

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP**  
**Instituto de Química - Câmpus de Araraquara**

**Pedro Henrique Sêneda Silveira**

**Síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de complexos à base  
de Pd(II) contendo tiossemicarbazonas derivadas do cinamaldeído**

Araraquara  
2025



**Pedro Henrique Sêneda Silveira**

**Síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de complexos à base de paládio(II) contendo tiossemicarbazonas derivadas do cinamaldeído**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara, para obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador(a): Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto

Araraquara

2025

S587s

Silveira, Pedro Henrique Sênda

Síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de complexos à base de paládio(II) contendo tiossemicarbazonas derivadas do cinamaldeído / Pedro Henrique Sênda Silveira. -- Araraquara, 2025

86 p. : il., tabs.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Química) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara

Orientador: Adelino Vieira de Godoy Netto

1. Química inorgânica. 2. Complexos metálicos. 3. Cisplatina. 4. Tiossemicarbazonas. 5. Câncer. I. Título.


**Pedro Henrique Sêneda Silveira**

**Síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de complexos à base de Pd(II) contendo tiossemicarbazonas derivadas do cinamaldeído**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Estadual Paulista (UNESP) Instituto de Química, Araraquara, para obtenção do título de Bacharel em Química.


Data da defesa: 02/12/2025

Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente  
 **ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO**  
Data: 14/12/2025 11:16:29-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


---

Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto

Documento assinado digitalmente  
 **JOSE CLAYSTON MELO PEREIRA**  
Data: 12/12/2025 22:46:53-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof. Dr. José Clayston Melo Pereira

Documento assinado digitalmente  
 **THALES REGGIANI DE MOURA**  
Data: 13/12/2025 22:10:23-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Dr. Thales Reggiani de Moura

Dedico este trabalho à Deus, à minha família, aos meus amigos e à todas as pessoas presentes na minha vida e por quem tenho carinho.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha família por todo apoio e carinho que eles me dão. Aos meus pais, Marília e Pedro, pelo amor que me passam todos os dias e o incentivo para perseverar frente as dificuldades. À minha irmã Natália, por todas as conversas, risadas e conselhos que me ajudam a me tornar quem eu sou. À minha avó Neide, por ser uma fonte de inspiração, um símbolo de doçura e resiliência. Em especial, ao meu avô Ariovaldo, que não está mais entre nós, mas que suas histórias e suas memórias estarão sempre guardadas em meu coração. Sempre me lembrarei de quando visitávamos o “buaco da couja”. Descanse em paz vô.

Ao Prof. Dr. Adelino, pela orientação, paciência, prestatividade e ensinamentos passados por todos esses anos que contribuíram para a minha jornada na química e para a minha vontade de fazer pesquisa.

À Ms. Ana Beatriz por ser uma pessoa solícita, por me ensinar a ser um pesquisador melhor e por todas as conversas sobre livros e filmes para distrair um pouco do cotidiano do laboratório.

Aos amigos que a faculdade me deu, Lucca, Muçu, Iago, João Maurício, Lívia, Dori, Winnie, Marina, Letícia, Charlinho, João 3P, Ju, Arthur, Gomes. Obrigado pelas resenhas e rolês que tivemos, momentos que vou guardar muito com carinho!

Ao grupo de Organometálicos pelo acolhimento, convívio e conversas no dia a dia do laboratório.

Ao técnico Rafael Romano pela prestatividade e ajuda no laboratório.

Aos técnicos Nivaldo, Uenifer e Lidiane pela ajuda nos experimentos de RMN.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

À FAPESP, pelo apoio financeiro, concedido por meio do Processo nº 2024/15273-7, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

"O amor é a única coisa que somos capazes de perceber que transcende as dimensões do tempo e do espaço"

(Amelia Brand em *Interestelar*)

## RESUMO

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, caracterizando-se pelo crescimento descontrolado de células anormais capazes de invadir tecidos e órgãos adjacentes. Apesar dos avanços no tratamento, a quimioterapia baseada em complexos metálicos, como a cisplatina, ainda enfrenta limitações relacionadas à resistência celular e aos severos efeitos colaterais. Diante disso, este trabalho teve como objetivo sintetizar, caracterizar e avaliar a atividade biológica de novos complexos à base de paládio(II) contendo tiossemicarbazonas derivadas do cinamaldeído e trifenilfosfina. Os ligantes  $\text{NO}_2\text{Ph-cTSC}$  e  $\text{OMePh-cTSC}$  foram obtidos a partir das respectivas tiossemicarbazidas e reagiram com  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  e  $\text{PPh}_3$ , formando os complexos  $[\text{PdCl}(\text{R-cTSC})(\text{PPh}_3)]$ , com  $\text{R} = \text{NO}_2\text{Ph}$  e  $\text{OMePh}$ . A caracterização por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{31}\text{P}$ ) e condutividade confirmou a coordenação dos ligantes ao centro metálico. O complexo  $\text{Pd-NO}_2$  apresentou duas espécies em equilíbrio em solução de DMSO. Nos ensaios biológicos,  $\text{Pd-OMe}$  demonstrou significativa citotoxicidade frente à linhagem de câncer de ovário resistente à cisplatina (A2780cis), possuindo maior atividade antiproliferativa ( $\text{IC}_{50} \text{ cisplatina} = 11,17 \pm 0,30$ ;  $\text{IC}_{50} \text{ Pd-OMe} = 4,20 \pm 1,70$ ) e maior seletividade ( $\text{SI} \text{ cisplatina} = 1,12$ ;  $\text{SI} \text{ Pd-OMe} = 11,90$ ) quando comparado à cisplatina. Os testes de interação com guanosina sugerem a possibilidade de ligação às bases nitrogenadas do DNA, o que pode estar relacionado ao seu mecanismo de ação.

**Palavras-chave:** câncer; complexos metálicos; cisplatina; tiossemicarbazonas; atividade biológica.

## ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death worldwide and is characterized by the uncontrolled growth of abnormal cells capable of invading adjacent tissues and organs. Despite advances in treatment, chemotherapy based on metal complexes, such as cisplatin, still faces limitations related to cellular resistance and severe side effects. In this context, this work aimed to synthesize, characterize, and evaluate the biological activity of new palladium(II) complexes containing thiosemicarbazones derived from cinnamaldehyde and triphenylphosphine. The ligands NO<sub>2</sub>Ph-cTSC and OMePh-cTSC were obtained from the respective thiosemicarbazides and reacted with PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> and PPh<sub>3</sub>, forming the complexes [PdCl(R-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)], with R = NO<sub>2</sub>Ph and OMePh. Characterization by spectroscopic techniques (IR, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and <sup>31</sup>P NMR) and conductivity measurements confirmed the coordination of the ligands to the metal center. The Pd-NO<sub>2</sub> complex exhibited two species in equilibrium in DMSO solution. In the biological assays, Pd-OMe showed significant cytotoxicity against the cisplatin-resistant ovarian cancer cell line (A2780cis), displaying higher antiproliferative activity (IC<sub>50</sub> cisplatin = 11.17 ± 0.30; IC<sub>50</sub> Pd-OMe = 4.20 ± 1.70 μM) and greater selectivity (SI<sub>cisplatin</sub> = 1.12; SI<sub>Pd-OMe</sub> = 11.90) when compared to cisplatin. The guanosine interaction assays suggest the possibility of binding to the nucleobases of DNA, which may be related to its mechanism of action.

**Keywords:** cancer; metal complexes; cisplatin; thiosemicarbazones; biological activity.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Etapas da carcinogênese e a metástase. ....	16
<b>Figura 2</b> - Exemplos de agentes cancerígenos. ....	16
<b>Figura 3</b> - Estimativa de novos casos de câncer no Brasil para o triênio de 2023-2025. .....	17
<b>Figura 4</b> - Compostos derivados da cisplatina aprovados para uso clínico. ....	18
<b>Figura 5</b> - Hidrólise do cisplatina. ....	19
<b>Figura 6</b> - Mecanismo de ação do cisplatina. ....	20
<b>Figura 7</b> - Esquema genérico do efeito quelato cinético utilizando água (H <sub>2</sub> O) como ligante monodentado e etilenodiamina (NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) como ligante bidentado...24	
<b>Figura 8</b> - Estrutura geral de uma base de Schiff e de tiossemicarbazonas.....	24
<b>Figura 9</b> - Ângulo de cone de Tolman. O átomo de fósforo é representado pela esfera verde e os grupos substituintes pelas esferas laranjas. O comprimento da ligação M- P é considerado 228 ppm.....	25
<b>Figura 10</b> - Planejamento estrutural de complexos a base de Pd(II) contendo ligantes cTSC e PPh <sub>3</sub> , baseado em compostos já sintetizados.....	28
<b>Figura 11</b> – Condições de reação para a síntese dos precursores dos ligantes. ....	34
<b>Figura 12</b> - Condições de reação para a formação do ligantes cTSC. ....	34
<b>Figura 13</b> - Efeitos que contribuem para a eletrofilicidade da carbonila. ....	35
<b>Figura 14</b> - Mecanismo de reação proposto para a formação das tiossemicarbazonas. .....	35
<b>Figura 15</b> - Espectro de IES(+)-MS dos ligantes NO <sub>2</sub> -cTSC ( <b>A</b> ) e OMe-cTSC ( <b>B</b> )...36	
<b>Figura 16</b> - Espectro na região do infravermelho dos ligantes.....	37
<b>Figura 17</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do ligante NO <sub>2</sub> Ph-cTSC. ....	39
<b>Figura 18</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C DEPTQ do ligante NO <sub>2</sub> Ph-cTSC.....	40
<b>Figura 19</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do ligante OMePh-cTSC. ....	42
<b>Figura 20</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C DEPTQ do ligante OMePh-cTSC.....	43
<b>Figura 21</b> - Reação de complexação para formação dos complexos de fórmula geral [PdCl(R-cTSC)(PPh <sub>3</sub> )]. ....	45
<b>Figura 22</b> - Espectro de IES(+)-MS dos complexos Pd-NO <sub>2</sub> ( <b>A</b> ) e Pd-OMe ( <b>B</b> ). ....	46
<b>Figura 23</b> - Espectro na região do infravermelho dos complexos.....	47
<b>Figura 24</b> - Estruturas de ressonância do íon tiossemicarbazonato (I e II).....	48
<b>Figura 25</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do complexo Pd-OMe.....	51

<b>Figura 26</b> - Estruturas de ressonância da tiossemicarbazona (I, II e III).....	52
<b>Figura 27</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C DEPTQ do complexo Pd-OMe.....	53
<b>Figura 28</b> - Espectros bidimensionais de RMN <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C HSQC e HMBC referentes ao composto Pd-OMe. ....	55
<b>Figura 29</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o composto Pd-OMe em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	56
<b>Figura 30</b> - Espectro de RMN <sup>31</sup> P coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o composto Pd-OMe em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	57
<b>Figura 31</b> - Estrutura proposta para o composto Pd-OMe.....	58
<b>Figura 32</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do complexo Pd-NO <sub>2</sub> .....	59
<b>Figura 33</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C DEPTQ do complexo Pd-NO <sub>2</sub> .....	60
<b>Figura 34</b> - Espectros bidimensionais de RMN <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C HSQC e HMBC referentes ao composto Pd-NO <sub>2</sub> .....	62
<b>Figura 35</b> - Estrutura proposta para o composto Pd-OMe.....	63
<b>Figura 36</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do complexo Pd-NO <sub>2</sub> com NaCl nas proporções <b>(A)</b> 1:1, <b>(B)</b> 1:3 e <b>(C)</b> 1:10.....	64
<b>Figura 37</b> - Equilíbrio sugerido para o complexo Pd-NO <sub>2</sub> em solução de DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> . 65	
<b>Figura 38</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o composto Pd-NO <sub>2</sub> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	66
<b>Figura 39</b> - Expansão do Espectro de RMN <sup>1</sup> H (10,4 – 10,0 ppm) coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o composto Pd-NO <sub>2</sub> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	67
<b>Figura 40</b> – Espectro de RMN <sup>31</sup> P coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o composto Pd-NO <sub>2</sub> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	68
<b>Figura 41</b> – Efeito do grupo -NO <sub>2</sub> como desativador forte do anel aromático.....	69
<b>Figura 42</b> - Efeito do grupo -OMe como ativador moderado do anel aromático. ....	69
<b>Figura 43</b> - Estrutura da guanosina e esquema do teste realizado com os complexos em estudo tratados com AgNO <sub>3</sub> .....	71
<b>Figura 44</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H da guanina livre.....	72
<b>Figura 45</b> - Espectros de RMN <sup>1</sup> H dos complexos Pd-NO <sub>2</sub> <b>(A)</b> e Pd-OMe <b>(B)</b> ligados à guanosina (previamente tratados com AgNO <sub>3</sub> ). ....	73
<b>Figura 46</b> - Espectro na região do infravermelho dos precursores dos ligantes. ....	82
<b>Figura 47</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do precursor NO <sub>2</sub> Ph-TZD.....	83
<b>Figura 48</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do precursor OMePh-TZD.....	84

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Atividade antiproliferativa <i>in vitro</i> dos compostos R-cTSC e [PdCl <sub>2</sub> (R-cTSC)(PPh <sub>3</sub> )]Cl frente às linhagens tumorais MCF7, A549 e não tumoral MRC5 representadas pelos valores de IC <sub>50</sub> , em μM. ....	27
<b>Tabela 2</b> – Atribuições para as bandas referentes aos espectros dos ligantes e complexos na região do infravermelho.....	37
<b>Tabela 3</b> - Atribuições dos sinais de RMN <sup>1</sup> H referentes ao ligante NO <sub>2</sub> Ph-cTSC....	39
<b>Tabela 4</b> - Atribuições dos sinais de RMN <sup>13</sup> C DEPTQ referentes ao ligante NO <sub>2</sub> Ph-cTSC. ....	41
<b>Tabela 5</b> - Atribuições dos sinais de RMN <sup>1</sup> H referentes ao ligante OMePh-cTSC. .	42
<b>Tabela 6</b> - Atribuições dos sinais de RMN <sup>13</sup> C DEPTQ referentes ao ligante OMePh-cTSC. ....	44
<b>Tabela 7</b> – Medidas de condutividade molar em DMSO para os complexos. ....	47
<b>Tabela 8</b> – Atribuições para as bandas referentes aos espectros dos ligantes e complexos na região do infravermelho.....	47
<b>Tabela 9</b> - Atribuições dos sinais de RMN <sup>1</sup> H referentes ao complexo Pd-OMe.....	51
<b>Tabela 10</b> - Atribuições dos sinais de RMN <sup>13</sup> C DEPTQ referentes ao complexo Pd-OMe. ....	54
<b>Tabela 11</b> - Atribuições dos sinais de RMN <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C HSQC e HMBC referentes ao complexo Pd-OMe.....	55
<b>Tabela 12</b> - Atribuições dos sinais de RMN <sup>1</sup> H referentes ao complexo Pd-NO <sub>2</sub> .....	59
<b>Tabela 13</b> - Atribuições dos sinais de RMN <sup>13</sup> C DEPTQ referentes ao complexo Pd-NO <sub>2</sub> .....	61
<b>Tabela 14</b> - Atribuições dos sinais de RMN <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C HSQC e HMBC referentes aos complexos Pd-NO <sub>2</sub> . ....	62
<b>Tabela 15</b> - Atividade antiproliferativa dos compostos Pd-NO <sub>2</sub> , Pd-OMe e cisplatina frente às linhagens celulares.....	70
<b>Tabela 16</b> - Atribuições para as bandas referentes aos espectros dos precursores na região do infravermelho.....	82
<b>Tabela 17</b> - Atribuições dos sinais de RMN <sup>1</sup> H referentes ao precursor NO <sub>2</sub> Ph-TZD. ....	83
<b>Tabela 18</b> - Atribuições dos sinais de RMN <sup>1</sup> H referentes ao precursor OMePh-TZD. ....	84

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3LL Lewis	Linhagem celular de carcinoma pulmonar de Lewis
A2780cis	Linhagem celular de câncer de ovário resistente à cisplatina
A549	Linhagem celular de câncer de pulmão
AgNO <sub>3</sub>	Nitrato de prata
Caco-2	Linhagem celular de câncer de cólon/intestino grosso
Cl <sup>-</sup>	Ligante clorido
cTSC	Tiossemicarbazona derivada do cinamaldeído
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DU-145	Linhagem celular de câncer de próstata
EM	Espectrometria de massas
Globocon	Global Cancer Observatory
HCT116	Linhagem celular de câncer de cólon/intestino grosso
HeLa	Linhagem celular de câncer de útero
HepG2	Linhagem celular de câncer de fígado
HL-60	Linhagem celular de leucemia promielocítica
HMBC	Correlação de Múltiplas Ligações Heteronucleares
HSQC	Coerência Quântica Simples Heteronuclear
I <sup>-</sup>	Ligante iodido
IC <sub>50</sub>	Concentração Inibitória 50%
IES	Ionização por eletronspray
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IS	Índice de Seletividade
IV	Infravermelho
J	Constante de acomplamento
Jurkat	Linhagem celular de linfócitos T imortalizadas
L-1210	Linhagem celular de leucemia linfóide
MCF-12A	Linhagem celular não-tumoral de mama

MCF-7	Linhagem celular de câncer de mama
MDA-MB-231	Linhagem celular de câncer de mama triplo negativo
MRC-5	Linhagem celular não-tumoral de pulmão
MTT	Sal brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
$N_3^-$	Ligante azida
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
P-388	Linhagem celular de linfoma de células B
PC-3	Linhagem celular de câncer de próstata
Pd(II)	Paládio(II)
Pd-NO <sub>2</sub>	[PdCl(NO <sub>2</sub> Ph-cTSC)(PPh <sub>3</sub> )
Pd-OMe	[PdCl(OMePh-cTSC)(PPh <sub>3</sub> )
PLC/PRF/5	Linhagem celular de câncer de fígado
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
Pt(II)	Platina(II)
RMN	Ressonância magnética nuclear
SCN <sup>-</sup>	Ligante tiocianato
SNU-C5	Linhagem celular de câncer de estômago
TSC	Tiossemicarbazona
TZD	Tiossemicarbazida
$\delta$ (IV)	Deformação no plano
$\delta$ (RMN)	Deslocamento químico
$\Lambda_m$	Condutividade molar
$\nu$	Estiramento

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
1.1 CÂNCER .....	15
1.2 CISPLATINA E SEUS DERIVADOS: MECANISMO DE AÇÃO E LIMITAÇÕES	18
1.3 OPORTUNIDADE DE DESENVOLVIMENTO DE NOVOS METALOFÁRMACOS .....	21
1.4 COMPLEXOS DE PALÁDIO(II): COMPARAÇÃO COM PLATINA(II) E LIMITAÇÕES ASSOCIADAS .....	22
1.5 LIGANTES ESTRATÉGICOS PARA DIMINUIÇÃO DA CINÉTICA DE COMPLEXOS.....	23
1.6 HIPÓTESE .....	25
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	29
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	29
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>30</b>
3.1 SÍNTESES.....	30
3.1.1 Tiossemicarbazidas.....	30
3.1.2 Tiossemicarbazonas.....	30
3.1.3 Complexos de fórmula geral [PdCl(R-cTSC)(PPh <sub>3</sub> )] .....	31
3.2 CARACTERIZAÇÃO .....	31
3.3 COMPORTAMENTO DOS COMPLEXOS EM SOLUÇÃO DE DMSO .....	32
3.4 ESTUDOS BIOLÓGICOS.....	32
3.4.1 Viabilidade celular .....	32
3.4.2 Teste de interação com nucleosídeo guanina .....	33
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>34</b>
4.1 LIGANTES.....	34
4.1.1 Química.....	34
4.1.2 Caracterização .....	36
<b>4.1.2.1 Espectrometria de Massas (EM)</b> .....	<b>36</b>
<b>4.1.2.2 Espectroscopia na região do infravermelho (IV)</b> .....	<b>37</b>
<b>4.1.2.3 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)</b> .....	<b>38</b>
4.2 COMPOSTOS DE PALÁDIO(II) .....	45
4.2.1 Química.....	45

4.2.2 Caracterização .....	46
<b>4.2.2.1 Espectrometria de Massas (EM).....</b>	<b>46</b>
<b>4.2.2.2 Condutividade molar (<math>\Lambda_M</math>) .....</b>	<b>46</b>
<b>4.2.2.3 Espectroscopia na região do infravermelho (IV) .....</b>	<b>47</b>
<b>4.2.2.4 Ressonância Magnética Nuclear (RMN) .....</b>	<b>50</b>
4.2.4 Estudos Biológicos .....	69
<b>4.2.4.1 Viabilidade Celular (<math>IC_{50}</math>).....</b>	<b>69</b>
<b>4.2.4.2 Estudo de interação com a guanosina .....</b>	<b>71</b>
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>74</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>75</b>
<b>APÊNDICE A – ESPECTROS NO IV E DE RMN <math>^1H</math> DOS PRECURSORES <math>NO_2Ph</math>- TZD E <math>OMePh</math>-TZD E SUAS RESPECTIVAS TABELAS DE ATRIBUIÇÕES.....</b>	<b>82</b>

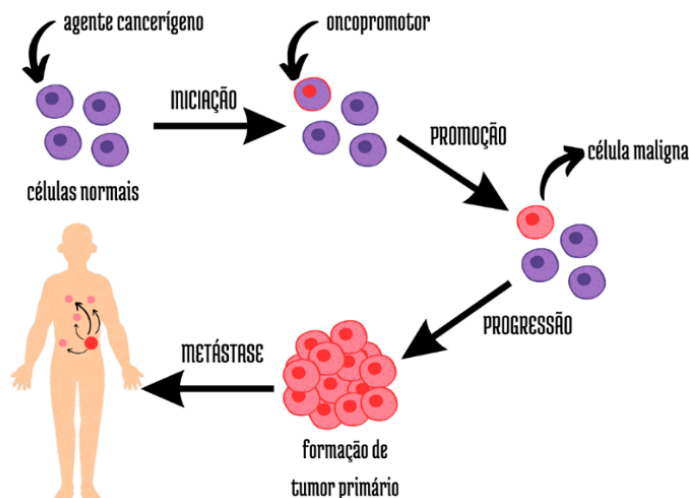
## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 CÂNCER

O termo “câncer” refere-se a um conjunto de mais de 100 doenças que pode ter origem em qualquer órgão ou tecido do corpo quando células, que sofreram a ação contínua de um agente carcinogênico, começam a proliferar-se de maneira acelerada e descontrolada. Dessa forma, inicia-se a formação de tumores que podem invadir tecidos e/ou órgão adjacentes<sup>1,2,3</sup>.

