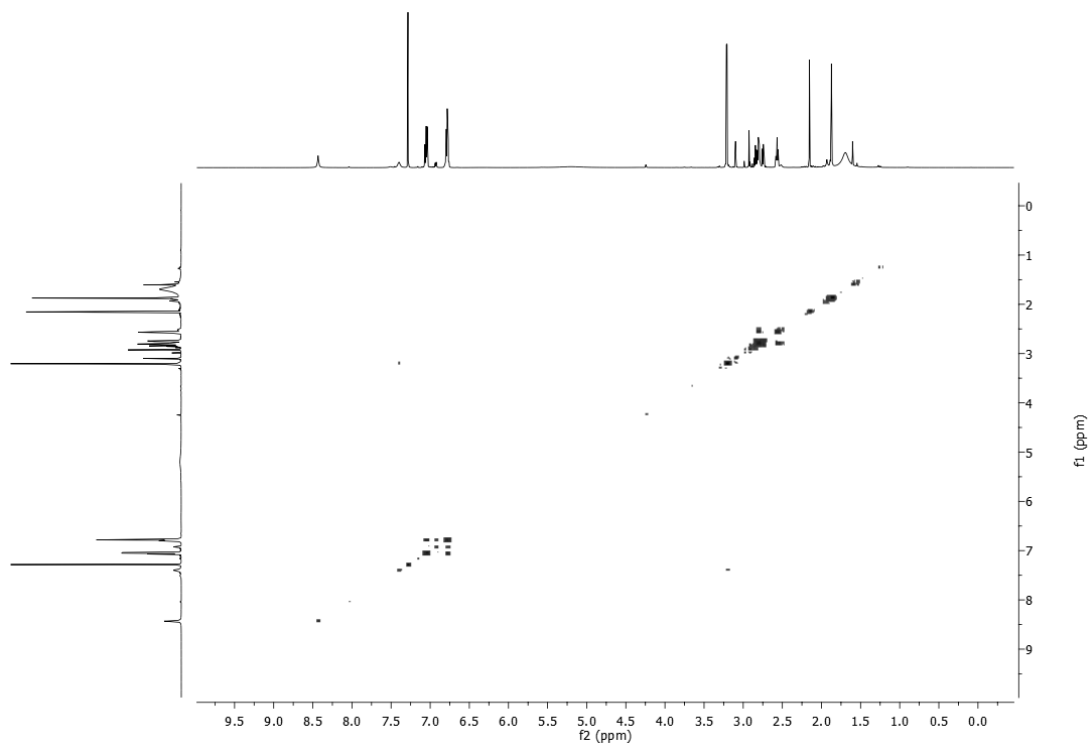
Fonte: Autora.

Figura J. Mapa de contorno do experimento gHMBC ^1H - ^{15}N , em CDCl_3 , para o ligante FMTSC.



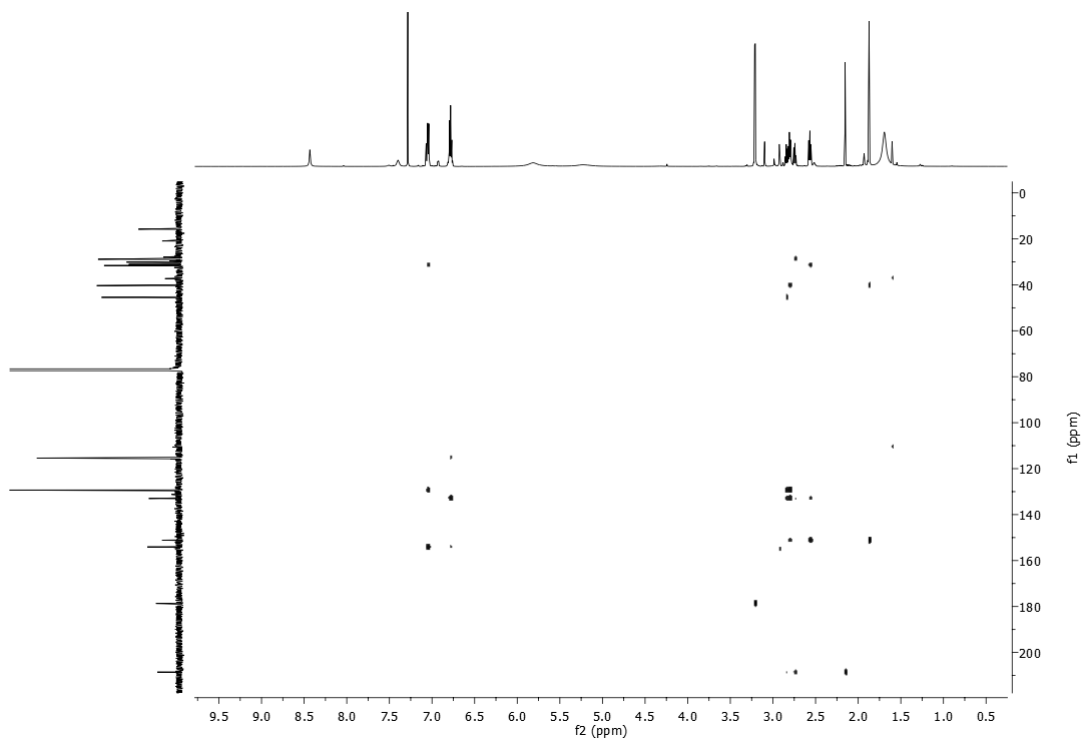
Fonte: Autora.