O processo em que células normais se transformam em células cancerígenas é denominado carcinogênese e é ilustrada pela Figura 1. Dentre as principais etapas da carcinogênese, destacam-se a iniciação, promoção e progressão. Na iniciação, as células sofrem a ação de agentes cancerígenos que causam mudanças genéticas irreversíveis em seus genes, predispondo-as a uma evolução maligna e imortalidade. Nesta etapa, as células estão “iniciadas”, ou seja, não são células neoplásicas, porém podem se tornar por meio do contato frequente com agentes carcinogênicos, sejam os mesmos ou um segundo grupo adicional, chamados oncopromotores<sup>4,5</sup>. Na etapa de promoção, estas células sofrem a ação dos agentes oncopromotores que a tornam-na maligna. Este processo ocorre de forma lenta, então este agente deve estar em contato com a célula durante semanas, meses ou até anos para que sua ação seja efetiva<sup>4,5</sup>. Por último, ocorre a progressão, onde as células alteradas geneticamente proliferam-se descontroladamente e de forma irreversível, formando assim os tumores<sup>4</sup>. Células de um tumor primário podem se espalhar para órgãos adjacentes ou distantes. Tal ocorrência denomina-se metástase e é a forma mais letal do câncer, responsável pela maioria das mortes<sup>6</sup>.

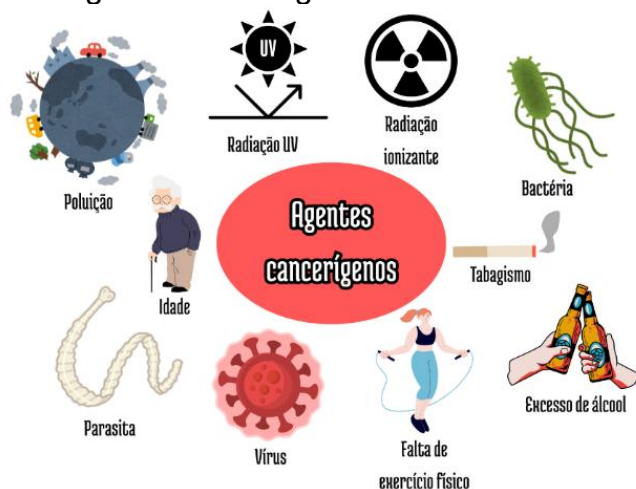
**Figura 1** - Etapas da carcinogênese e a metástase.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com o auxílio da ferramenta Canva.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), alguns fatores de risco que colaboram para a formação de tumores são uso de tabaco, uso excessivo de álcool, falta de exercício físico, dieta não-saudável, exposição à radiação ultravioleta e ionizante, poluição urbana e a idade (Figura 2)<sup>2,7</sup>. Ademais, também são citados fatores biológicos que podem contribuir para a carcinogênese, como vírus, bactérias e parasitas.

**Figura 2** - Exemplos de agentes cancerígenos.

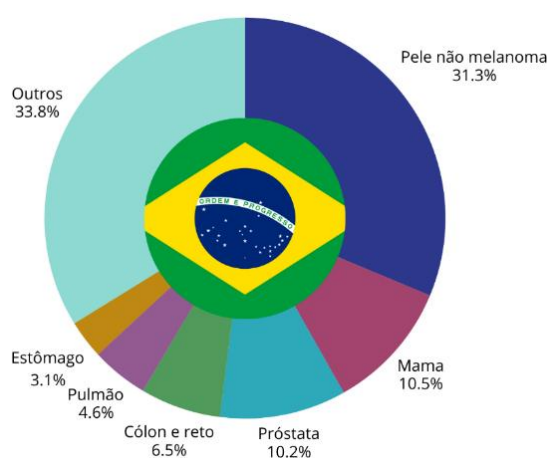


**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com o auxílio da ferramenta Canva.

Considerado um dos principais problemas de saúde, o câncer representa uma limitação ao avanço da expectativa de vida mundial. Sua incidência e mortalidade têm aumentado de maneira significativa no cenário global<sup>8</sup>. Segundo a OPAS, na região

das Américas, em 2022, foram diagnosticados 4,2 milhões de novos casos da doença e a previsão é que, até 2045, este número aumente em 60%<sup>7</sup>. A Global Cancer Observatory (Globocan) relata que, somente em 2020, ocorreram 19,3 milhões de novos casos de câncer pelo mundo. O câncer de pulmão foi o mais incidente para os homens, representando 14,3% dos casos novos, seguido por câncer de próstata, colorretal, pele não-melanoma e estômago com 14,1%, 10,6%, 7,2% e 7,1%, respectivamente. No que diz respeito às mulheres, o câncer de mama foi o de maior incidência com 24,5% de novos casos<sup>8</sup>. Em sequência, estão os cânceres de colorretal, pulmão, útero e pele não melanoma com 9,4%, 8,4%, 6,5% e 5,2%, respectivamente. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) aponta que, em relação ao panorama brasileiro, para o triênio de 2023-2025 são esperados 704 mil novos casos de câncer, sendo que os mais incidentes serão o câncer de pele não melanoma (31,3%), mama (10,5%), próstata (10,2%), cólon e reto (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%)<sup>8</sup>.

**Figura 3** - Estimativa de novos casos de câncer no Brasil para o triênio de 2023-2025.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com o auxílio da ferramenta Canva.

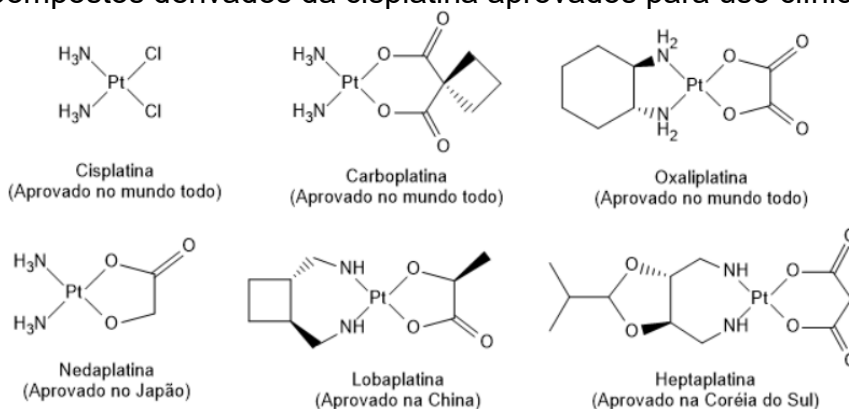
Face ao exposto, vê-se a importância dos investimentos em tratamentos de câncer. O primeiro passo para um tratamento eficiente, é a realização do diagnóstico, já que cada tipo de câncer requer uma abordagem específica. Dentre os diferentes procedimentos existentes, alguns frequentemente utilizados são cirurgia, radioterapia, tratamento hormonal, tratamento biológico dirigido e a quimioterapia<sup>2</sup>.

## 1.2 CISPLATINA E SEUS DERIVADOS: MECANISMO DE AÇÃO E LIMITAÇÕES

Sabe-se que os metais são um fator importante para a manutenção da vida e estão presentes nos sistemas vivos. Eles possuem papéis importantes nos processos biológicos que ocorrem no nosso corpo, como o transporte de oxigênio e de elétrons realizado pelo ferro da hemoglobina ou dos citocromos, respectivamente<sup>9,10</sup>. Há muito tempo a humanidade já conhecia as propriedades medicinais dos metais. Desde os anos 3000 A.C., os egípcios usavam cobre para esterilização da água, ao passo que os árabes e chineses, pouco tempo depois, começaram a produzir medicamentos à base de ouro, por ser um metal nobre<sup>9</sup>. Apesar do uso de compostos inorgânicos para tratamentos medicinais durante a idade antiga, o estudo racional da química dos metais e sua interação com alvos biológicos tem seu início no final do século passado.

No século XX, as propriedades antitumorais da cisplatina,  $cis\text{-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ , foram descobertas por Barnet Rosenberg durante seus experimentos. Ao realizar ensaios farmacológicos, a cisplatina mostrou-se muito eficaz na regressão de tumores e, na década de 70, foi submetida a testes clínicos<sup>11</sup>. Atualmente, este é um dos melhores quimioterápicos utilizados na terapia contra diferentes tipos de câncer (como pulmão, cabeça, estômago, melanoma, entre outros), sendo usada em 50% dos casos de tratamento quimioterápico<sup>10,11,12</sup>. Destaca-se os compostos análogos a cisplatina que também estão em uso clínico como carboplatina, oxaliplatina, heptaplatina, nedaplatina e lobaplatina (Figura 4)<sup>10,13,14</sup>.

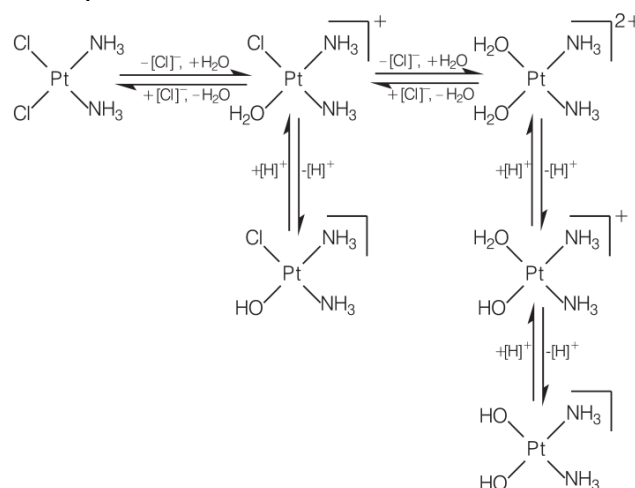
**Figura 4** - Compostos derivados da cisplatina aprovados para uso clínico.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com o auxílio da ferramenta ChemDraw.

O processo de ativação da cisplatina e seus derivados, ilustrado pela Figura 5, consiste na hidrólise do complexo, que envolve a troca de um ligante  $\sigma$ -doador fraco por uma molécula de  $\text{H}_2\text{O}$ <sup>12</sup>. Este fármaco é administrado de forma intravenosa no paciente na forma de solução salina estéril. Na corrente sanguínea, a concentração de  $\text{Cl}^-$  é relativamente alta (cerca de 100 mM) e, dessa forma, a hidrólise é dificultada, mantendo o complexo inalterado e neutro<sup>11,15,16</sup>. Contudo, a cisplatina pode sofrer ataques de proteínas presentes no plasma sanguíneo, como a soro albumina do soro humano e aminoácidos, como por exemplo, a cisteína. Estima-se que 65-95% da platina ligada a estas proteínas é desativada em apenas 24 horas<sup>17</sup>. A parte que não é desativada, é transportada para dentro das células tumorais por difusão passiva através da membrana plasmática. No meio intracelular, a concentração de  $\text{Cl}^-$  é menor (cerca de 4-20 mM) e a hidrólise do composto é favorecida, tornando-o ativo e formando as espécies mono-hidrolisada,  $[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)]^+$ , ou di-hidrolisada,  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)_2]^+$ <sup>11,12,15,16</sup>. Estes novos complexos ativados são potentes eletrófilos e tendem a reagir com nucleófilos como grupos tíois de proteínas e bases nitrogenadas do DNA<sup>15</sup>.

**Figura 5** - Hidrólise do cisplatina.

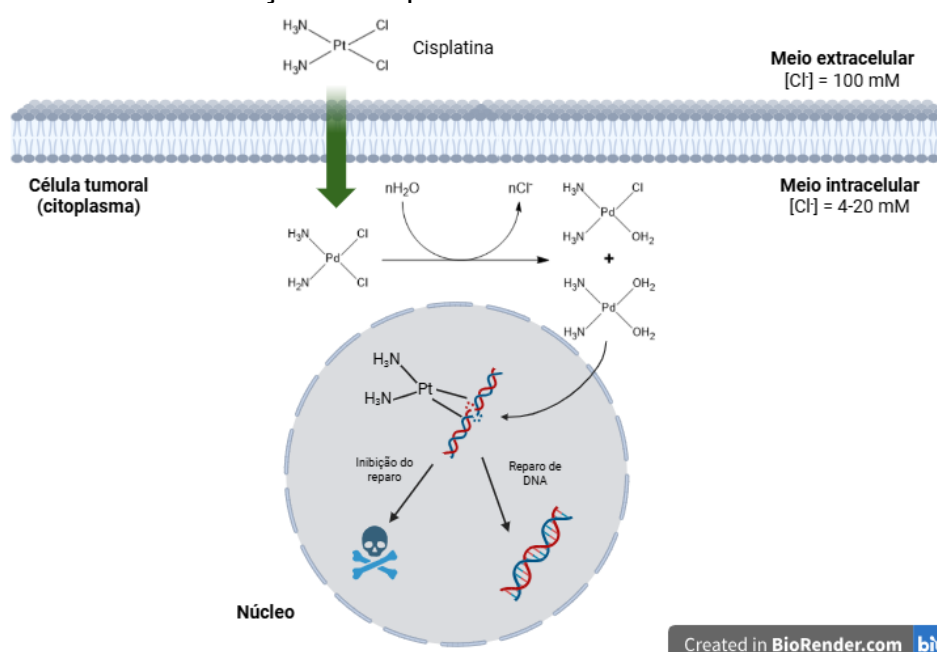


**Fonte:** FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERVALDO, H. (2005)

O principal alvo para ação antitumoral da cisplatina é o DNA, macromolécula constituída de duas fitas de nucleotídeos em formato de dupla hélice<sup>11</sup>. Os complexos hidrolisados possuem maior facilidade de interagir com o DNA devido ao fato de que o ligante  $\text{H}_2\text{O}$  é fraco, e portanto, um bom grupo de saída<sup>15</sup>. A cisplatina liga-se ao DNA covalentemente pelas bases nitrogenadas guanina e adenina, porém estudos *in*

*vitro* relatam que a ligação entre o nitrogênio N7 do anel imidazólico da guanina e a platina(II) é mais estável, em decorrência de uma ligação de hidrogênio entre o hidrogênio do grupo amina do complexo e o grupo oxo da guanina. Esta interação não ocorre no aduto Pt-adenosina<sup>11,15,16,17</sup>. O aduto formado pelo cisplatina e DNA pode ser monofuncional, quando o átomo de platina estabelece apenas uma ligação com o DNA, ou bifuncional, quando ele estabelece duas ligações. O aduto bifuncional possui três formas: intrafita (o complexo liga-se em dois pontos da mesma fita de DNA), interfita (o complexo liga-se em dois pontos de fitas distintas de DNA) e intermolecular (o complexo liga-se ao DNA e uma proteína ou aminoácido)<sup>11,15,10,16</sup>. No caso da cisplatina, o aduto intrafita predomina sob os outros tipos e é a origem das propriedades anticancerígenas deste composto, induzindo a inibição dos processos de replicação e transcrição do DNA (essenciais para manutenção das células), a suspensão do ciclo celular, o reparo do DNA e a apoptose (morte celular)<sup>11,14</sup>. A seguir, está ilustrado o mecanismo de ação da cisplatina em uma célula tumoral (Figura 6):

**Figura 6** - Mecanismo de ação do cisplatina.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com o auxílio da ferramenta BioRender.

Apesar de ser muito utilizado nos tratamentos quimioterápicos e ser altamente citotóxico para as células tumorais, a cisplatina não possui boa seletividade, logo, também é tóxica para as células saudáveis do corpo humano. Isso pode acarretar inúmeros efeitos colaterais para um paciente, como náusea, vômito, nefrotoxicidade,

ototoxicidade, neurotoxicidade, hepatotoxicidade, toxicidade gastrointestinal, entre outros<sup>11,15,16,17</sup>.

A resistência celular intrínseca e/ou adquirida das células cancerígenas é outro agravante para o uso deste metalofármaco. O mecanismo de ação da cisplatina começa pela sua entrada na célula, passando pela membrana plasmática, e termina com a indução à apoptose, portanto, o efeito citotóxico deste composto é um processo multifásico e eventos intracelulares que interferem em qualquer etapa deste mecanismo impedem a morte celular por apoptose e levam à resistência celular do fármaco, restringindo a interação do complexo com o DNA e/ou bloqueando os sinais de dano ao DNA que ativam a apoptose. A quantidade e a persistência de adutos de DNA formados pela cisplatina é proporcional à citotoxicidade do último nas células, então, conseqüentemente, quanto menor o número de adutos, menos dano será causado ao DNA e maior será a resistência. A diminuição de adutos pode ocorrer por diferentes fatores como redução do acúmulo intracelular do fármaco, inativação do complexo por moléculas contendo grupos tiol e aumento do reparo de DNA. De modo geral, estes mecanismos de defesa ocorrem simultaneamente nas células e raramente de forma isolada um do outro<sup>18</sup>.

Em conseqüência das desvantagens da cisplatina e seus análogos, nota-se a importância e urgência do fomento de pesquisas voltadas ao desenvolvimento de novos candidatos a metalofármacos com o intuito de obter compostos que possuam significativa ação antitumoral em diferentes linhagens de câncer, ao passo que se contorne a baixa seletividade e resistência celular enfrentada nestas células.

### 1.3 OPORTUNIDADE DE DESENVOLVIMENTO DE NOVOS METALOFÁRMACOS

Por muitos séculos, os compostos inorgânicos foram usados para tratar diversas doenças. Com o avanço da química inorgânica medicinal e de estudos pautados no desenvolvimento de complexos bioativos, diversos compostos têm ganhado destaque em pesquisas por se mostrarem promissores candidatos a metalofármacos, principalmente aqueles à base de metais de transição<sup>19</sup>, como cobalto (presente na vitamina B12, um cofator fundamental para a ocorrência de processos bioquímicos), níquel (presente na enzima urease que catalisa a hidrólise da ureia) e cobre (um cofator para diversas enzimas)<sup>20,21</sup>.

Apesar da maioria dos fármacos comercializados atualmente serem compostos orgânicos ou produtos naturais, nos últimos 40 anos, o interesse por agentes de diagnóstico e quimioterápicos à base de metais de transição têm crescido, devido às diferentes geometrias e número de coordenação que estes compostos podem apresentar, propriedades cinéticas variadas e diferentes mecanismos de ação, comparando com os ligantes orgânicos<sup>22</sup>. A complexação de ligantes bioativos a centros metálicos apresenta pontos positivos no desenvolvimento de novos compostos com potencial antitumoral. Primeiramente, essa abordagem contribui para melhorar as propriedades farmacológicas dos ligantes, uma vez que a coordenação ao metal pode aumentar a solubilidade em meio aquoso e, conseqüentemente, a biodisponibilidade do fármaco. Além disso, a coordenação com metais positivamente carregados pode favorecer o transporte e a absorção celular, ampliando a quantidade de moléculas que alcançam o alvo biológico<sup>23</sup>. Outro benefício importante está na redução da toxicidade sistêmica, já que os complexos metálicos podem ser projetados para liberar o ligante ativo de forma controlada, em resposta a estímulos como variações de pH, potencial redox ou incidência de luz<sup>23</sup>. Essa característica evita a ativação precoce do composto e diminui os efeitos adversos. Por fim, muitos desses complexos apresentam maior potência terapêutica, pois tanto o metal quanto o ligante podem exercer atividades biológicas complementares, resultando em mecanismos de ação múltiplos e sinérgicos<sup>23</sup>. Dessa forma, a complexação de ligantes bioativos a centros metálicos representa uma estratégia promissora para o desenvolvimento de fármacos mais eficazes e seletivos, capazes de superar limitações observadas em compostos orgânicos convencionais.

#### 1.4 COMPLEXOS DE PALÁDIO(II): COMPARAÇÃO COM PLATINA(II) E LIMITAÇÕES ASSOCIADAS

Em adição aos metais citados anteriormente, os compostos à base de paládio(II) têm atraído considerável atenção de pesquisadores devido às suas similaridades com a platina(II), centro metálico presente na cisplatina, logo, prevê-se que seus complexos devem apresentar comportamentos parecidos. O paládio (5º período) é encontrado na mesma família da platina (6º período) na tabela periódica e seus raios iônicos são semelhantes devido à contração lantanídica, sendo 0,74 Å para platina(II) e 0,78 Å para paládio(II)<sup>14,24</sup>. Ambos podem formar complexos de geometria

quadrática planar e são ácidos de Lewis macios, portanto, conseguem estabelecer fortes ligações com ligantes que contenham bases macias (por exemplo, nitrogênio e enxofre), assim como diz a teoria ácido-base de Pearson<sup>19</sup>.