Figura K. Mapa de contorno do experimento gCOSY ^1H - ^1H , em CDCl_3 , para o ligante FMTSC.



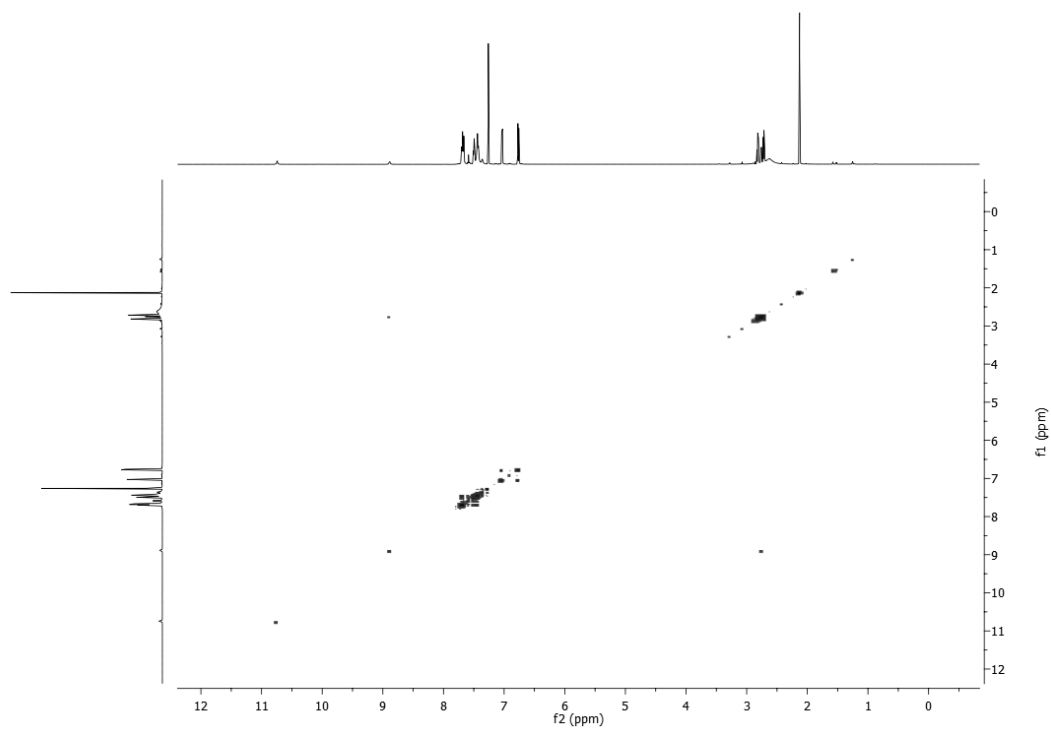
Fonte: Autora.

Figura L. Mapa de contorno do experimento gHMBC ^1H - ^{13}C , em CDCl_3 , para o ligante FMTSC.



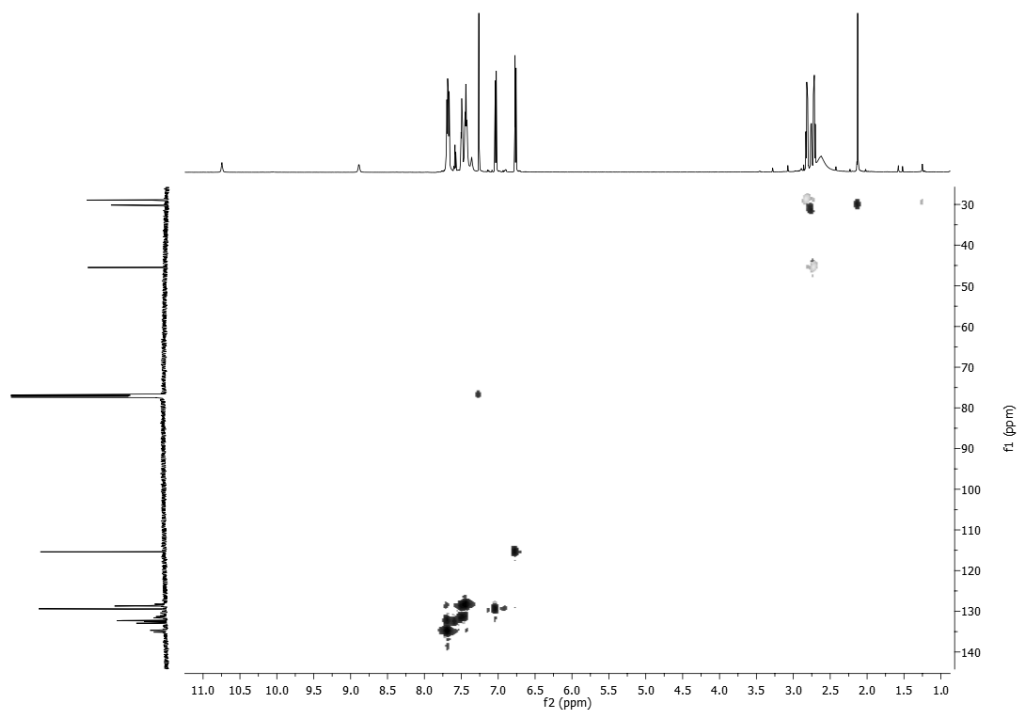
Fonte: Autora.

Figura M. Mapa de contorno do experimento gCOSY ^1H - ^1H , em CDCl_3 , para o complexo 2.



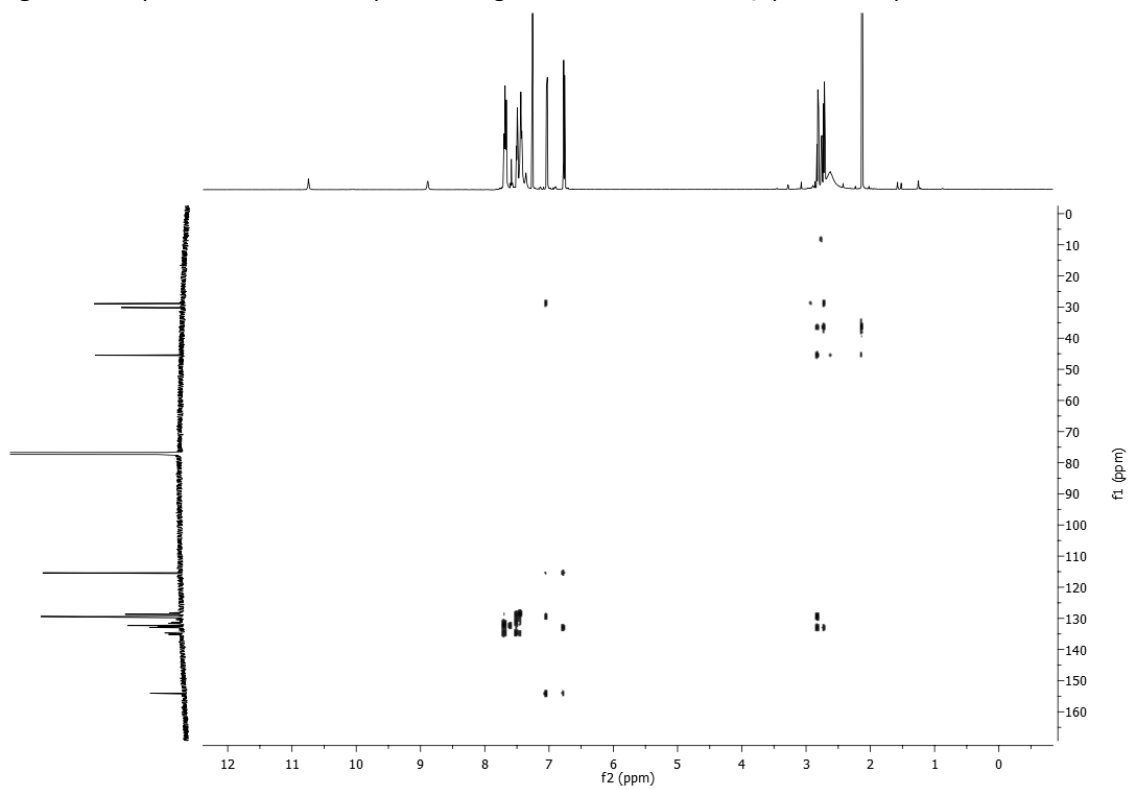
Fonte: Autora.