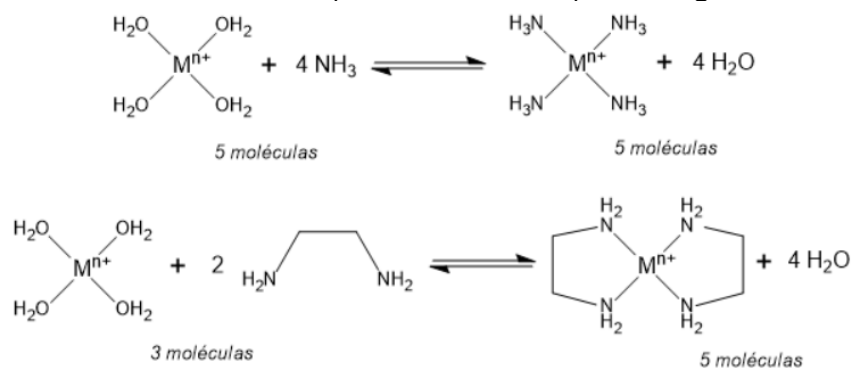
A característica que os difere é que os compostos de platina(II), geralmente, são cineticamente mais inertes que os análogos de paládio(II), pois possuem cinética de troca de ligantes muito mais lenta. Conseqüentemente, os complexos de paládio(II), muitas vezes, sofrem hidrólise antes mesmo de atingir o alvo biológico<sup>14</sup>. Essa limitação pode ser facilmente contornada utilizando-se ligantes quelantes e formando ligações fortes com o centro metálico.

## 1.5 LIGANTES ESTRATÉGICOS PARA DIMINUIÇÃO DA CINÉTICA DE COMPLEXOS

Uma estratégia interessante a fim de contornar essas limitações consiste em empregar ligantes de maior volume estérico, como fosfinas volumosas. Outra abordagem é a utilização de átomos doadores fortemente coordenantes ao centro metálico de interesse, como nitrogênio de bases de Schiff, enxofre ou fósforo. De preferência, esses átomos devem estar presentes em ligantes quelantes, capazes de formar quelatos com o centro metálico e, conseqüentemente, diminuir a labilidade do complexo no meio biológico<sup>14,19</sup>.

Do ponto de vista termodinâmico, a formação de complexos quelatos é energeticamente favorável, pois ao se substituir um ligante monodentado por um polidentado em um complexo, há um aumento no número de partículas livres em solução causando um aumento da entropia do sistema (Figura 7). A formação de anéis estáveis com o metal é outro fator adicional de estabilidade. Os complexos quelatos também são favorecidos cineticamente, pois, uma vez que uma parte do ligante já esteja coordenada ao metal, os outros grupos coordenantes continuam próximos do centro metálico e a probabilidade de quelação completa aumenta, além de dificultar a dissociação destes ligantes<sup>25</sup>.

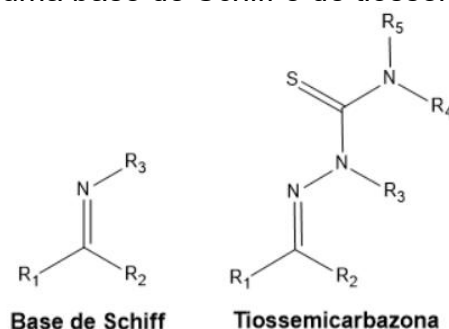
**Figura 7** - Esquema genérico do efeito quelato cinético utilizando água (H<sub>2</sub>O) como ligante monodentado e etilenodiamina (NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) como ligante bidentado.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com o auxílio da ferramenta ChemDraw.

Uma possibilidade para diminuir a cinética de troca de ligantes de complexos de paládio(II) é o uso de ligantes quelantes na síntese destes compostos. A classe das tiossemicarbazonas (Figura 7), por exemplo, são bases de Schiff *N,S*-doadoras, amplamente estudadas na coordenação com centros metálicos, e possuem uma gama de propriedades biológicas como antifúngica, antibacteriana, antiviral, anti-inflamatória e antitumoral<sup>26,27,28</sup>. Os átomos de nitrogênio e enxofre presente nestas espécies conseguem estabelecer interações fortes com o centro metálico de paládio(II) por este ser um ácido macio e eles possuírem um perfil de base macia, como diz a teoria ácido-base de Pearson. O enxofre é um átomo com grande raio atômico, portanto sua nuvem eletrônica é bem polarizável e isto confere seu caráter de base mole. De forma análoga, o nitrogênio, nesta estrutura, possui hibridização  $sp^2$  e, conseqüentemente, há uma maior contribuição dos orbitais  $p$  em suas ligações estabelecidas, o que causa maior deslocalização dos elétrons e contribui para seu comportamento como uma base de fronteira, assim como ocorre na piridina, por exemplo<sup>29</sup>.

**Figura 8** - Estrutura geral de uma base de Schiff e de tiossemicarbazonas.

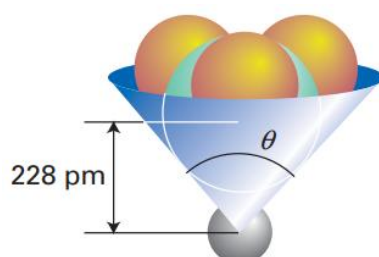


**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com o auxílio da ferramenta ChemDraw

Alguns complexos estáveis à base de paládio(II) contendo tiossemicarbazonas (TSCs) já demonstraram atividade antitumoral promissora, como relatado nos estudos realizados por Garoufis, *et. al.*<sup>30</sup>, Maia, *et. al.*<sup>31</sup> e Fanelli, *et. al.*<sup>14</sup>.

As fosfinas ( $PR_3$ ) são outro grupo de ligantes que colaboram para a diminuição da velocidade de substituição dos ligantes. Assim como o CO, as fosfinas conseguem estabelecer ligações fortes por retrodoação com o centro metálico, porém, enquanto o ligante CO não traz grande impedimento estérico à molécula, as fosfinas possuem um ângulo de cone de Tolman grande (medida do volume estérico de um ligante), tornando-as ligantes volumosos e com maior efeito estérico<sup>25</sup>. O impedimento estérico causado por estes ligantes faz com que o mecanismo associativo de troca de ligantes seja desfavorecido, já que um intermediário pentacoordenado seria formado<sup>14,25</sup>.

**Figura 9** - Ângulo de cone de Tolman. O átomo de fósforo é representado pela esfera verde e os grupos substituintes pelas esferas laranjas. O comprimento da ligação M-P é considerado 228 ppm.



Fonte: Atkins, 2010.

## 1.6 HIPÓTESE

Uma tiossemicarbazona pode ser obtida a partir da reação de condensação de uma cetona ou aldeído com uma tiossemicarbazida (TZD), sob as condições ideais de reação. A atividade biológica de tiossemicarbazonas e seus complexos dependem do derivado carbonílico utilizado. Nesse contexto, o produto natural *trans*-cinemaldeído, destaca-se por sua ação citotóxica frente a diversas linhagens de células tumorais, incluindo as de mama, próstata, fígado, leucemia, cólon e cavidade oral<sup>32,33</sup>. A avaliação do composto em múltiplas linhagens de células tumorais humanas demonstrou sua capacidade de inibir o crescimento celular, com valores de  $IC_{50}$  (concentração inibitória de 50%) entre 0,057 e 146,5  $\mu M$  para as células Jurkat,

P-388, L-1210, 3LL Lewis, HL-60, SNU-C5, PLC/PRF/5, HepG2, HCT116, MCF-7 e MRC-5<sup>32</sup>. Além disso, esse composto exibe propriedades anti-inflamatórias, antidiabéticas, antimicrobianas e cardioprotetoras<sup>32,33</sup>. A presença do grupo cinamoil, que contém o farmacóforo carbonil  $\alpha,\beta$ -insaturado, é responsável pela reação com enzimas e/ou receptores como eletrófilo, por ser um bom aceitador de Michael<sup>32</sup>. Dessa forma, sua incorporação da estrutura molecular de complexos visa à obtenção de novas espécies bioativas capazes de atuar sobre células tumorais, explorando o sinergismo entre os efeitos biológicos inerentes das TSCs e a ação do íon metálico.

Nyawade e colaboradores (2021)<sup>33</sup> relataram a síntese de dois complexos de Pd(II) contendo um ligante tiossemicarbazona derivada do *trans*-cinamaldeído (cTSC), Pd(L<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e Pd(L<sub>4</sub>)Cl<sub>2</sub> (L<sub>3</sub> = (2*E*)-2-[(2*E*)-3-fenil-2-propen-1-ilideno]hidrazinacarbotioamida; L<sub>4</sub> = (2*E*)-*N*-metil-2-[(2*E*)-3-fenil-2-propen-1-ilideno]hidrazinacarbotioamida). Os experimentos de citotoxicidade foram executados com as linhagens tumorais Caco-2 (cólon), HeLa (cervical), HepG2 (hepatocelular), MCF-7 (mama), PC-3 (próstata) e não-tumoral MCF-12A (mama) e mostraram que, no geral, os ligantes livres possuíam menor ou nenhuma ação de inibição do crescimento contra as células testadas, comparado com seus complexos. O composto bisquelato Pd(L<sub>3</sub>)<sub>2</sub> obteve um valor de IC<sub>50</sub> de 2,0  $\mu$ M frente a linhagem PC-3 e foi considerado como um promissor agente para o tratamento do câncer de próstata.

Ademais, Rocha e colaboradores (2019)<sup>34</sup> foram responsáveis por descreverem a síntese e os ensaios de viabilidade celular de compostos de fórmula geral [PdX(cTSC)(PPh<sub>3</sub>)], em que PPh<sub>3</sub> = trifenilfosfina e X = Cl<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, SCN<sup>-</sup>, N<sub>3</sub><sup>-</sup>. Assim como nos estudos realizados por Nyawade, *et al.*<sup>33</sup>, os complexos sintetizados mostraram maior atividade antiproliferativa em relação aos ligantes livres e atividade citotóxica contra as linhagens de células tumorais MCF-7 (mama), MDA-MB-231 (mama; triplo-negativo) e DU-145 (próstata). Os compostos [PdI(cTSC)(PPh<sub>3</sub>)], [Pd(SCN)(cTSC)(PPh<sub>3</sub>)] e [PdN<sub>3</sub>(cTSC)(PPh<sub>3</sub>)] apresentaram índices de seletividade melhores que ao da cisplatina, com valores de 3.65, 5.01 e 4.50, respectivamente.

Farias (2020)<sup>35</sup> investigou o efeito de complexos do tipo [PdCl<sub>2</sub>(R-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)]Cl (R-cTSC = *trans*-cinamaldeído-*N*4-R-tiossemicarbazona, R = H, Me, Et, Ph) em células tumorais e não-tumorais (Tabela 1).

**Tabela 1** - Atividade antiproliferativa *in vitro* dos compostos R-cTSC e [PdCl<sub>2</sub>(R-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)]Cl frente às linhagens tumorais MCF7, A549 e não tumoral MRC5 representadas pelos valores de IC<sub>50</sub>, em μM.

Compostos	IC <sub>50</sub> (μM)		
	MCF7	A549	MRC5
Cinamaldeído-tiossemicarbazona	> 100	> 100	> 100
Cinamaldeído- <i>N</i> 4-metil-tiossemicarbazona	41,37 ± 0,14	14,91 ± 0,25	>100
Cinamaldeído- <i>N</i> 4-etil-tiossemicarbazona	4,42 ± 0,62	2,31 ± 0,16	>100
Cinamaldeído- <i>N</i> 4-fenil-tiossemicarbazona	82,72 ± 9,93	> 100	N. d.
[PdCl <sub>2</sub> (cTSC)(PPh <sub>3</sub> )]Cl	25,35 ± 0,11	> 100	14,14 ± 0,54
[PdCl <sub>2</sub> (Me-TSC)(PPh <sub>3</sub> )]Cl	11,31 ± 0,97	12,03 ± 0,12	12,20 ± 0,46
[PdCl <sub>2</sub> (Et-TSC)(PPh <sub>3</sub> )]Cl	6,48 ± 0,62	4,52 ± 1,28	18,31 ± 0,64
[PdCl <sub>2</sub> (Ph-TSC)(PPh <sub>3</sub> )]Cl	65,5 ± 0,81	9,82 ± 1,53	22,01 ± 0,19
<b>CDDP</b>	> 50	23,36 ± 0,42	19,86 ± 1,22

Fonte: Farias R. L., 2020.

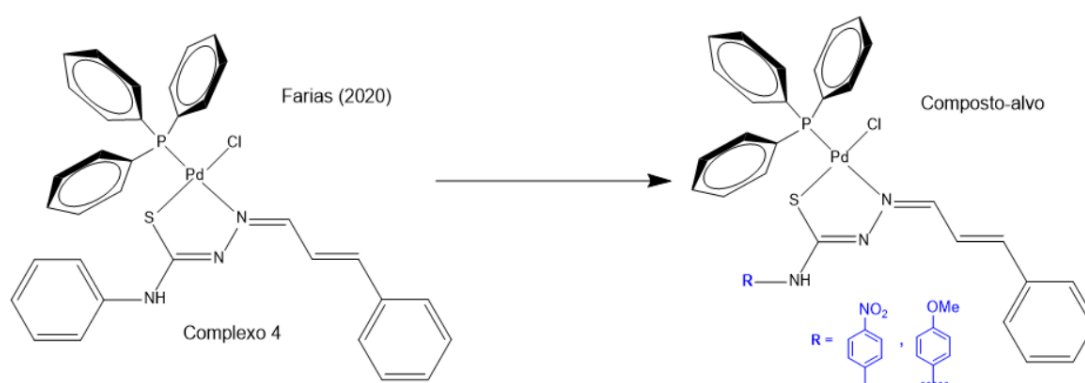
Dentre os compostos testados, o [PdCl<sub>2</sub>(Ph-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)]Cl exibiu a menor toxicidade frente as células de fibroblasto MRC5, sugerindo que a presença de um anel aromático no átomo N4 da tiossemicarbazona diminuiu o efeito tóxico nesta linhagem não tumoral. Além disso, o composto foi ativo contra a linhagem de câncer de pulmão A549, com um IC<sub>50</sub> de 9,82 ± 1,53 μM.

Neste trabalho, para o planejamento dos compostos-protótipos, foram considerados perfis de citotoxicidade e toxicidade dos complexos “hits”. O complexo [PdCl<sub>2</sub>(Ph-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)]Cl foi classificado como precursor uma vez que é capaz de interferir na viabilidade celular da linhagem A549 e possuir uma baixa toxicidade frente a linhagem MRC5. Pretende-se investigar a contribuição farmacofórica dos grupos *para*-substituintes do anel aromático ligado no átomo N(4) da tiocarbamida. Essa proposta foi motivada pelo trabalho de Leal e colaboradores (2024)<sup>36</sup>, no qual foi observado que a presença de diferentes *p*-substituintes no anel aromático do N(4) de 2,4-dihidróxi-benzilidene-tiossemicarbazonas (-NO<sub>2</sub>, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>) demonstrou ser importante para o efeito *in vitro* observado em células tumorais MCF-7 e DU145.

Diante do exposto, propõe-se a síntese de ligantes cTSC a partir dos precursores *N*-(4-nitrofenil)tiossemicarbazida (NO<sub>2</sub>Ph-TZD) e da *N*-(4-metóxfenil)tiossemicarbazida (OMePh-TZD), obtendo-se *trans*-cinamaldeído-*N*-(4-nitrofenil)tiossemicarbazona (NO<sub>2</sub>Ph-cTSC) e *trans*-cinamaldeído-*N*-(4-metóxfenil)tiossemicarbazona (OMePh-cTSC), respectivamente. Foram escolhidos

grupos substituintes com diferentes propriedades eletrônicas: o grupo  $\text{NO}_2$  é um retirador enquanto o  $-\text{OMe}$  é um doador de elétrons. Analogamente a Farias (2020)<sup>35</sup>, será realizada a complexação, junto com a  $\text{PPh}_3$ , formando complexos de fórmula geral  $[\text{PdCl}(\text{R-cTSC})\text{PPh}_3]$ , em que  $\text{R} = \text{NO}_2\text{Ph}$  e  $\text{OMePh}$  (Figura 9). Estes serão utilizados para estudos preliminares de viabilidade celular frente as diferentes linhagens tumorais e não-tumorais e de interação com biomoléculas.

**Figura 10** - Planejamento estrutural de complexos a base de Pd(II) contendo ligantes cTSC e  $\text{PPh}_3$ , baseado em compostos já sintetizados.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo principal desse trabalho consiste em obter *N*-(4-nitrofenil) e *N*-(4-metóxfenil)tiossemicarbazonas do *trans*-cinamaldeído e seus derivados metálicos de fórmula  $[PdCl(R-cTSC)PPh_3]$  ( $R = NO_2Ph-$  e  $OMePh-$ ;  $PPh_3 =$  trifenilfosfina) e avaliar seu potencial antitumoral *in vitro*.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Síntese dos precursores *N*-(4-nitrofenil)tiossemicarbazida ( $NO_2Ph-TZD$ ) e da *N*-(4-metóxfenil)tiossemicarbazida ( $OMePh-TZD$ )
- Síntese e caracterização do *trans*-cinamaldeído-*N*-(4-nitrofenil)tiossemicarbazona ( $NO_2Ph-cTSC$ ) e *trans*-cinamaldeído-*N*-(4-metóxfenil)tiossemicarbazona ( $OMePh-cTSC$ )
- Síntese e caracterização dos complexos de fórmula  $[PdCl(R-cTSC)PPh_3]$  ( $R = NO_2Ph-$  e  $OMePh-$ ;  $PPh_3 =$  trifenilfosfina).
- Investigação do comportamento em solução dos complexos  $[PdCl(R-cTSC)PPh_3]$
- Investigação do efeito dos compostos sintetizados na viabilidade celular de linhagens de células tumorais A549 (pulmão), MDA-MB-231 (mama – triplo negativo), A2780cis (ovário – resistente à cisplatina) e com uma linhagem não-tumoral MRC-5 (fibroblasto do pulmão).
- Estudos preliminares da interação entre a guanosina e os complexos formados.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 SÍNTESES

##### 3.1.1 Tiossemicarbazidas

A síntese das tiossemicarbazidas NO<sub>2</sub>Ph-TZD e OMePh-TZD foi realizada de acordo com o procedimento descrito por Oliveira *et. al.*<sup>37</sup>. Adicionou-se, de forma lenta, 136 µL (2,8 mmol) de hidrato de hidrazina a uma solução contendo 2,8 mmol *N*-(4-R-fenil)isotiocianato apropriado (500 mg de NO<sub>2</sub>Ph-NCS/ 462 mg de OMePh-NCS) em 10 mL de diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). A reação foi conduzida à temperatura ambiente, sob agitação magnética, durante 2 horas. O precipitado obtido foi filtrado por gravidade, lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e, em seguida, secado a vácuo no dessecador. NO<sub>2</sub>Ph-TZD: sólido amarelo (rendimento: 79,1%); OMePh-TZD: sólido branco (rendimento: 83,3%).

##### 3.1.2 Tiossemicarbazonas

A síntese dos ligantes NO<sub>2</sub>Ph-cTSC e OMePh-cTSC foi baseada no procedimento descrito por Farias *et al.*<sup>38</sup>. Adicionou-se 1,4 mmol da respectiva tiossemicarbazida (300 mg NO<sub>2</sub>Ph-TZD; 276 mg de OMePh-TZD) a um balão de fundo redondo (50 mL) contendo uma solução contendo 1,4 mmol (180 µL) de *trans*-cinamaldeído em 10 mL de etanol e três gotas de ácido acético glacial para catálise da reação. A mistura foi submetida à agitação magnética por 4 horas sob refluxo, resultando na formação de uma suspensão. O sólido obtido foi separado por filtração gravitacional, lavado com etanol e posteriormente seco em dessecador. NO<sub>2</sub>Ph-cTSC: sólido amarelo (rendimento: 59,7%); OMePh-cTSC sólido levemente amarelo (rendimento: 40%).

Ressalta-se que a síntese do ligante OMePh-cTSC já foi relatada em outros trabalhos, como o de Sousa-Pereira *et. al.*<sup>39</sup>. Porém, o ligante NO<sub>2</sub>Ph-cTSC é uma molécula inédita e não foi encontrada nenhuma metodologia de síntese na literatura.

### 3.1.3 Complexos de fórmula geral [PdCl(R-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)]

Os complexos de Pd(II) foram preparados de acordo com o procedimento descrito por Farias<sup>35</sup>. Os reagentes foram pesados respeitando a proporção 1:1:1. O precursor metálico PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (0,36 mmol, 94 mg) foi dissolvido em 5 mL de acetonitrila (MeCN), assim como 0,36 mmol da tiossemicarbazona apropriada (117,5 mg NO<sub>2</sub>Ph-TSC; 112,1 mg de OMePh-TSC). As duas soluções foram combinadas em um tubo de Schlenk (capacidade de 100 mL) e mantidas sob agitação magnética por 24 horas à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se PPh<sub>3</sub> sólida (0,36 mmol, 94,4 mg) juntamente com mais 10 mL de acetonitrila. O sistema foi então submetido a uma atmosfera de argônio e mantido sob agitação por mais 24 horas em temperatura ambiente. Ao término da reação, a suspensão foi filtrada e o sólido obtido foi lavado com porções de etanol (3x3mL) e seco a vácuo no dessecador. [PdCl(NO<sub>2</sub>Ph-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)] (Pd-NO<sub>2</sub>): sólido amarelo-alaranjado (rendimento: 74,9%); PdCl(OMePh-cTSC)(PPh<sub>3</sub>) (Pd-OMe): sólido amarelo (rendimento: 75,6%).