Figura N. Mapa de contorno do experimento gHSQC ^1H - ^{13}C , em CDCl_3 , para o complexo 2.



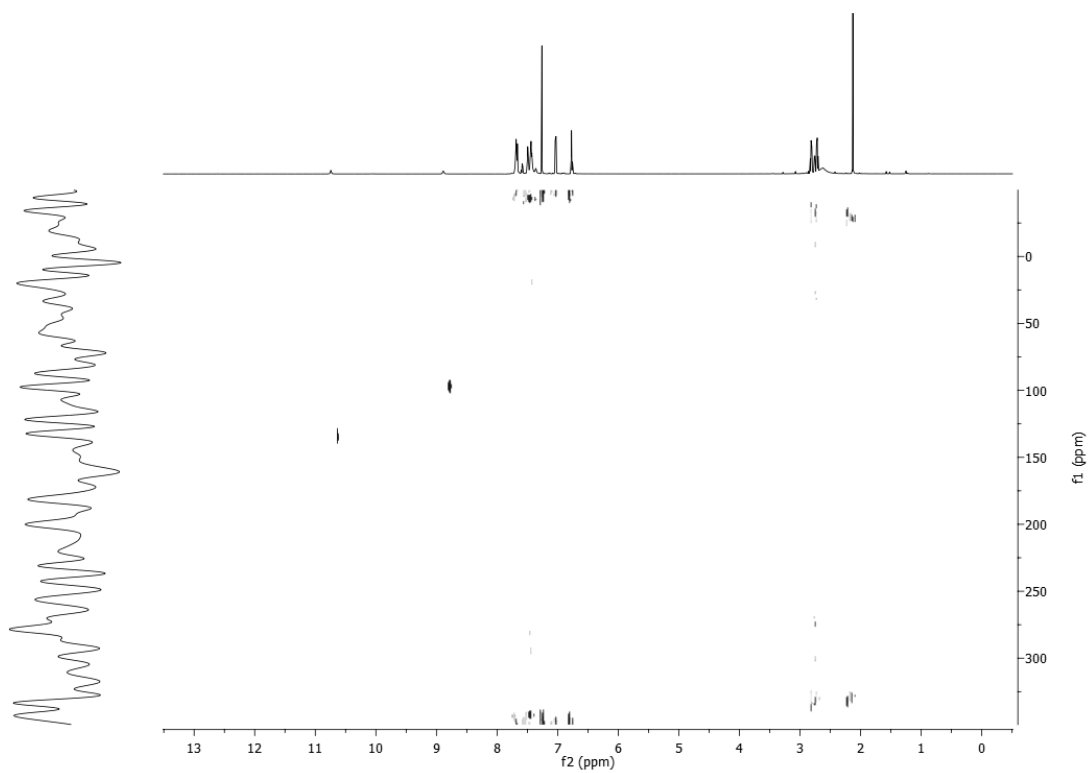
Fonte: Autora.

Figura O. Mapa de contorno do experimento gHMBC ^1H - ^{13}C , em CDCl_3 , para o complexo 2.



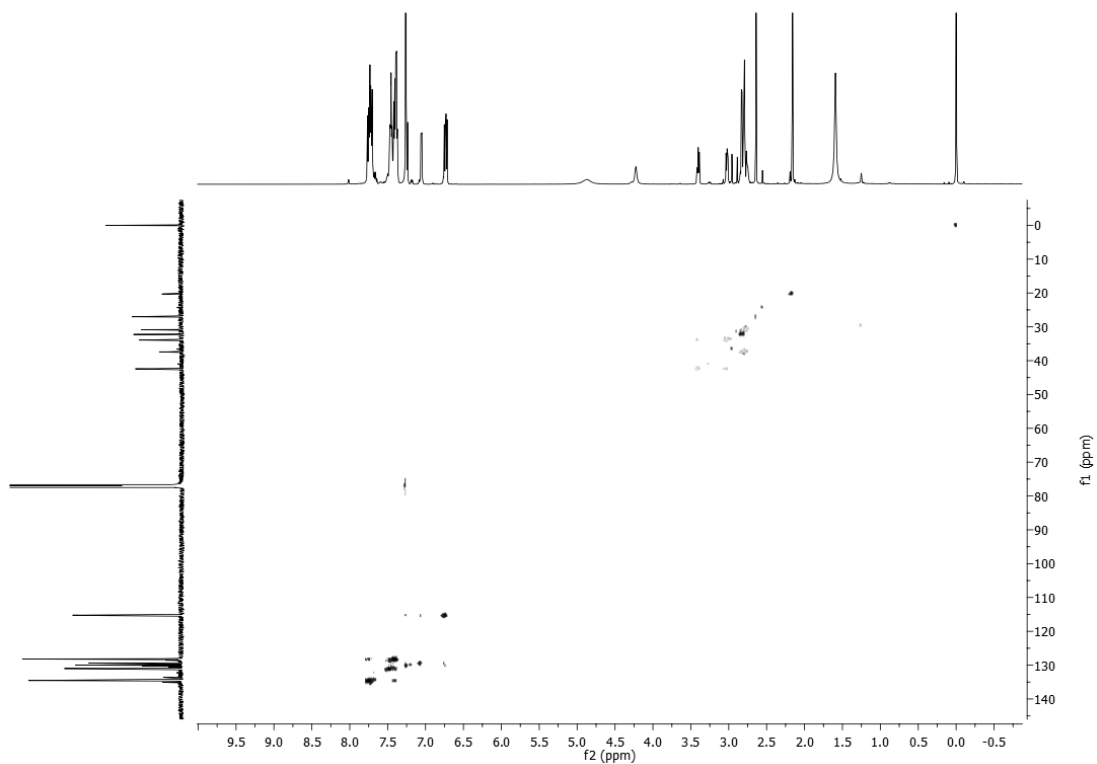
Fonte: Autora.

Figura P. Mapa de contorno do experimento gHSQC ^1H - ^{15}N , em CDCl_3 , para o complexo 2.