## 3.2 CARACTERIZAÇÃO

A elucidação estrutural dos ligantes e dos complexos foi realizada utilizando-se de métodos espectroscópicos de absorção vibracional no IV, de RMN e condutividade. Para a obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) para os núcleos de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e <sup>31</sup>P, assim como para os experimentos bidimensionais HSQC e HMBC, utilizou-se o espectrômetro de RMN da marca Bruker, modelo AVANCE III HD 600 (14, 1T) disponível no laboratório multiusuário do Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos pelo espectrofotômetro Nicolet IS5 Thermo Scientific com módulo iD1 Transmission na faixa de leitura 400 a 4000 cm<sup>-1</sup>. As medições de condutividade foram efetuadas em um condutímetro modelo DM 31 Digimed. Empregou-se DMSO como solvente ( $\Lambda_m = 0,80 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ ), sendo as soluções analisadas preparadas com concentração de 1 mmol·L<sup>-1</sup>. As análises por espectrometria de massas foram conduzidas em um espectrômetro modelo 3200 QTRAP LC/MS/MS (AB Sciex), equipado com analisador híbrido do tipo triplo quadrupolo/armadilha de íons linear (LIT), instalado no Instituto de Química da

UNESP – Araraquara. As medições foram realizadas por infusão direta em modo MS/MS, empregando acetonitrila como solvente e o modo positivo de ionização por electrospray (ESI<sup>+</sup>). Os parâmetros instrumentais utilizados foram: IonSpray (IS) de 5500 V, Declustering Potential (DP) de 70 V e Entrance Potential (EP) de 10 V. Os experimentos realizados incluíram varredura de íons (50–1700 m/z).

### 3.3 COMPORTAMENTO DOS COMPLEXOS EM SOLUÇÃO DE DMSO

O estudo sobre estabilidade e comportamento dos complexos em solução de DMSO foram realizados preparando-se amostras contendo 3 mg dos compostos (4,1 µmol Pd-NO<sub>2</sub>; 4,2 µmol Pd-OMe) dissolvidas em 210 µL de DMSO-*d*<sub>6</sub> e foi feito experimentos de RMN <sup>1</sup>H e <sup>31</sup>P em 0h, 24 e 48h. Em adição, para o complexo Pd-NO<sub>2</sub>, foram preparadas mais 3 amostras, replicando as quantidades de complexo e solvente já citadas, com adição NaCl nas proporções 1:1 (0,2 mg; 4,1 µmol), 3:1 (0,6 mg; 1,2 µmol) e 10:1 (2,0 mg; 41 µmol) e foram adquiridos seus espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>31</sup>P.

### 3.4 ESTUDOS BIOLÓGICOS

#### 3.4.1 Viabilidade celular

Em cooperação com o grupo de pesquisa coordenado pelo Prof. Dr. Fillipe Vieira Rocha, do Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos (DQUFSCar), foi avaliada a citotoxicidade dos complexos metálicos Pd-NO<sub>2</sub> e Pd-OMe frente a diferentes linhagens celulares. As medidas foram realizadas pela pós-graduanda Nádjia Natalice P. da Silva. Para o cultivo das células A549 (carcinoma de pulmão), MDA-MB-231 (câncer de mama humano triplo-negativo) e MRC-5 (fibroblasto pulmonar não tumoral) utilizou-se o meio DMEM, enquanto o meio RPMI-1640 foi empregado para a linhagem A2780cis (câncer de ovário resistente à cisplatina). Ambos os meios foram suplementados com 10% (v/v) de soro fetal bovino (FBS). As culturas celulares foram mantidas a 37 °C, em atmosfera contendo 5% de CO<sub>2</sub>.

A contagem celular foi realizada com o auxílio do contador automático TC20 (Bio-Rad) e do corante Azul de Tripano. Em seguida, alíquotas de 150  $\mu\text{L}$  contendo  $1,5 \times 10^4$  células foram distribuídas em placas de 96 poços. Após 24 h de incubação, adicionou-se a cada poço 0,75  $\mu\text{L}$  da molécula de estudo solubilizada em DMSO, obtendo-se concentrações finais de 1,17; 2,34; 4,69; 9,38; 18,75; 37,50; 75,00 e 150,00  $\mu\text{mol L}^{-1}$ . O sistema foi novamente incubado por 48 h.

Posteriormente, adicionou-se 50  $\mu\text{L}$  de solução de MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil brometo de tetrazólio) a 1  $\text{mg mL}^{-1}$  em cada poço. Após 4 h de incubação, a solução foi removida e substituída por 100  $\mu\text{L}$  de álcool isopropílico contendo 10% de DMSO. A leitura das absorbâncias foi realizada em um leitor de microplacas híbrido EPOCH (BioTek), e o tratamento dos dados foi conduzido nos softwares Excel 360 e GraphPad Prism 8.0.2.

#### 3.4.2 Teste de interação com nucleosídeo guanina

A reação com guanosina foi realizada analogamente ao método proposto por De Moura *et al.*<sup>40</sup>. Cerca de 3 mg de cada complexo foi dissolvido em 0,2 mL de DMSO- $d_6$  em um microtubo de centrífuga de 1,5 mL. Posteriormente, adicionou-se  $\text{AgNO}_3$ , em proporção equimolar, e a mistura foi mantida sob agitação por 10 minutos. A suspensão branca formada foi deixada em repouso por 1 hora à temperatura ambiente, e o sólido insolúvel foi removido por centrifugação (14.000 rpm), resultando em uma solução amarelada. Em seguida, adicionou-se a essa solução uma solução de guanosina, também em proporção equimolar, dissolvida em DMSO- $d_6$  (0,2 mL), e a mistura foi novamente agitada por 10 minutos. As amostras foram levadas para análise por RMN de  $^1\text{H}$  após 24h e 48h. Elas foram deixadas em repouso e em banho-maria de 35°C, de forma contínua, antes de cada análise.

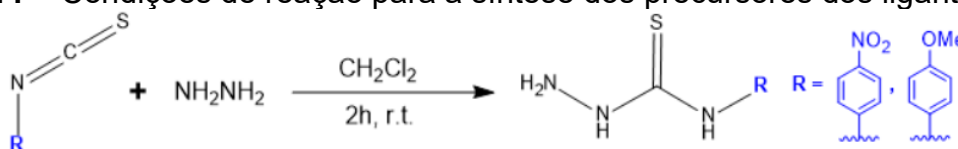
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 LIGANTES

#### 4.1.1 Química

A síntese das tiosemicarbazidas acontece, basicamente, por uma adição nucleofílica, em que um átomo de nitrogênio da hidrazina ataca o carbono *sp* do isotiocianato<sup>37</sup>. Por estabelecer ligações duplas com dois átomos mais eletronegativos (N e S), este carbono torna-se mais desblindado e muito suscetível a reações desse tipo. As condições de reação são ilustradas no esquema a seguir (Figura 11):

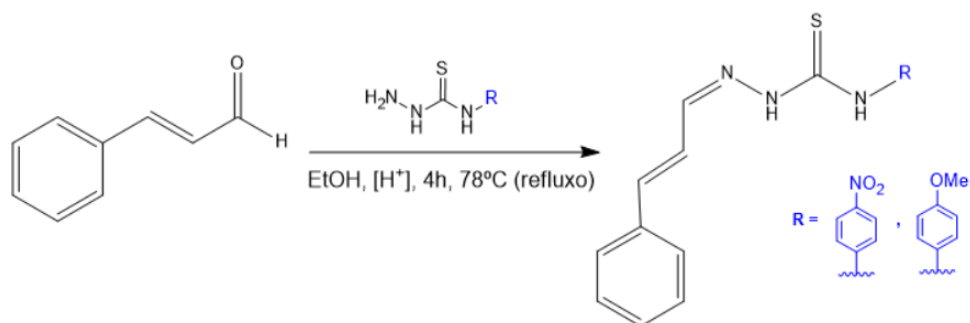
**Figura 11** – Condições de reação para a síntese dos precursores dos ligantes.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta ChemDraw.

Já a síntese das tiosemicarbazonas ocorre por uma condensação dos reagentes, o cinamaldeído e a tiosemicarbazida adequada, e foi conduzida conforme as condições descritas na Figura 12.

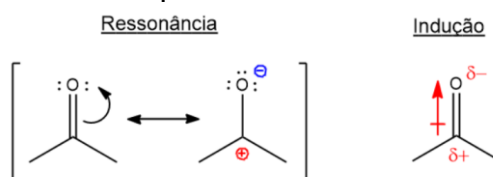
**Figura 12** - Condições de reação para a formação do ligantes cTSC.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta ChemDraw.

O grupo carbonila encontrado no cinamaldeído é um bom eletrófilo devido à ocorrência dos efeitos de ressonância e efeito indutivo, ilustrado a seguir (Figura 13):

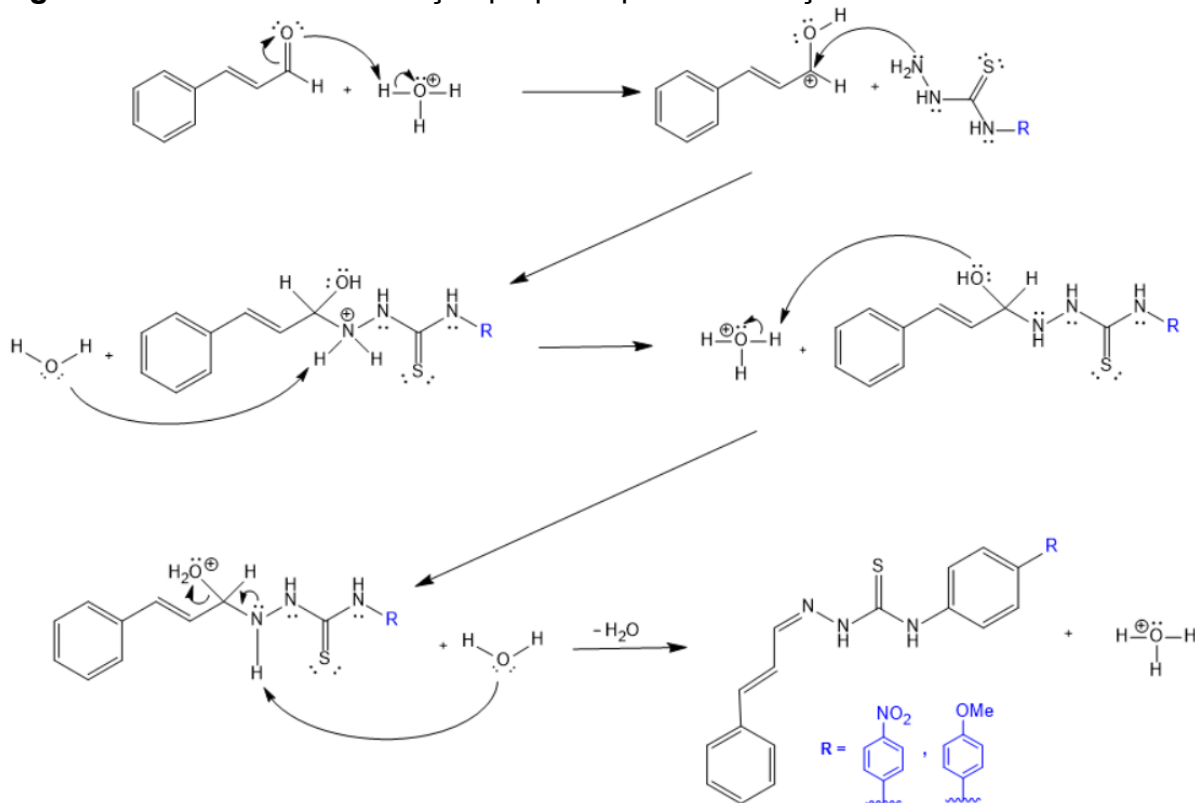
**Figura 13** - Efeitos que contribuem para a eletrofilicidade da carbonila.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta ChemDraw.

Conjuntamente a este fato, a amina primária encontrada na tiossemicarbazida é um forte nucleófilo. Dessa forma, ocorre uma reação de adição nucleofílica (Figura 11), em que este grupo amina ataca o carbono com carga parcial positiva, e, posteriormente, uma molécula de água é eliminada. A utilização de ácido acético glacial como catalisador serve para facilitar este ataque ao grupo carbonila. No produto final, este grupo dá lugar a um grupo imina<sup>41</sup>. O mecanismo de reação sugerido para essa reação é ilustrado na Figura 14:

**Figura 14** - Mecanismo de reação proposto para a formação das tiossemicarbazonas.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta ChemDraw.

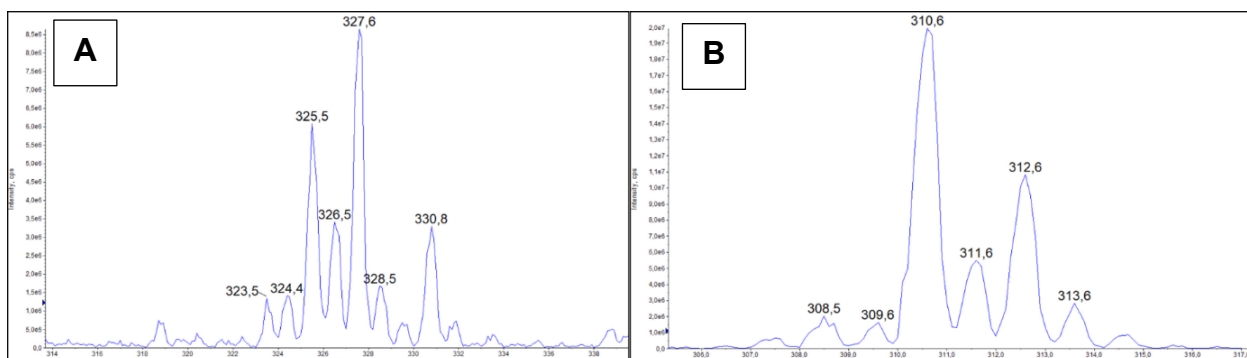
## 4.1.2 Caracterização

### 4.1.2.1 Espectrometria de Massas (EM)

A espectrometria de massas consiste em um método analítico que envolve a ionização do composto de interesse, seguida da separação dos íons de acordo com sua razão massa/carga ( $m/z$ ) e do registro da intensidade correspondente em forma de espectro. Diversas técnicas podem ser empregadas para a ionização e separação dos íons. Entre elas, destaca-se o impacto de elétrons (IES), em que moléculas na fase vapor são bombardeadas por elétrons de alta energia, resultando na formação de íons positivos que são posteriormente separados e detectados conforme sua razão  $m/z$ <sup>42</sup>.

Os espectros de IES(+)-MS dos ligantes (Figura 15) exibem os picos característicos dos íons moleculares.

**Figura 15** - Espectro de IES(+)-MS dos ligantes NO<sub>2</sub>-cTSC (A) e OMe-cTSC (B).



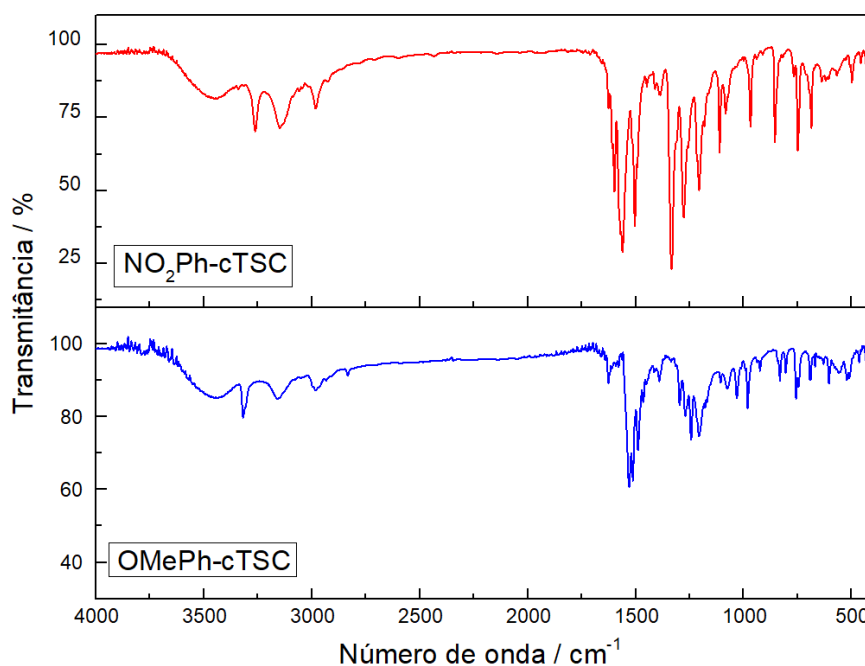
**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta Analyst.

Para os ligantes NO<sub>2</sub>Ph-cTSC e OMePh-cTSC, os sinais em 326,5 e 311,6  $m/z$  referem-se aos íons moleculares C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup> e C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS<sup>+</sup>, respectivamente. A partir do cálculo teórico realizado pela plataforma online Molecular Mass Calculator da MS Tools, a razão  $m/z$  dos íons moleculares dos respectivos ligantes é de 326,08 e 311,11, portanto, os dados experimentais corroboram com os valores calculados.

#### 4.1.2.2 Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

A Figura 16 mostra os espectros na região do infravermelho obtidos para os ligantes NO<sub>2</sub>Ph-TSC e OMePh-TSC e a Tabela 2 contempla as respectivas atribuições.

**Figura 16** - Espectro na região do infravermelho dos ligantes.



Fonte: elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta Origin.

**Tabela 2** – Atribuições para as bandas referentes aos espectros dos ligantes e complexos na região do infravermelho.

Atribuição	NO <sub>2</sub> Ph-cTSC	OMePh-cTSC
	Número de onda / cm <sup>-1</sup>	
<b>vN-H</b> <sub>tioamida</sub>	3262 <i>m</i>	3317 <i>m</i>
<b>vN-H</b> <sub>hidrazínico</sub>	3148 <i>m</i>	3158 <i>m</i>
<b>vC-H</b> <sub>aromático</sub>	*	*
<b>vC-H</b> <sub>sp2</sub>	2982 <i>m</i>	2983 <i>m</i>
<b>δNH + vCN + vCC</b> <sub>ar</sub>	1624 <i>f</i> , 1598 <i>F</i> , 1560 <i>F</i>	1626 <i>m</i> , 1529 <i>F</i> , 1512 <i>F</i>
<b>vNO</b> <sub>2</sub> <sub>assimétrico</sub>	1504 <i>F</i>	-
<b>vNO</b> <sub>2</sub> <sub>simétrico</sub>	1335 <i>F</i>	-
<b>vC-O</b>	-	1242 <i>F</i> e 1031 <i>m</i>
<b>vC=S</b>	854 <i>m</i>	832 <i>f</i>
<b>φ</b> <sub>anel</sub>	686 <i>f</i>	689 <i>f</i>

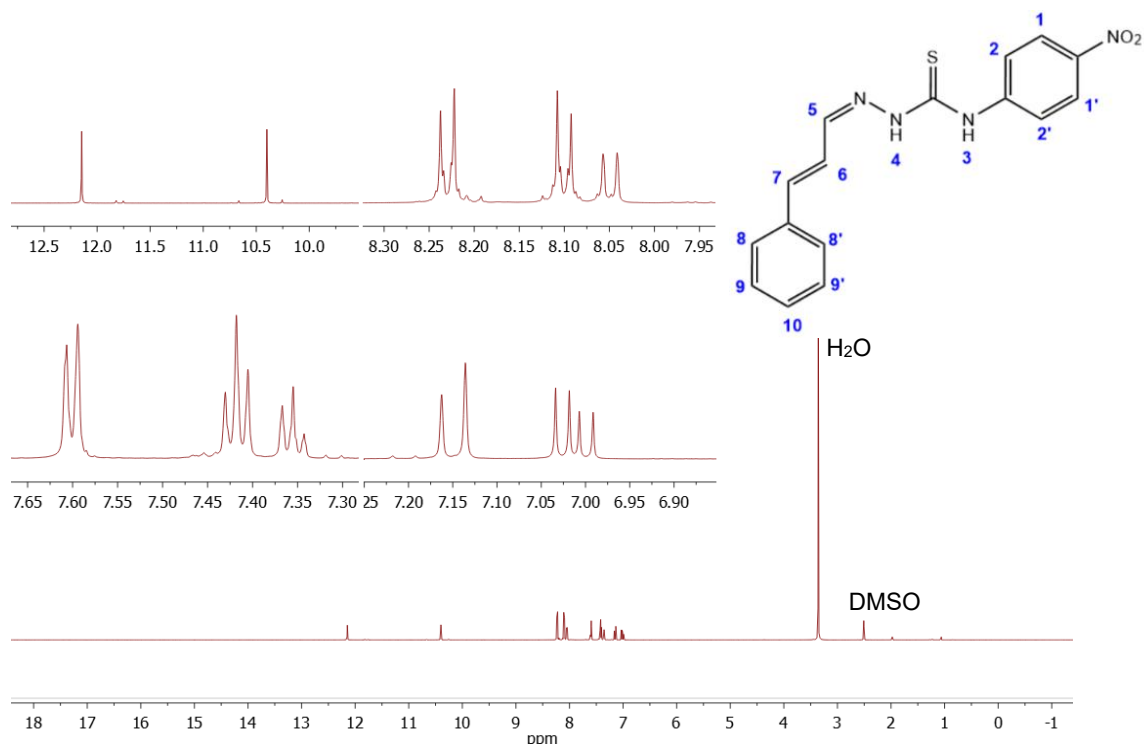
**Fonte:** elaborada pelo próprio autor.

A partir de dados de caracterização por espectroscopia na região infravermelho relatados na literatura <sup>43,44,45,46,47</sup>, notou-se a presença de bandas características de tiossemicarbazonas nos espectros dos ligantes e dos seus complexos, como o estiramento da ligação N-H presentes nos grupos tioamida e hidrazínico, o estiramento da ligação C=S e os modos vibracionais  $\delta\text{N-H}_{\text{tioamida}} + \nu\text{C=N} + \nu\text{C=C}_{\text{aromático}}$ <sup>44</sup>. Importante destacar que estão presentes nos espectros as bandas referentes aos grupos substituintes em *para* do anel aromático dos ligantes cTSC, como os estiramentos assimétrico e simétrico do grupo nitro e o estiramento da ligação C-O referente ao grupo metóxi<sup>48</sup>. Ademais, uma evidência de que houve a formação dos produtos de reação é a absorção referente a ligação C=N aproximadamente em 1690-1640  $\text{cm}^{-1}$ , que está presente no espectro dos ligantes e ausente no espectro dos precursores NO<sub>2</sub>Ph-TZD e OMePh-TZD (Apêndice A – Figura 46).

É importante enfatizar que nos dois espectros não há a banda de estiramento da ligação C=O conjugada com C=C  $\alpha,\beta$  que ocorre na faixa de 1700-1680  $\text{cm}^{-1}$  <sup>48</sup>. Este é o principal indício de que a reação de condensação ocorreu e que o grupo carbonila do cinamaldeído deu lugar à uma imina.

#### **4.1.2.3 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)**

Os espectros de RMN <sup>1</sup>H dos ligantes foram obtidos em DMSO-*d*<sub>6</sub>. Na Figura 17 encontra-se o espectro obtido para o ligante NO<sub>2</sub>Ph-cTSC e, em seguida, a respectiva tabela com as atribuições dadas aos sinais (Tabela 3).

**Figura 17** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ligante  $\text{NO}_2\text{Ph-cTSC}$ .

**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

**Tabela 3** - Atribuições dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  referentes ao ligante  $\text{NO}_2\text{Ph-cTSC}$ .

Atribuição	$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Hidrogênios equivalentes
H1, H1'	8,23	<i>d</i>	9,2	2
H2, H2'	8,10	<i>d</i>	9,2	2
H3	10,40	<i>s</i>	-	1
H4	12,15	<i>s</i>	-	1
H5	8,05	<i>d</i>	9,3	1
H6	7,01	<i>dd</i>	16,1 / 9,3	1
H7	7,15	<i>d</i>	16,1	1
H8, H8'	7,60	<i>d</i>	7,5	2
H9, H9'	7,42	<i>t</i>	7,5	2
H10	7,35	<i>t</i>	7,3	1

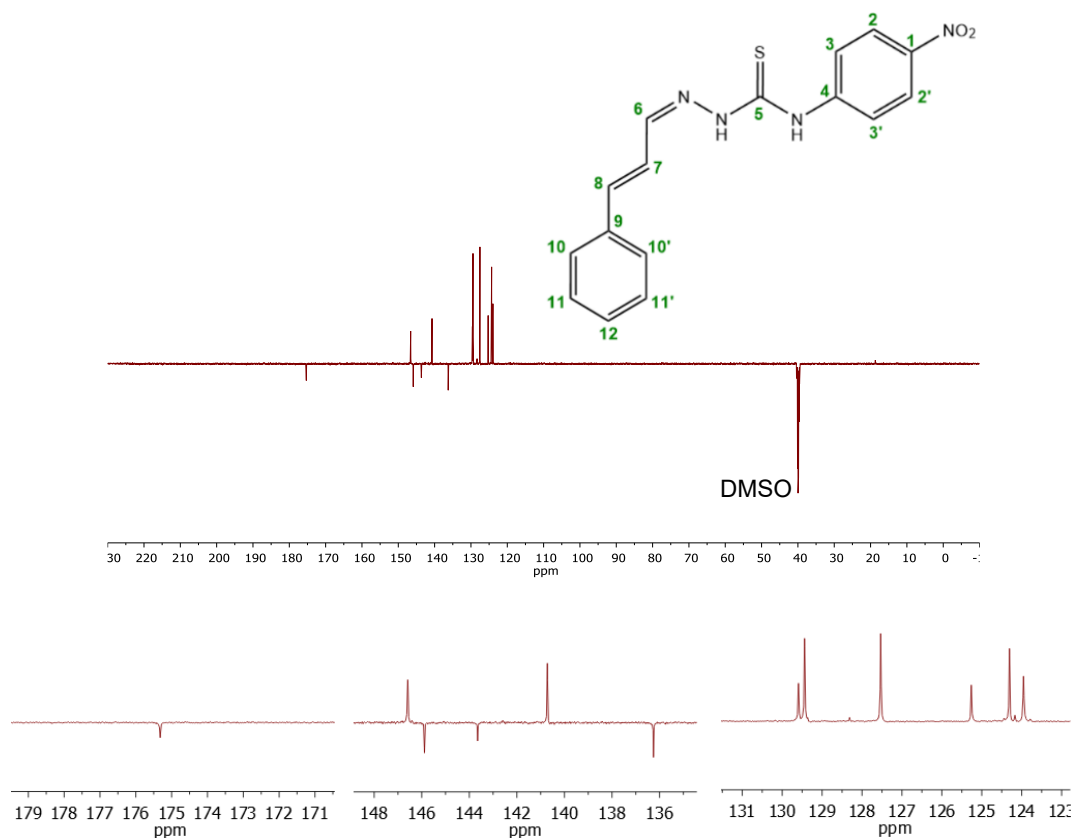
**Fonte:** elaborada pelo próprio autor.

Os sinais atribuíveis aos hidrogênios H1, H1', H2 e H2' do anel aromático *para*-substituído aparecem em 8,23 e 8,10 ppm. Observa-se que H1 e H1', assim como H2 e H2', estão em ambientes magneticamente equivalentes, de modo que cada sinal representa ambos os prótons correspondentes. Em 10,40 e 12,15 ppm nota-se, respectivamente, os hidrogênios ligados ao nitrogênio da tioamida (H3) e ao nitrogênio

hidrazínico (H4). Estes são encontrados no campo mais desblindado do espectro, pois os átomos de hidrogênio aromáticos estão próximos a um grupo retirador de elétrons ( $\text{NO}_2$ ). O próton H5 do grupo imina está associado ao singleto em 8,05 ppm e é um indício que, de fato, a reação de condensação ocorreu. Os sinais referentes aos prótons H6 e H7 são observados em 7,01 e 7,15 ppm, respectivamente. Finalmente, o anel aromático monossustituído do cinamaldeído exibe os sinais H8, H8', H9, H9' e H10: o dubleto em 7,60 ppm corresponde aos hidrogênios *orto*, enquanto os tripletos em 7,42 ppm e 7,35 ppm são atribuíveis aos hidrogênios *meta* e *para*, respectivamente. Ressalta-se que os hidrogênios H8 e H8', assim como H9 e H9', possuem ambientes magneticamente equivalentes, logo, o mesmo sinal representa ambos os prótons.

O experimento de RMN  $^{13}\text{C}$  DEPTQ obtido para o ligante  $\text{NO}_2\text{Ph-cTSC}$  em  $\text{DMSO-}d^6$  está ilustrado pela Figura 18 e a Tabela 4 contempla as atribuições dos sinais.

**Figura 18** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  DEPTQ do ligante  $\text{NO}_2\text{Ph-cTSC}$ .



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

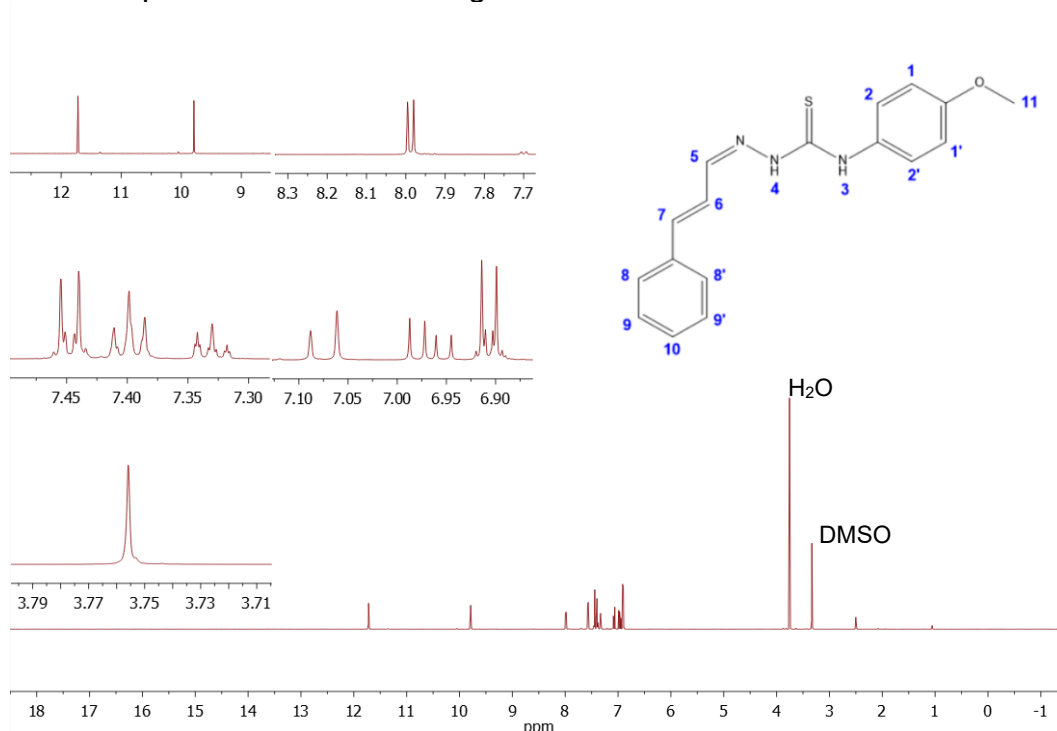
**Tabela 4** - Atribuições dos sinais de RMN  $^{13}\text{C}$  DEPTQ referentes ao ligante  $\text{NO}_2\text{Ph-cTSC}$ .

Atribuição	$\delta$ (ppm)
C1	143,65
C2, C2'	125,26
C3, C3'	123,95
C4	145,89
C5	175,32
C6	146,59
C7	124,31
C8	140,72
C9	136,26
C10, C10'	127,53
C11, C11'	129,44
C12	129,59

**Fonte:** elaborada pelo próprio autor.

A partir do espectro DEPTQ, foi possível realizar a atribuição dos sinais correspondentes aos carbonos do composto. O sinal em 143,65 ppm foi atribuído ao carbono C1, diretamente ligado ao grupo nitro. Os carbonos C2 e C2', por serem simétricos no anel aromático e, portanto, magneticamente equivalentes, apresentam sinal em 125,26 ppm. De forma análoga, C3 e C3' são magneticamente equivalentes e estão localizados em 123,95 ppm. Os carbonos quaternários C4 e C5 foram associados aos deslocamentos químicos de 145,89 e 175,32 ppm, respectivamente. Em relação aos carbonos provenientes do fragmento de cinamaldeído, observam-se os sinais de C6, C7 e C8 em 146,59, 124,31 e 140,72 ppm, nesta ordem. Por fim, os carbonos C9, C10 (C10'), C11 (C11') e C12 apresentam sinais em 136,26, 127,53, 129,44 e 129,59 ppm, respectivamente.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do  $\text{OMePh-cTSC}$  foi obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  (Figura 19). A Tabela 5 apresenta as atribuições dadas aos sinais.

**Figura 19** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ligante OMePh-cTSC.

**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

**Tabela 5** - Atribuições dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  referentes ao ligante OMePh-cTSC.

Atribuição	$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Hidrogênios equivalentes
H1, H1'	7,45	<i>d</i>	8,8	2
H2, H2'	6,91	<i>d</i>	9,0	2
H3	9,79	<i>s</i>	-	1
H4	11,72	<i>s</i>	-	1
H5	7,99	<i>d</i>	9,3	1
H6	6,97	<i>dd</i>	16,1 ; 9,2	1
H7	7,07	<i>d</i>	16,1	1
H8, H8'	7,57	<i>d</i>	7,3	2
H9, H9'	7,40	<i>t</i>	7,6	2
H10	7,33	<i>t</i>	7,3	1
H11	3,76	<i>s</i>	-	3

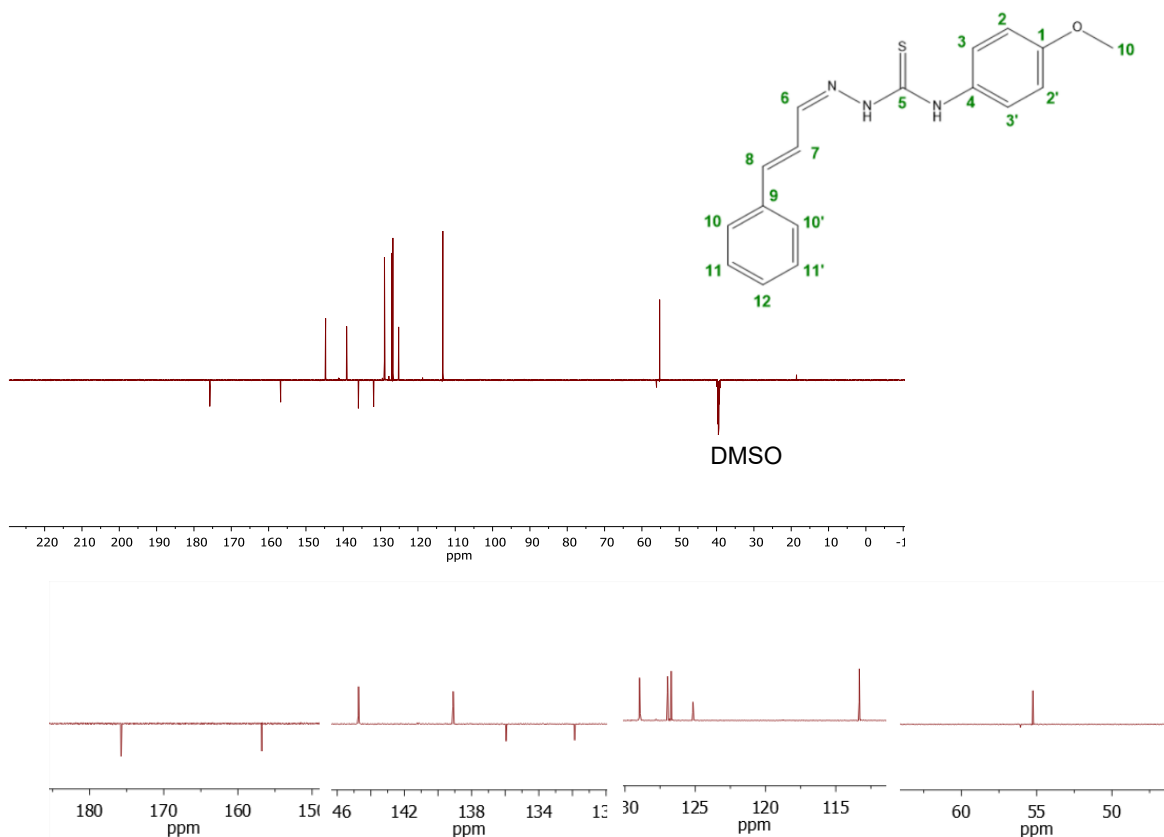
**Fonte:** elaborada pelo próprio autor.

Os sinais referentes à H1 e H1', assim como H2 e H2', pertencem ao anel aromático p-substituído e encontram-se em 6,91 e 7,57 ppm, respectivamente. Tanto H1 e H1' quanto H2 e H2' possuem ambientes magneticamente equivalentes. Os sinais localizados no campo baixo do espectro em 9,79 e 11,72 ppm pertencem aos

hidrogênios da tioamida (H3) e hidrazínico (H4), respectivamente. O sinal H5 em 7,99 ppm refere-se ao hidrogênio imínico, portanto, evidencia a ocorrência da reação de condensação. Em 6,97 e 7,07 ppm são observados os sinais relativos aos prótons H6 e H7, respectivamente. Os picos relacionados ao anel aromático proveniente do cinamaldeído encontram-se em 7,45; 7,40 e 7,33 ppm e foram atribuídos aos hidrogênios *orto* (H8,H8'), *meta* (H9,H9') e *para* (H10), respectivamente. Estes sinais encontrados para OMePh-cTSC são análogos aos encontrados para NO<sub>2</sub>-cTSC, apesar de possuírem uma certa diferença de deslocamento químico. Porém, o ligante OMePh-cTSC possui um sinal a mais em 3,76 ppm relativo aos hidrogênios do grupo metóxi (H11).

A Figura 20 ilustra o espectro RMN <sup>13</sup>C DEPTQ obtido para o ligante OMePh-cTSC em DMSO-*d*<sup>6</sup> e a Tabela 6 apresenta as atribuições para cada sinal.

**Figura 20** - Espectro de RMN <sup>13</sup>C DEPTQ do ligante OMePh-cTSC.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

**Tabela 6** - Atribuições dos sinais de RMN  $^{13}\text{C}$  DEPTQ referentes ao ligante OMePh-cTSC.

Atribuição	$\delta$ (ppm)
C1	156,77
C2, C2'	126,71
C3, C3'	113,33
C4	131,87
C5	175,76
C6	144,73
C7	125,16
C8	139,10
C9	135,95
C10, C10'	126,96
C11, C11'	128,96
C12	128,93
C13	55,25

**Fonte:** elaborada pelo próprio autor.

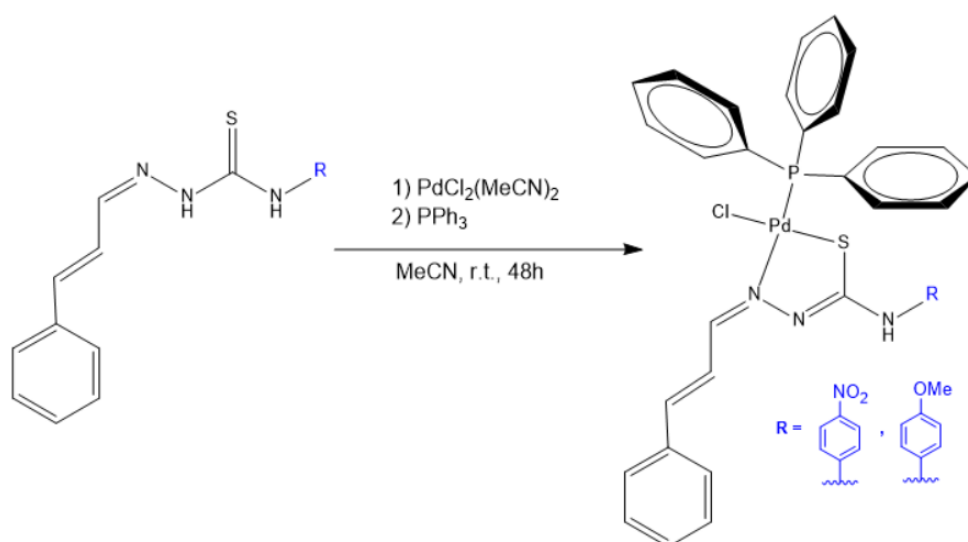
Os sinais encontrados referentes ao anel aromático *para*-substituído foram 156,77 e 131,87 ppm para os carbonos quaternários C1 e C4, respectivamente; para os prótons magneticamente equivalentes, em 126,71 ppm atribuídos para C2 e C2' e em 113,33 ppm para C3 e C3'; e o sinal em 55,25 foi relacionado ao carbono do grupo metóxi. O carbono mais desblindado e, portanto, com maior deslocamento químico foi atribuído à C5 em 175,76 ppm. Relativo aos átomos de carbono provenientes do cinamaldeído, em 144,73 ppm há o sinal do carbono imínico (C6) e em 125,16 e 139,10 ppm, os carbonos da cadeia alifática C7 e C8, respectivamente. Em relação ao anel aromático, o carbono quaternário (C9) está localizado em 135,95 ppm; aqueles magneticamente equivalentes possuem sinais em 126,96 ppm para C10 e C10' e 128,96 ppm para C11 e C11'; e, por fim, o sinal em 128,93 ppm pertence à C12.

## 4.2 COMPOSTOS DE PALÁDIO(II)

### 4.2.1 Química

A reação de complexação do ligante com o centro metálico de Pd(II) é retratada na Figura 21. Nesta reação ocorre a complexação da PPh<sub>3</sub> e do Cl de forma monodentada, e do ligante cTSC de forma bidentada, pelo mecanismo associativo. Este mecanismo ocorre em muitas reações de complexos quadrático planares de metais *d*<sup>8</sup>, como Pd(II), e envolve uma etapa de formação de um intermediário com número de coordenação maior que do complexo original<sup>25</sup>.

**Figura 21** - Reação de complexação para formação dos complexos de fórmula geral [PdCl(R-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)].