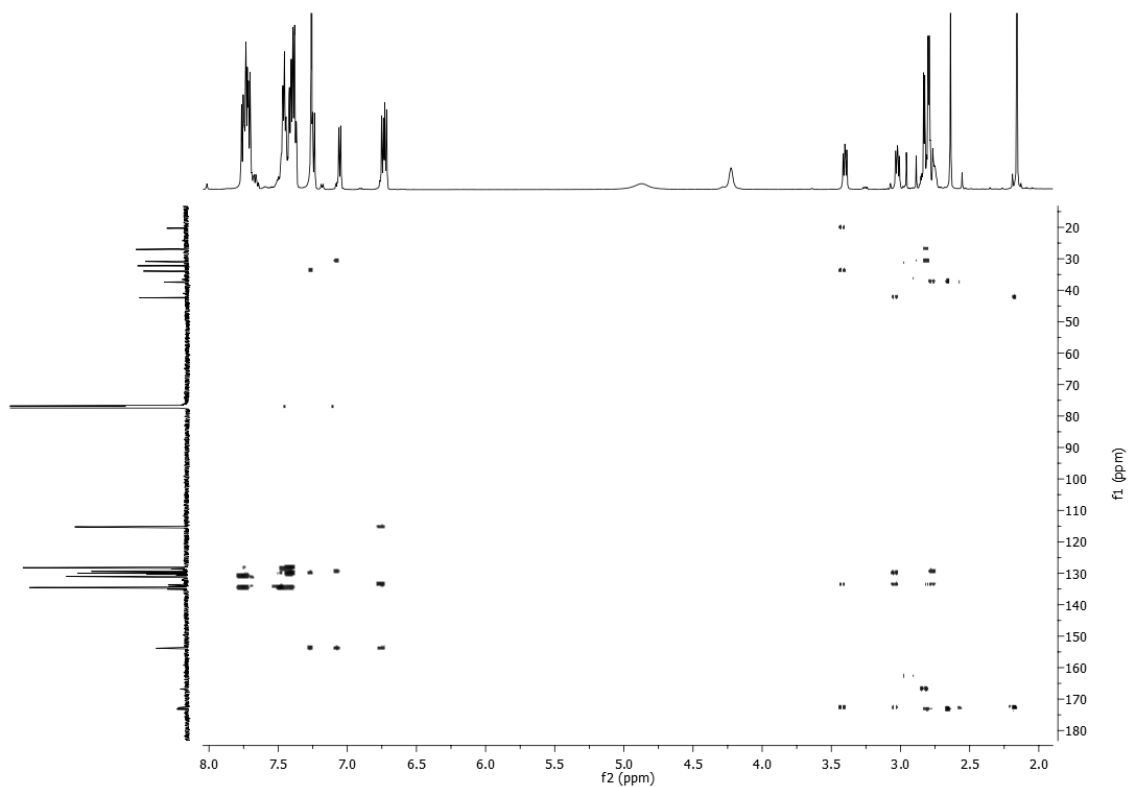
Fonte: Autora.

Figura Q. Mapa de contorno do experimento gHSQC ^1H - ^{13}C , em CDCl_3 , para o complexo 4.



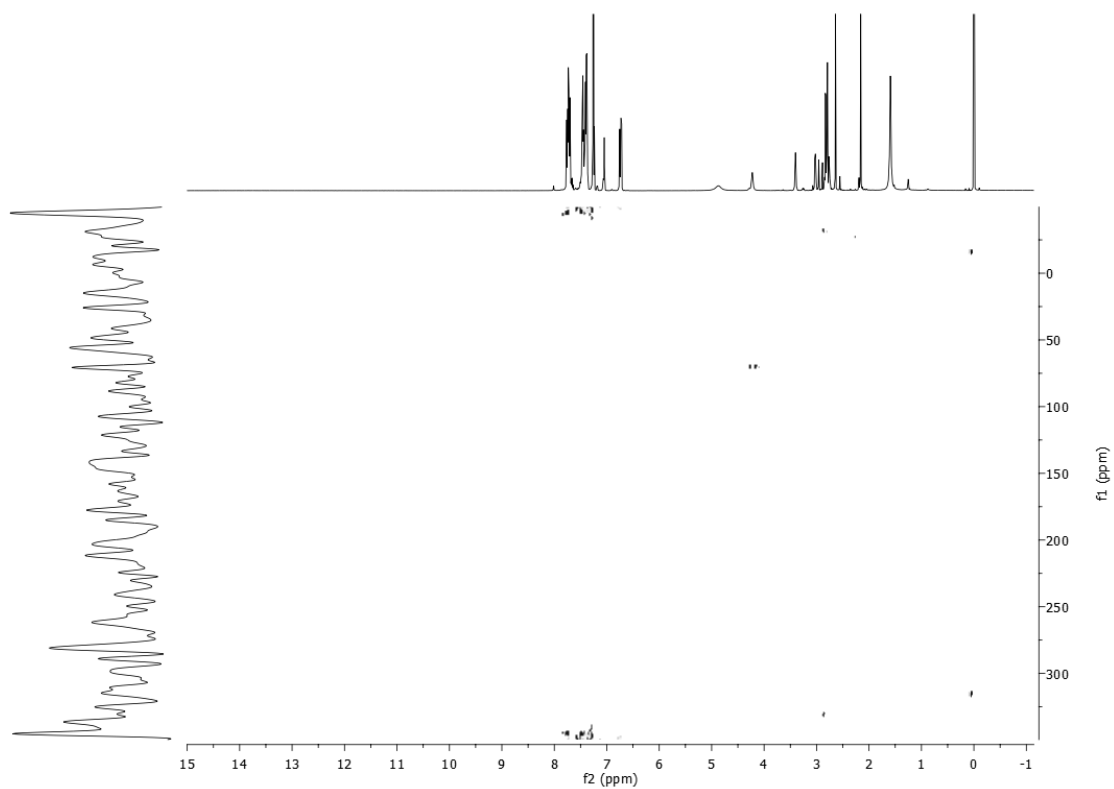
Fonte: Autora.