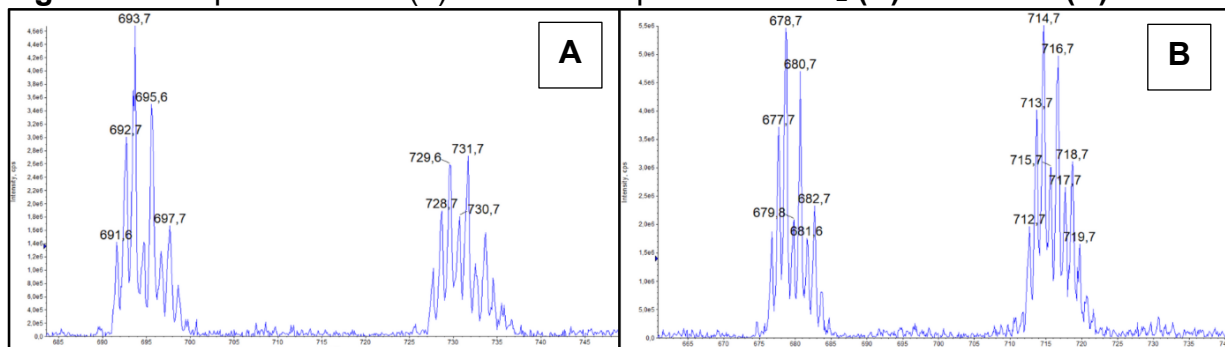
**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta ChemDraw.

## 4.2.2 Caracterização

### 4.2.2.1 Espectrometria de Massas (EM)

Os espectros de IES(+)-MS dos complexos estão apresentados na Figura 22.

**Figura 22** - Espectro de IES(+)-MS dos complexos Pd-NO<sub>2</sub> (A) e Pd-OMe (B).



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta Analyst.

Os respectivos espectros de massa exibem íons moleculares compatíveis com a fórmula molecular proposta para cada composto. Para os complexos Pd-NO<sub>2</sub> e Pd-OMe, os sinais em 729,6 e 714,7 *m/z* referem-se aos íons [PdCl(NO<sub>2</sub>Ph-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)]<sup>+</sup> e [PdCl(OMePh-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)]<sup>+</sup>. Ademais, nota-se a presença dos sinais relativos aos fragmentos [Pd(NO<sub>2</sub>Ph-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)]<sup>+</sup> e [Pd(OMePh-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)]<sup>+</sup> em 693,7 e 678,7 para Pd-NO<sub>2</sub> e Pd-OMe, respectivamente. Segundo os cálculos teóricos realizados no pelo software *ChemDraw*, as razões *m/z* esperadas para os íons moleculares são 730,04 (Pd-NO<sub>2</sub>) e 715,07 (Pd-OMe), valores que estão muito próximos dos obtidos experimentalmente.

### 4.2.2.2 Condutividade molar ( $\Lambda_M$ )

As medidas de condutividade molar em DMSO obtidas para os complexos Pd-NO<sub>2</sub> e Pd-OMe foram 11,65 S.cm<sup>2</sup>.mol<sup>-1</sup> e 20,49 S.cm<sup>2</sup>.mol<sup>-1</sup>, respectivamente (Tabela 7). Segundo Velho<sup>49</sup>, eletrólitos do tipo 1:1 apresentam condutividade molar entre 20 e 62 S.cm<sup>2</sup>.mol<sup>-1</sup> (com média igual à 32,48 S.cm<sup>2</sup>.mol<sup>-1</sup>) e eletrólitos do tipo 2:1 estão entre 54 e 110 S.cm<sup>2</sup>.mol<sup>-1</sup> (com média igual a 68,23 S.cm<sup>2</sup>.mol<sup>-1</sup>). Portanto, conclui-se que o composto Pd-NO<sub>2</sub> é neutro, pois possui condutividade molar menor do que

a faixa para um eletrólito 1:1 e ocorre a desprotonação do hidrogênio hidrazínico do ligante pela água do DMSO, conforme foi observado no espectro de RMN  $^1\text{H}$ . O complexo Pd-OMe provavelmente também é neutro, pois, apesar de sua condutividade molar estar dentro da faixa para um eletrólito 1:1, ela está muito próxima do limite inferior, e seu espectro de RMN  $^1\text{H}$  também mostra a ausência do sinal referente ao hidrogênio hidrazínico, o que indica a desprotonação do mesmo.

**Tabela 7** – Medidas de condutividade molar em DMSO para os complexos.

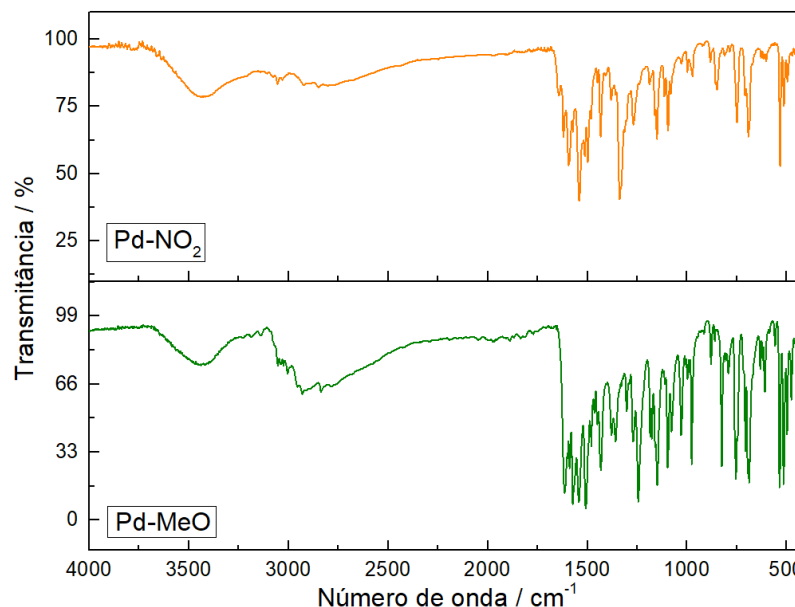
Compostos	Pd-NO <sub>2</sub>	Pd-OMe	Eletrólito 1:1	Eletrólito 2:1
$\Lambda_m$ ( $\mu\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$ )	11,65	20,49	20 - 62	54 - 110

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

#### 4.2.2.3 Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

A Figura 24 mostra os espectros na região do infravermelho obtidos para os complexos, e a Tabela 8 as atribuições feitas para as principais bandas.

**Figura 23** - Espectro na região do infravermelho dos complexos.



Fonte: elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta Origin.

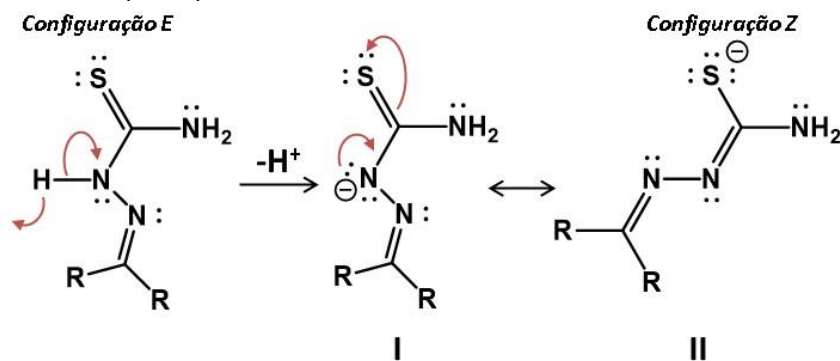
**Tabela 8** – Atribuições para as bandas referentes aos espectros dos ligantes e complexos na região do infravermelho.

Atribuição	Pd-NO <sub>2</sub>	Pd-OMe
	Número de onda / cm <sup>-1</sup>	
vN-H <sub>tioamida</sub>	3437 <i>m</i>	3439 <i>m</i>
vN-H <sub>hidrazínico</sub>	-	-
vC-H <sub>aromático</sub>	3054 <i>m</i>	3053 <i>m</i>
vC-H <sub>sp<sup>2</sup></sub>	2922 <i>m</i>	2930 <i>m</i>
δNH + vCN + vCC <sub>ar</sub>	1619 <i>m</i> , 1594 <i>F</i> , 1541 <i>F</i>	1614 <i>F</i> , 1573 <i>F</i> , 1543 <i>F</i>
vCC <sub>ar</sub> (PPh <sub>3</sub> )	1432 <i>m</i>	1433 <i>m</i>
vNO <sub>2</sub> assimétrico	1498 <i>m</i>	-
vNO <sub>2</sub> simétrico	1313 <i>m</i>	-
vC-O	-	1244 <i>F</i> e 1029 <i>m</i>
βCH (PR <sub>3</sub> )	1188 <i>f</i> , 1162 <i>f</i>	1185 <i>f</i> , 1159 <i>f</i>
vPC <sub>ar</sub> (PR <sub>3</sub> )	1095 <i>m</i>	1098 <i>m</i>
v <sub>anel</sub> (PR <sub>3</sub> )	998 <i>f</i>	998 <i>f</i>
γCH (PR <sub>3</sub> )	750 <i>m</i>	755 <i>F</i>
vC=S	811 <i>f</i>	793 <i>f</i>
γ <sub>anel</sub> (PR <sub>3</sub> )	691 <i>m</i>	688 <i>F</i>
φ <sub>anel</sub>	691 <i>m</i>	688 <i>F</i>
γCH (PR <sub>3</sub> )	533 <i>F</i> , 515 <i>m</i>	536 <i>F</i> , 515 <i>F</i>

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

No estado sólido, as o esqueleto  $>C^1=N^1-N^2H-C^3(=S)N^4H_2$  das TSCs geralmente é quase planar, com o átomo S trans ao N azometino (configuração E). Embora o próton perdido pertença formalmente ao grupo NH hidrazínico, o ânion tiossemicarbazonato é geralmente representado na forma canônica do tiolato (Figura 24, II) e geralmente na configuração Z(50).

**Figura 24** – Estrutura geral de tiossemicarbazonas e estruturas de ressonância do íon tiossemicarbazonato (I e II).



Fonte: elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta ChemDraw.

As TSCs são ligantes versáteis tanto na forma neutra quanto na aniônica. A espectroscopia no IV e RMN fornecem informações valiosas sobre a coordenação das tiossemicarbazonas aniônicas. A desprotonação do NH hidrazínico das tiossemicarbazonas conduz a uma deslocalização ao longo do componente estrutural básico  $>C^1=N^1-N^2H-C^3(=S)N^4H_2$ , resultando em um enfraquecimento da ligação C=S e a redução do caráter de dupla ligação da ligação  $C^1N^1$  <sup>43</sup>. Conseqüentemente, a análise dos deslocamentos das bandas no IV associadas às vibrações envolvendo essas ligações bem como dos sinais de RMN atribuídos a esses grupos de átomos fornece informações importantes sobre a coordenação.

As bandas características dos grupos funcionais presentes nas tiossemicarbazonas ( $>C^1=N^1-N^2H-C^3(=S)N^4HR$ ) são observadas em intervalos espectrais bem específicos. Nas regiões de  $3450-3210\text{ cm}^{-1}$  e  $3180-3150\text{ cm}^{-1}$  são observadas bandas  $\nu(NH)$  intensas atribuídas ao grupo  $-N^4H-$  e hidrogênio hidrazínico  $-N^2H-$ , respectivamente. A coordenação da tiossemicarbazona no modo neutro é evidenciada pela presença da banda correspondente ao  $-N^2H-$ , enquanto a sua ausência sugere a coordenação do ligante na forma desprotonada (aniônico). A coordenação das tiossemicarbazonas também provoca deslocamentos para frequências mais altas ou baixas da banda intensa associada ao modo  $\delta(-N^4H-) + \nu C=N$  na região de  $1635-1470\text{ cm}^{-1}$  para  $1630-1500\text{ cm}^{-1}$  <sup>43</sup>. Observando os espectros no IV obtidos para ambos os complexos, nota-se a coordenação das tiossemicarbazonas no modo aniônico pela ausência da banda  $\nu(-N^2H-)$  característica em  $\sim 3150\text{ cm}^{-1}$  assim como pelos deslocamentos típicos da banda  $\delta(-N^4H-) + \nu C=N$ .

Deslocamentos para frequência mais baixa da banda  $\nu C=S$ , localizada na região de  $850-800\text{ cm}^{-1}$  no ligante, também são observados quando a coordenação das tiossemicarbazonas neutras ocorre via átomo de enxofre. Por outro lado, tiossemicarbazonas S-coordenadas têm como característica o enfraquecimento da ligação CS em função da formação do tiolato ( $C-S^-$ ) (Esquema II – Figura x), acarretando assim a um deslocamento da banda  $\nu(C=S)$  para frequências ainda mais baixas ( $820-790\text{ cm}^{-1}$ )<sup>43,44</sup>. Analisando os espectros dos ligantes e seus respectivos complexos, nota-se que a banda com forte contribuição do modo  $\nu(C=S)$ , observada em  $854$  e  $832\text{ cm}^{-1}$  nos espectros no IV das tiossemicarbazonas  $NO_2Ph-cTSC$  e

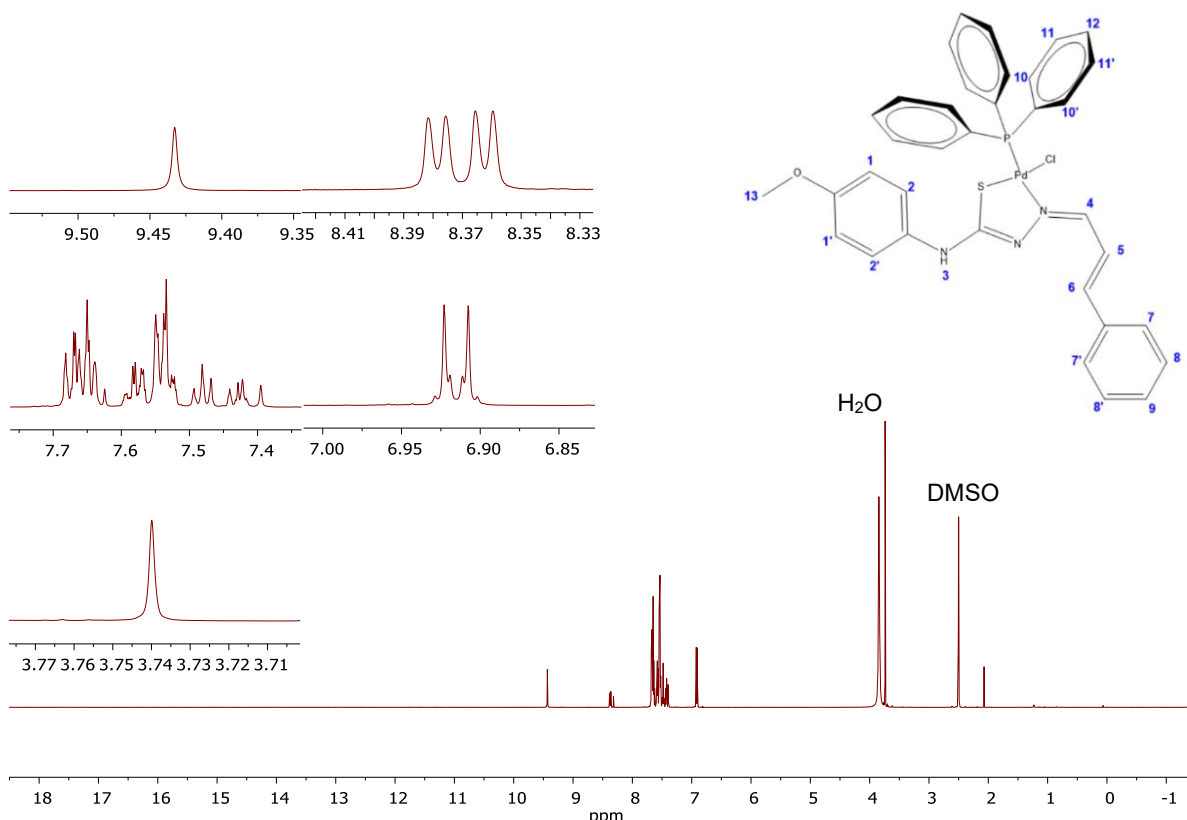
OMePh-cTSC, respectivamente, desloca-se para 811 e 793  $\text{cm}^{-1}$  em seus respectivos complexos. O deslocamento pronunciado da banda  $\nu_{\text{C}=\text{S}}$  para baixa frequência evidencia a ligação do tiolato ao Pd. Esse fato concorda com a teoria de Pearson, o qual prevê que ácidos moles e polarizáveis (Pd) estabelecem ligações covalentes mais estáveis com bases macias e polarizáveis (S).

A coordenação da trifenilfosfina também é evidenciada pelas bandas com forte contribuições dos modos vibracionais  $\nu_{\text{CC}_{\text{ar}}}$  (1436  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu_{\text{P}-\text{C}_{\text{ar}}}$  (1094  $\text{cm}^{-1}$ ) e  $\gamma_{\text{CH}}$  (498  $\text{cm}^{-1}$ )(51). Nos espectros no IV dos complexos, duas bandas  $\gamma_{\text{CH}}$  são observadas em  $\sim 533$  e  $515 \text{ cm}^{-1}$ , sugerindo assim a coordenação da  $\text{PPh}_3$ .

As bandas relativas à ligações metal-ligante, como Pd-P ou Pd-S, possuem um número de onda menor que  $400 \text{ cm}^{-1}$ , logo, não foi possível detectá-las devido a uma limitação instrumental <sup>52</sup>.

#### **4.2.2.4 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)**

O modo de coordenação da tiossemicarbazona induz mudanças significativas na posição dos sinais de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos núcleos presentes no esqueleto  $>\text{C}^1=\text{N}^1-\text{N}^2\text{H}-\text{C}^3(=\text{S})\text{N}^4\text{H}_2$ . A coordenação *N,S*-quelante neutra é evidenciada pelo deslocamento dos sinais de  $^1\text{H}$  dos átomos  $-\text{N}^2\text{H}-$  e  $-\text{N}^4\text{H}_2$ . De acordo com Lobana *et. al.* <sup>43</sup>, o hidrogênio hidrazínico  $-\text{N}^2\text{H}-$  das tiossemicarbazonas livres absorve na região de 8,74–11,57 ppm, dependendo do tipo de substituintes conectado ao  $\text{C}^1$ . Dessa forma, a coordenação da tiossemicarbazona no modo aniônico é diagnosticado pela ausência do sinal  $-\text{N}^2\text{H}-$ . O espectro de RMN- $^1\text{H}$  do complexo Pd-OMe está ilustrado na Figura 16 e as atribuições dos deslocamentos químicos estão contemplados na Tabela 5.

**Figura 25** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do complexo Pd-OMe.

Fonte: elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

**Tabela 9** - Atribuições dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  referentes ao complexo Pd-OMe.

Atribuição	$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Hidrogênios equivalentes
H1, H1'	6,92	<i>d</i>	9,2	2
H3	9,43	<i>s</i>	-	1
H4	8,37	<i>dd</i>	9,6 / 3,6	1
H5	7,45 - 7,39	<i>m</i>	-	2
H6				
H8, H8'	7,48	<i>t</i>	7,5	2
H13	3,74	<i>s</i>	-	3
H <sub>Ar</sub>	7,56 - 7,52	<i>m</i>	-	8
	7,62 - 7,56	<i>m</i>	-	3
	7,69 - 7,62	<i>m</i>	-	9

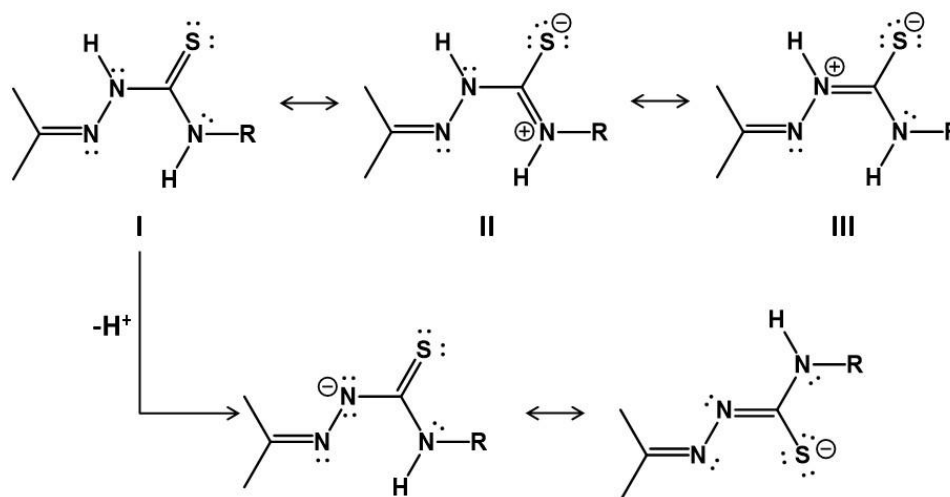
H<sub>Ar</sub>: hidrogênios de anéis aromáticos

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

O espectro de  $^1\text{H}$  RMN do complexo Pd-OMe mostra um único conjunto de sinais, indicando a presença de uma única espécie em solução. A integração dos sinais concorda com a estequiometria proposta de 1 OMePh-cTSC : 1 PPh<sub>3</sub>. O desaparecimento do sinal associado ao hidrogênio hidrazínico em 11,72 ppm indica a

coordenação da tiossemicarbazona OMePh-cTSC na forma aniônica. Os sinais do ligante OMePh-cTSC, em geral, apresentam sofreram deslocamentos após sua complexação. Observou-se um deslocamento de 7,99 (ligante) para 8,37 ppm (complexo) do sinal atribuído ao hidrogênio imínico (H-C=N), indicando a coordenação do nitrogênio da imina ao centro metálico. Este sinal encontra-se na forma de um duplo dubleto pois se acopla a  $^3J$  com o H5 (9,6 Hz) e a  $^4J$  com H6 (3,2 Hz). O sinal do hidrogênio -N<sup>3</sup>H- sofreu um deslocamento para região mais blindada, de 9,79 (ligante) para 9,43 ppm (complexo). A deslocamento para região mais blindada é esperada para a coordenação do tiossemicarbazonato. A tiossemicarbazona neutra pode ser representada por três estruturas canônicas (I, II e III, Figura 26), onde é possível observar a deslocalização da nuvem  $\pi$  sobre as duas ligações CN. Após a desprotonação do -NH- hidrazínico, ocorre a redução do caráter de dupla da ligação C=N-H<sup>3</sup>-R, deslocando o sinal do H3 para região mais protegida. Os multipletos na região entre 7,5-7,9 ppm estão associados aos hidrogênios aromáticos da trifenilfosfina e dos anéis benzênicos da tiossemicarbazona, dificultando a atribuição inequívoca dos sinais.