Figura R. Mapa de contorno do experimento gHMBC ^1H - ^{13}C , em CDCl_3 , para o complexo 4.



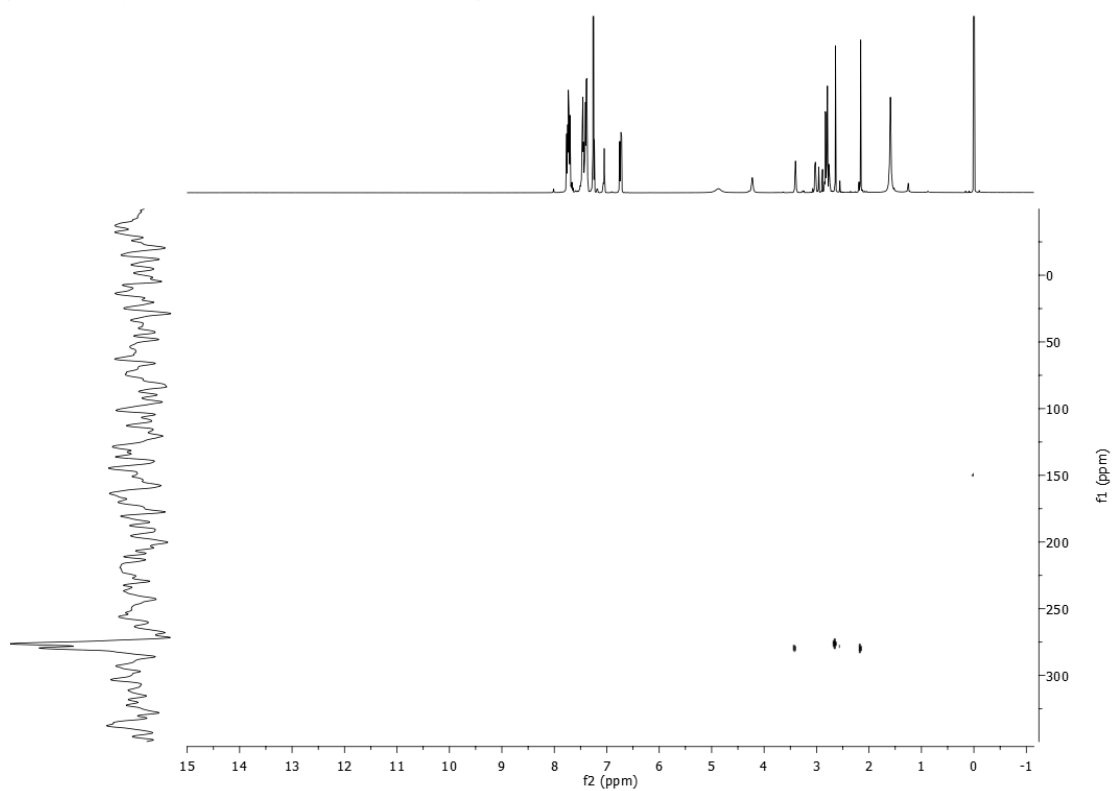
Fonte: Autora.

Figura S. Mapa de contorno do experimento gHSQC ^1H - ^{15}N , em CDCl_3 , para o complexo **4**.



Fonte: Autora.

Figura T. Mapa de contorno do experimento gHMBC ^1H - ^{15}N , em CDCl_3 , para o complexo **4**.



Fonte: Autora.