**Figura 26** - Estruturas de ressonância da tiossemicarbazona (I, II e III).



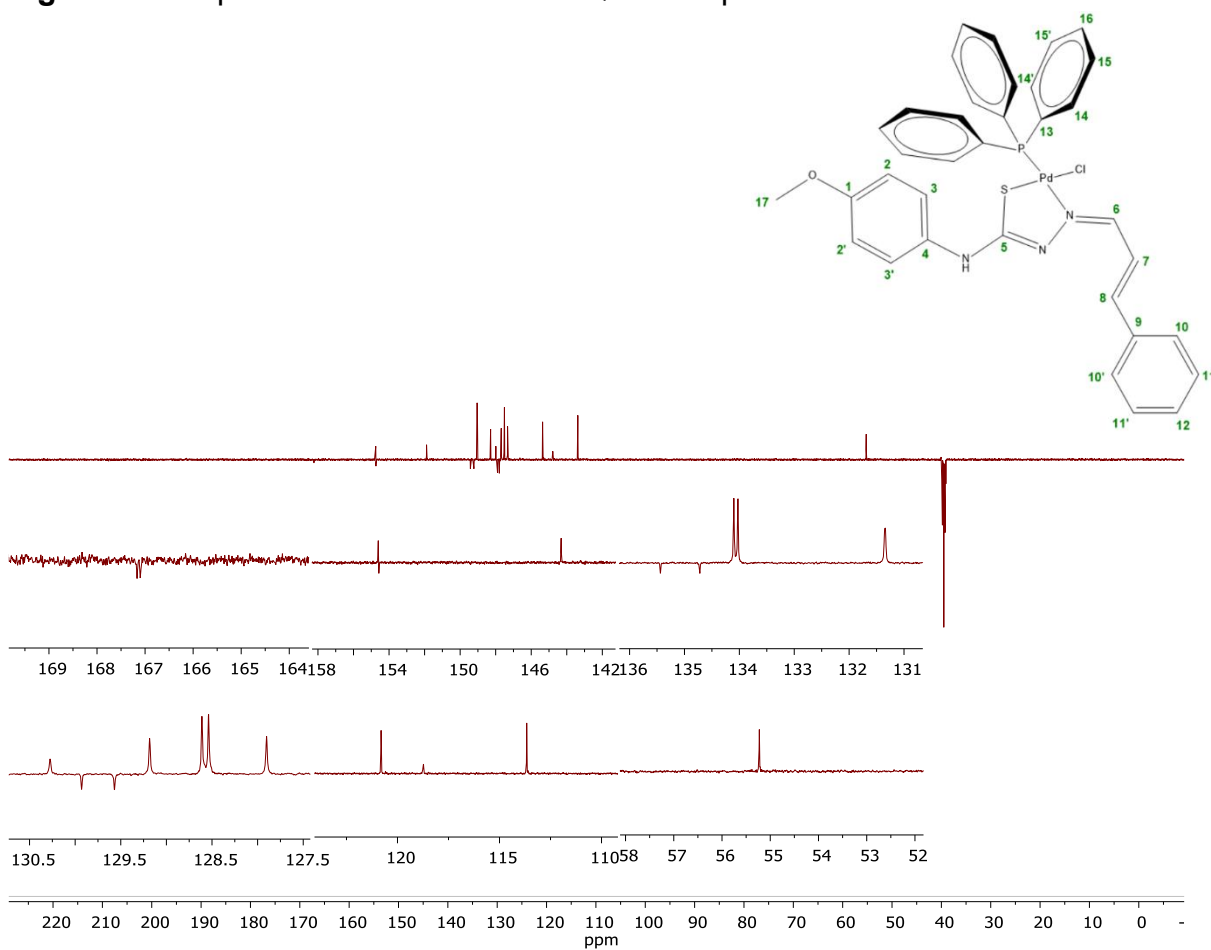
**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta ChemDraw.

Os deslocamentos dos sinais de  $^{13}\text{C}$  referentes aos carbonos tionílico C=S (177-178 ppm) e imínico C=N (132–163 ppm) das tiossemicarbazonas auxiliam na proposição dos seus modos de coordenação<sup>43</sup>. A coordenação N,S-quelante é evidenciada pelo deslocamento do sinal associado ao C=S para regiões blindadas

(168-182 ppm) e está relacionado a diminuição da ordem de ligação da ligação C=S após a coordenação<sup>43</sup>. Já o sinal do carbono imínico tende a deslocar-se para regiões desblindadas (142–172 ppm), uma vez que o deslocamento da densidade eletrônica do nitrogênio imínico para o metal resulta em uma desproteção do grupo imínico.

O espectro de RMN de DEPTQ-<sup>13</sup>C do complexo Pd-OMe está ilustrado na Figura 27 e a atribuição dos sinais está apresentada na Tabela 10.

**Figura 27** - Espectro de RMN <sup>13</sup>C DEPTQ do complexo Pd-OMe.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

**Tabela 10** - Atribuições dos sinais de RMN  $^{13}\text{C}$  DEPTQ referentes ao complexo Pd-OMe.

Atribuição	$\delta$ (ppm)
C1	154,57
C2, C2'	113,67
C3, C3'	121,08
C4	135,44
C5	167,14 ( <i>d</i> ; <i>J</i> = 10,1 Hz)
C6	154,61
C7	130,25
C8	127,99
C9	134,72
C10, C10'	144,54
C11, C11'	129,37
C12	118,74
C13	129,75 ( <i>d</i> ; <i>J</i> = 54,3 Hz)
C14, C14'	128,56 ( <i>d</i> ; <i>J</i> = 11,0 Hz)
C15, C15'	134,54 ( <i>d</i> ; <i>J</i> = 11,1 Hz)
C16	131,48 ( <i>d</i> ; <i>J</i> = 2,2 Hz)
C17	55,14

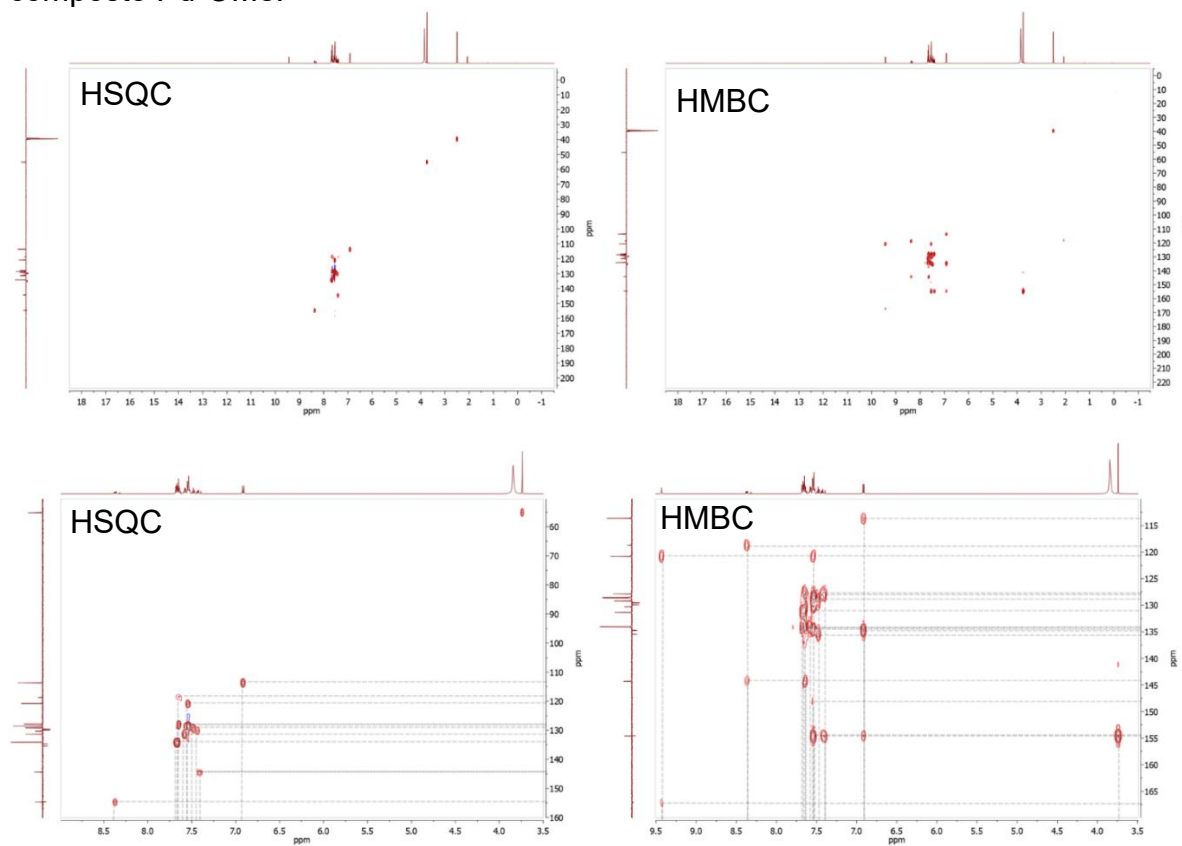
Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Observa-se um deslocamento dos sinais referentes ao carbono C=S (C5) de 175,76 para 167,14 ppm e ao carbono imínico (C6) de 144,73 para 154,61 ppm, evidenciando assim a coordenação da tiossemicarbazona aniônica pelo átomo de enxofre e pelo nitrogênio imínico<sup>53</sup>. Ademais, o acoplamento de C5 com o fósforo ( $^3J = 10,1$  Hz) também é um forte indicativo da ligação estabelecida entre os ligantes fosfínico e *N,S*-doador com mesmo centro metálico de paládio(II). Os demais sinais de  $^{13}\text{C}$  do ligante e da  $\text{PPh}_3$  foram atribuídos e estão compilados na Tabela 10.

A elucidação estrutural pelos experimentos de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram auxiliadas utilizando os experimentos bidimensionais HSQC e HMBC que revelam as correlações entre hidrogênios e carbonos diretamente ligados e com mais uma ligação de distância, respectivamente.

Os espectros são apresentados pela Figuras 28, assim como a tabela de correlação entre hidrogênios e carbonos do composto Pd-OMe (Tabela 11).

**Figura 28** - Espectros bidimensionais de RMN  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC e HMBC referentes ao composto Pd-OMe.



Fonte: elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

**Tabela 11** - Atribuições dos sinais de RMN  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC e HMBC referentes ao complexo Pd-OMe.

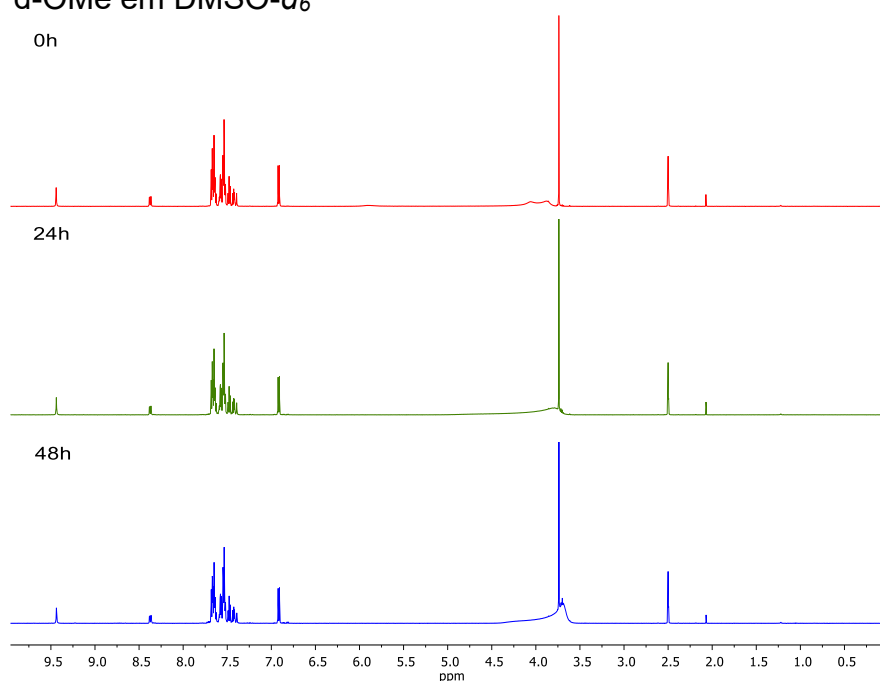
Atribuição	HSQC	HMBC
	$^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$	$^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$
H1, H1'	C2	C1, C2, C4
H2, H2'	C3	C4
H3	-	C3, C5
H4	C6	-
H5	C7	C6, C8
H6	C8	C7, C10
H7	C10	C9
H8, H8'	C11	-
H9, H9'	C12	-
H10	C14	-
H11	C15	-
H12	C16	-
H13	C17	C1

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Certas correlações entre hidrogênios e carbonos não foram possíveis de serem atribuídas, pois alguns sinais de hidrogênios, principalmente aqueles pertencentes a anéis aromáticos, são de múltipletos, logo, seus deslocamentos químicos não puderam ser determinados de forma precisa e isso dificulta a análise dos experimentos bidimensionais. Porém, ressalta-se a interação dos hidrogênios H1, H2 e H13 com os carbonos quaternários C1 e C4, que caracterizam a presença do anel *para* substituído; a interação de H3 com o carbono do grupo tioamida (C5) e o acoplamento entre o hidrogênio da parte olefínica H5 com os carbonos imínico (C6) e o carbono adjacente (C8), indicando a porção do cinamaldeído.

Utilizando-se dos experimentos de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{31}\text{P}$ , foram obtidos os espectros da mesma amostra do complexo Pd-OMe em solução de DMSO- $d_6$  após 0h, 24h e 48h. O intuito desta análise é saber se o composto sofre alguma transformação em solução nesse período, pois é o mesmo intervalo de tempo em que o mesmo será submetido aos ensaios de viabilidade celular e de interação com guanosina. A Figura 29 mostra o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do complexo Pd-OMe registrado em 0 h, 24h e 48h.

**Figura 29** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o composto Pd-OMe em DMSO- $d_6$

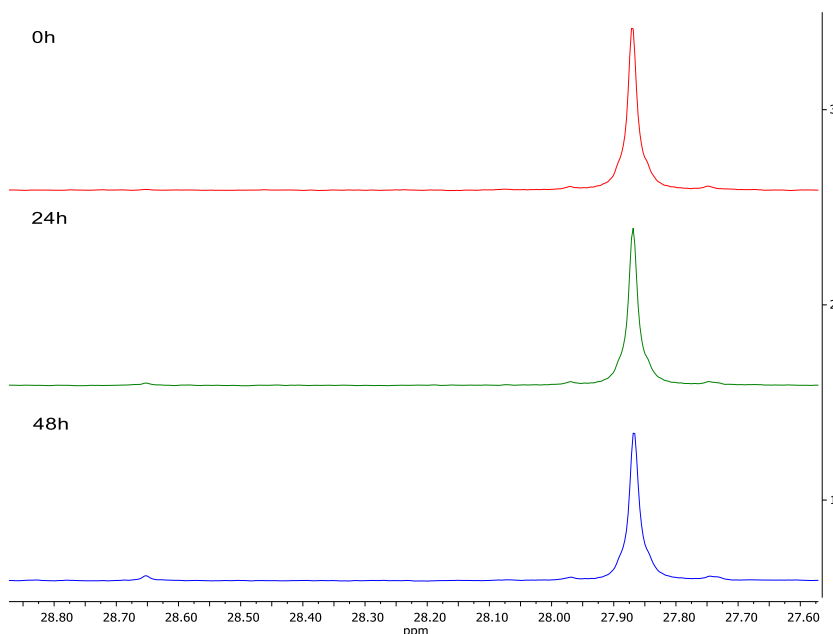


**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

Nota-se que não foram identificadas modificações do perfil ou deslocamentos significativos dos sinais associados ao composto. O surgimento ou desaparecimento

de sinais nos espectros também não foi evidenciado, sugerindo assim que não houve formação de novas espécies em solução bem como dissociação de ligante(s).

**Figura 30** - Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o composto Pd-OMe em  $\text{DMSO-}d_6$

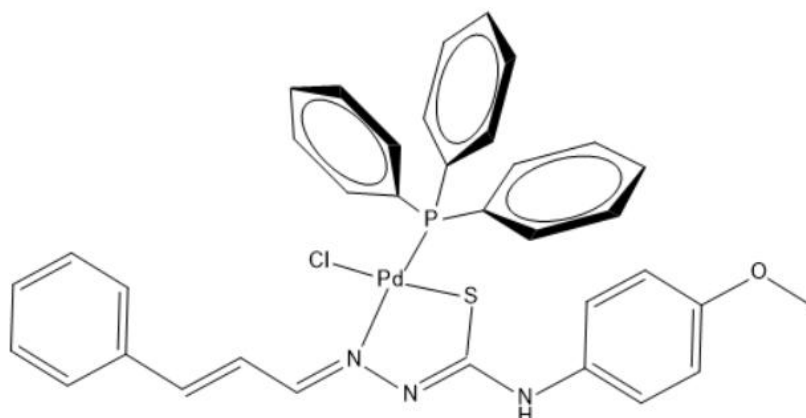


**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

Os espectros obtidos de RMN  $^{31}\text{P}$  mostram a presença de um único singlete em 27,87 ppm, confirma a coordenação da  $\text{PPh}_3$ , uma vez que a trifenilfosfina livre absorve em -7,8 ppm. O sinal de  $^{31}\text{P}$  ocorre em um intervalo típico de complexos contendo P trans ao N imínico de tiossemicarbazonatos<sup>54</sup>. Ademais, os espectros indicam a presença de uma única espécie em solução. Após 24 h, é possível notar o aparecimento de um pequeno sinal em 28,65 ppm possivelmente associado a um produto de hidrólise/solvólise do complexo em solução.

Segundo os resultados obtidos a partir das espectroscopias no IV e de RMN, em concordância com os resultados de espectrometria de massas e condutividade molar, sugere-se a seguinte estrutura para o composto Pd-OMe (Figura 31).

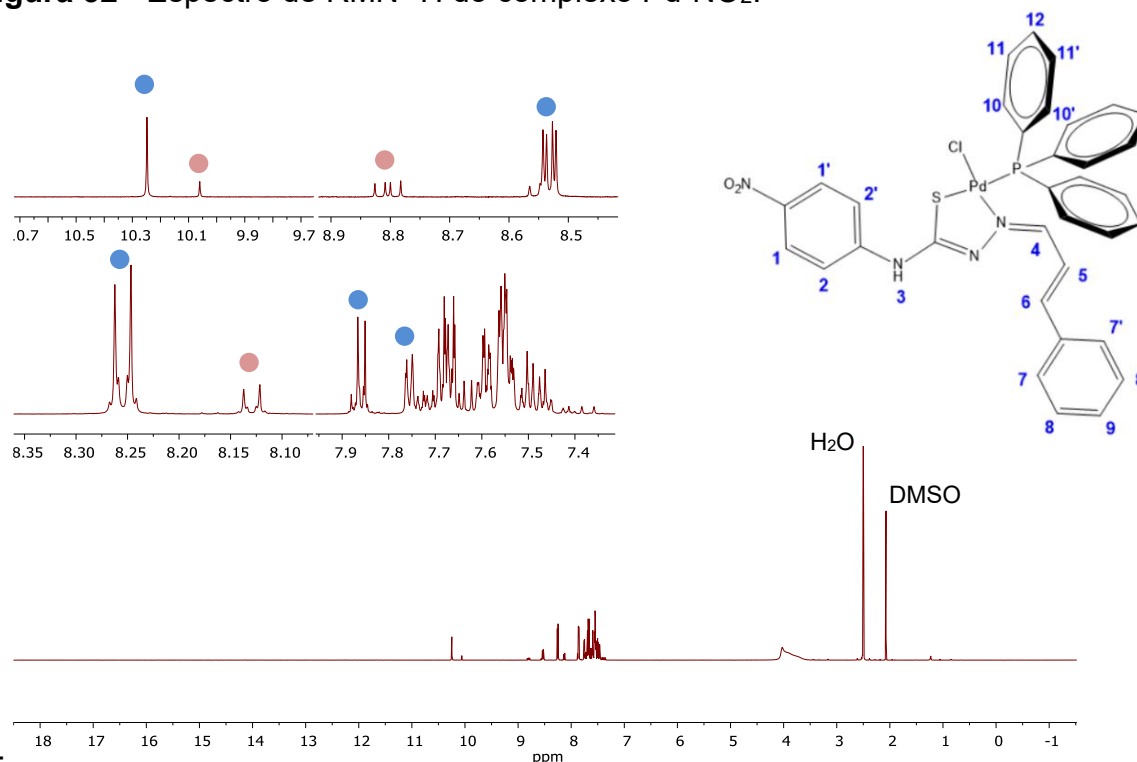
**Figura 31** - Estrutura proposta para o composto Pd-OMe.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta ChemDraw.

Espera-se um ambiente quadrado planar ao redor do átomo de paládio, com seus sítios de coordenação ocupados por um átomo de cloro, um átomo de fósforo (PPh<sub>3</sub>). Os demais sítios de coordenação são ocupados pelo átomo de nitrogênio e enxofre do tiossemicarbazonato quelante. A configuração menos provável deve ser aquela em que o fósforo se encontra trans ao átomo de enxofre. Levando em consideração os aspectos eletrônicos, ambos os átomos doadores possuem características π-aceitadoras e a disposição trans desses ligantes resultaria em uma competição pelos orbitais d do paládio. A fosfina forma ligações π mais fortes com o paládio(II) e assim, monopoliza os orbitais d do metal, reduzindo a estabilidade da ligação π fraca Pd-S. De fato, resultados provenientes da determinação estrutural via difração de raios X de monocristal de complexos análogos revelou que essa configuração é, de fato, adotada.

Os experimentos de RMN também foram realizados para o complexo Pd-NO<sub>2</sub>. Diferentemente do complexo antecessor, o espectro de <sup>1</sup>H do composto Pd-NO<sub>2</sub> (Figura 32) observa-se claramente a presença de dois conjuntos de sinais, caracterizando a existência de duas espécies em solução. Usando a integração do sinal do H3 como referência, a proporção das espécies em solução é de 1:0,2 (ou 10:2). Os sinais da espécie majoritária estão representados por círculos azuis enquanto os sinais da minoritária está representada por círculos vermelhos. Os sinais da espécie majoritária foram atribuídos e encontram-se na Tabela 32.

**Figura 32** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do complexo Pd-NO $_2$ .

**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

**Tabela 12** - Atribuições dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  referentes ao complexo Pd-NO $_2$ .

Atribuição	$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Hidrogênios equivalentes
H1, H1'	8,26	<i>d</i>	9,4	2
H2, H2'	7,86	<i>d</i>	9,4	2
H3	10,25	<i>s</i>	-	1
H4	8,53	<i>dd</i>	9,4 / 3,6	1
H7, H7'	7,78	<i>d</i>	7,1	2
H <sub>ar</sub> + H5 + H6	7,74 – 7,35	<i>m</i>	-	25

H<sub>ar</sub>: hidrogênios de anéis aromáticos

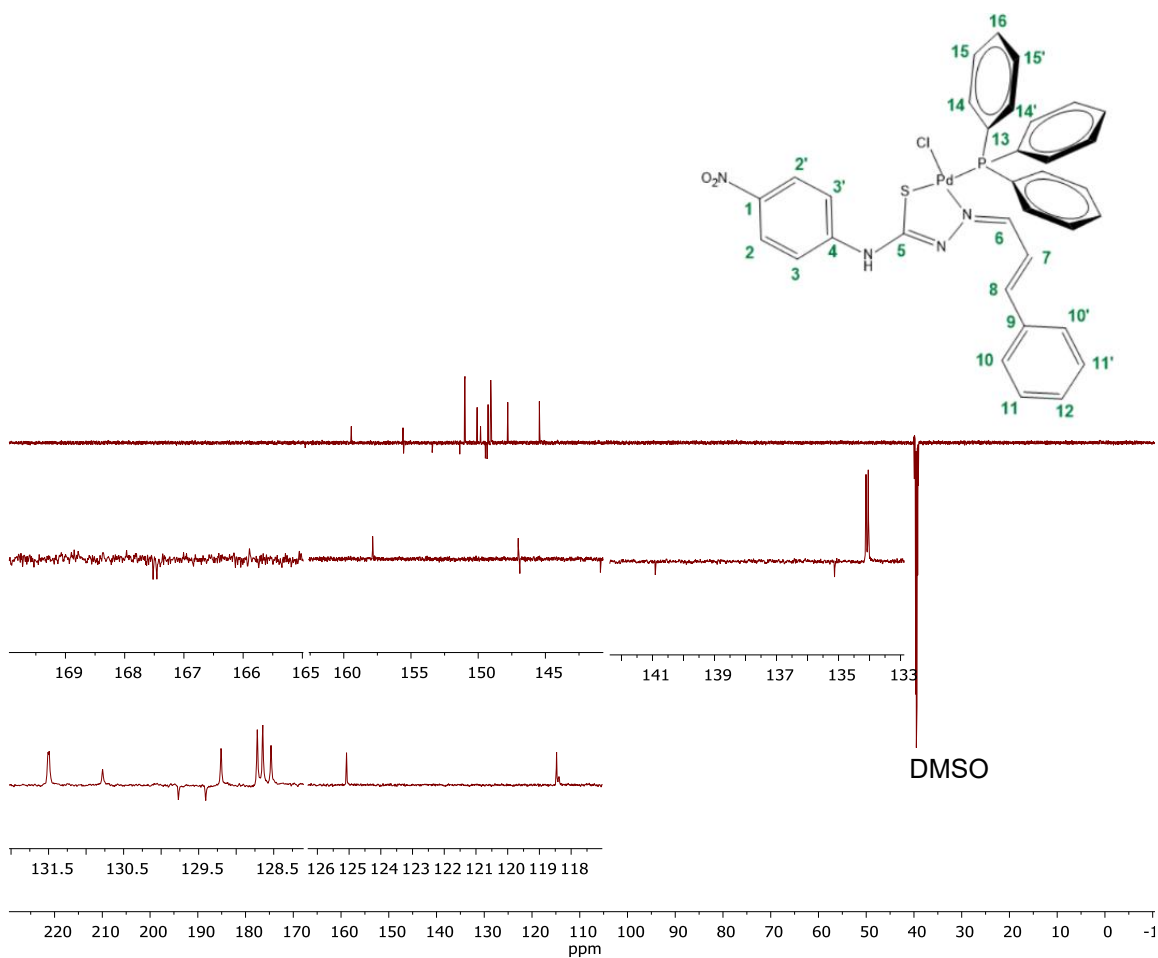
**Fonte:** elaborada pelo próprio autor.

O perfil dos dois conjuntos de sinais é muito parecido, o que sugere que ambas as espécies compartilham de uma estrutura muito parecida. É importante salientar que não se trata do ligante livre, descartando assim a dissociação do complexo em solução. Nota-se que ambas as espécies não possuem o sinal do hidrogênio hidrazínico, o que sugere que o NO $_2$ Ph-cTSC atua como um ligante aniônico em ambos os casos. O hidrogênio imínico (H4) da espécie majoritária sofreu um deslocamento de 8,05 para 8,53 ppm, ou seja, é uma evidência da coordenação do

nitrogênio do grupo imina ao paládio(II). No panorama geral, a complexação do ligante causou uma variação de deslocamento químico de todos os sinais atribuídos para NO<sub>2</sub>Ph-cTSC previamente.

O experimento de RMN <sup>13</sup>C DEPTQ para o composto Pd-NO<sub>2</sub> em DMSO-*d*<sup>6</sup> também foi obtido (Figura 33) e a Tabela 13 contempla as atribuições dos sinais para a espécie majoritária.

**Figura 33** - Espectro de RMN <sup>13</sup>C DEPTQ do complexo Pd-NO<sub>2</sub>.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

**Tabela 13** - Atribuições dos sinais de RMN  $^{13}\text{C}$  DEPTQ referentes ao complexo Pd-NO<sub>2</sub>.

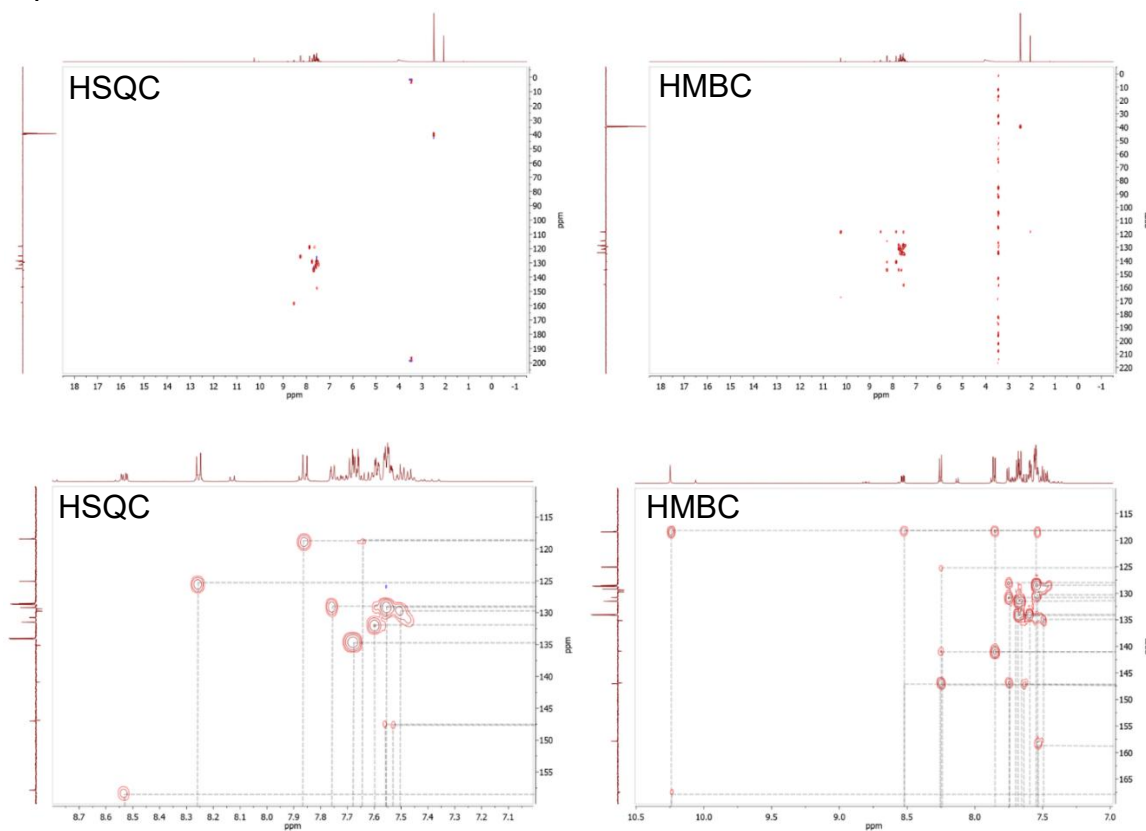
Atribuição	$\delta$ (ppm)
C1	146,90
C2, C2'	125,08
C3, C3'	118,46
C4	140,91
C5	167,48 ( $J = 9,8$ Hz)
C6	157,85
C7	131,49
C8	130,78
C9	135,13
C10, C10'	129,20
C11, C11'	128,65
C12	128,54
C13	129,59 ( $J = 54,8$ Hz)
C14, C14'	128,72
C15, C15'	134,11
C16	134,04

**Fonte:** elaborada pelo próprio autor.

A análise do espectro mostra que houve o deslocamento do sinal referente ao carbono da tioamida (C5) de 175,32 a 167,48 ppm, do carbono imínico (C6) de 146,59 a 157,85 ppm, evidenciando assim a coordenação *N,S*-quelante aniônica da tiossemicarbazona. Os demais sinais de  $^{13}\text{C}$  do ligante e da PPh<sub>3</sub> foram atribuídos e estão compilados na Tabela 13.

A elucidação estrutural pelos experimentos de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram auxiliadas utilizando os experimentos bidimensionais HSQC e HMBC que revelam as correlações entre hidrogênios e carbonos diretamente ligados e com mais uma ligação de distância, respectivamente. Os espectros são apresentados pelas Figuras 34, assim como a tabela de correlação entre hidrogênios e carbonos do composto Pd-NO<sub>2</sub> (Tabela 14).

**Figura 34** - Espectros bidimensionais de RMN  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC e HMBC referentes ao composto Pd-NO<sub>2</sub>.



Fonte: elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

**Tabela 14** - Atribuições dos sinais de RMN  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC e HMBC referentes aos complexos Pd-NO<sub>2</sub>.

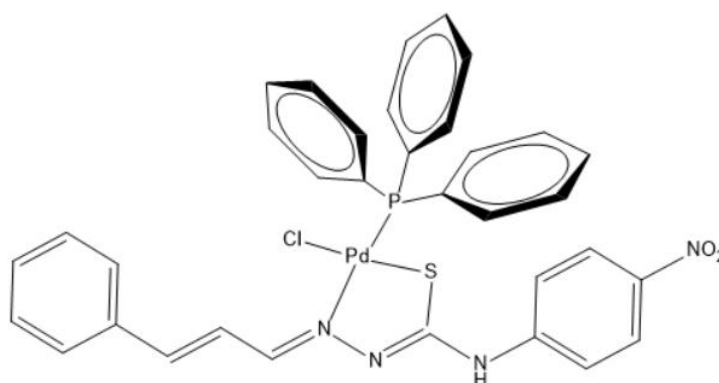
Atribuição	HSQC	HMBC
	$^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$	$^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$
H1, H1'	C2	C1, C2, C4
H2, H2'	C3	C4
H3	-	C3, C5
H4	C6	-
H5	C7	C6, C8, C9
H6	C8	C9
H7	C10	C8, C11
H8, H8'	C11	-
H9, H9'	C12	-
H10	C14	-
H11	C15	-
H12	C16	-

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Analogamente às informações obtidas pelos espectros bidimensionais do complexo Pd-OMe, para Pd-NO<sub>2</sub>, há uma correlação entre carbonos quaternários do anel aromático *para* substituídos (C1 e C4) e os hidrogênios presentes neste anel (H1 e H2). O hidrogênio olefínico H5 também interage com C6 (referente ao grupo imina) e C8 (referente ao carbono olefínico adjacente), logo, indica a presença do grupo cinamoil.

De acordo com os resultados obtidos a partir das espectroscopias no IV e de RMN, em concordância com os resultados de espectrometria de massas e condutividade molar, sugere-se a seguinte estrutura para o composto Pd-NO<sub>2</sub> (Figura 35). A proposta estrutural é similar ao sugerido ao composto [PdCl(OMePh-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)].

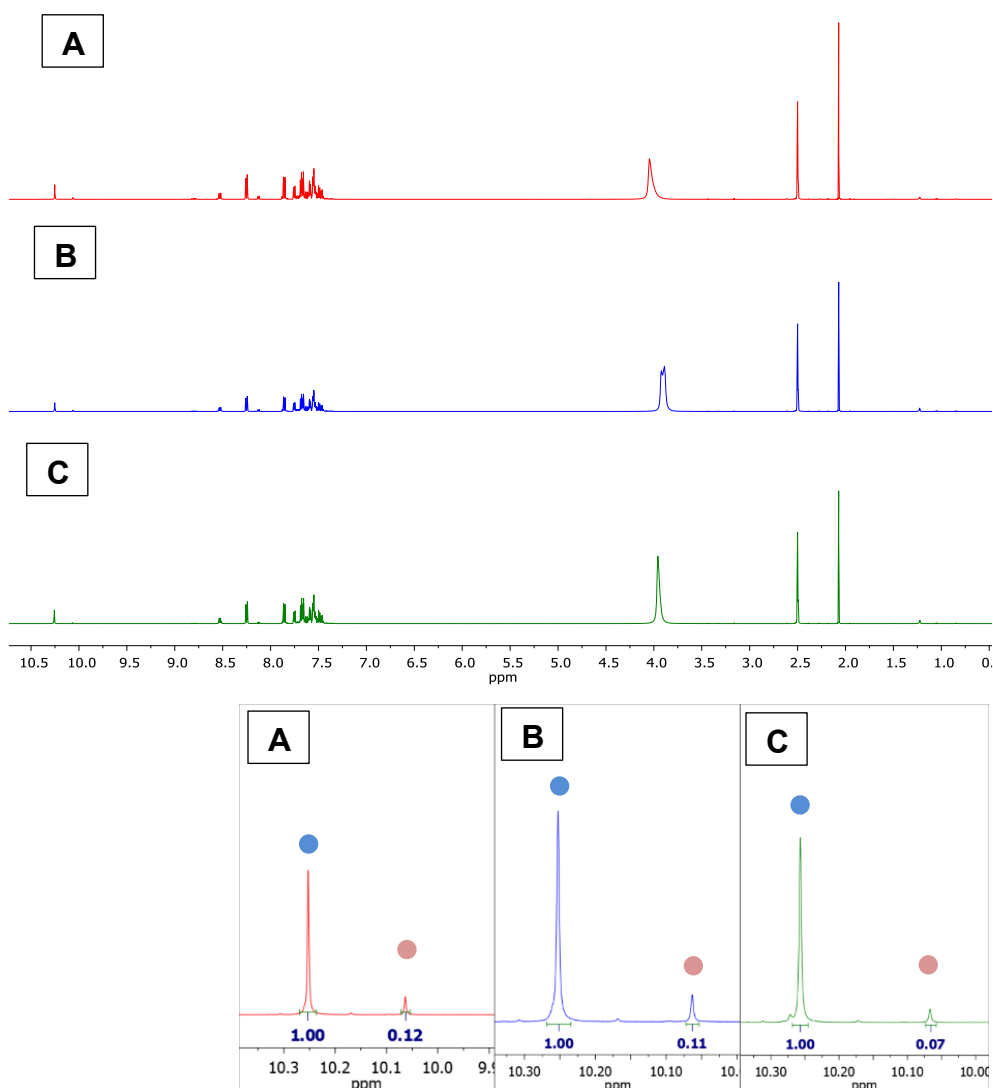
**Figura 35** - Estrutura proposta para o composto Pd-NO<sub>2</sub>.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta ChemDraw.

Objetivando investigar o comportamento do complexo Pd-NO<sub>2</sub> em solução, realizou-se um experimento de RMN <sup>1</sup>H em diferentes condições para compreender o comportamento do complexo em solução de DMSO-*d*<sub>6</sub> contendo diferentes concentrações de cloreto na proporção de 1:1, 1:3 e 1:10 em relação à Pd-NO<sub>2</sub> (Figura 36).

**Figura 36** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do complexo Pd-NO<sub>2</sub> com NaCl nas proporções (A) 1:1, (B) 1:3 e (C) 1:10.

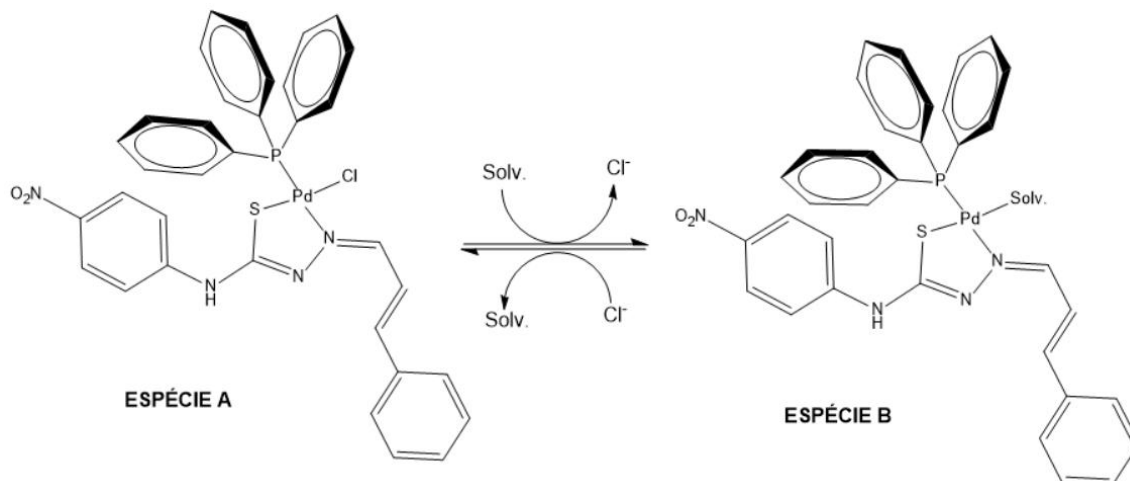


Fonte: elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

A partir dos dados obtidos, verificou-se que não há mudança significativa no perfil do espectro assim como nenhum deslocamento expressivo dos sinais. Porém foi possível notar que houve uma diferença de proporção da integral entre os picos das espécies A e B com o aumento da concentração de Cl<sup>-</sup>. Foi usado como referência a integração do sinal H3 das espécies A e B, e normalizado para 1 para a espécie majoritária. Observa-se que a quantidade da espécie B diminuiu a medida a concentração de cloreto aumenta na solução de DMSO-*d*<sub>6</sub>. Portanto, sugere-se que exista um equilíbrio químico em solução (Figura 37) e que a espécie A seja aquela em maior proporção, ou seja, o complexo Pd-NO<sub>2</sub> contendo o ligante clorido, e a espécie B seja fruto da solvólise do composto, em que uma molécula de solvente, podendo

ser DMSO- $d^6$  ou H<sub>2</sub>O presente no solvente deuterado, está coordenada ao centro metálico no lugar do cloro.

**Figura 37** - Equilíbrio sugerido para o complexo Pd-NO<sub>2</sub> em solução de DMSO- $d^6$ .

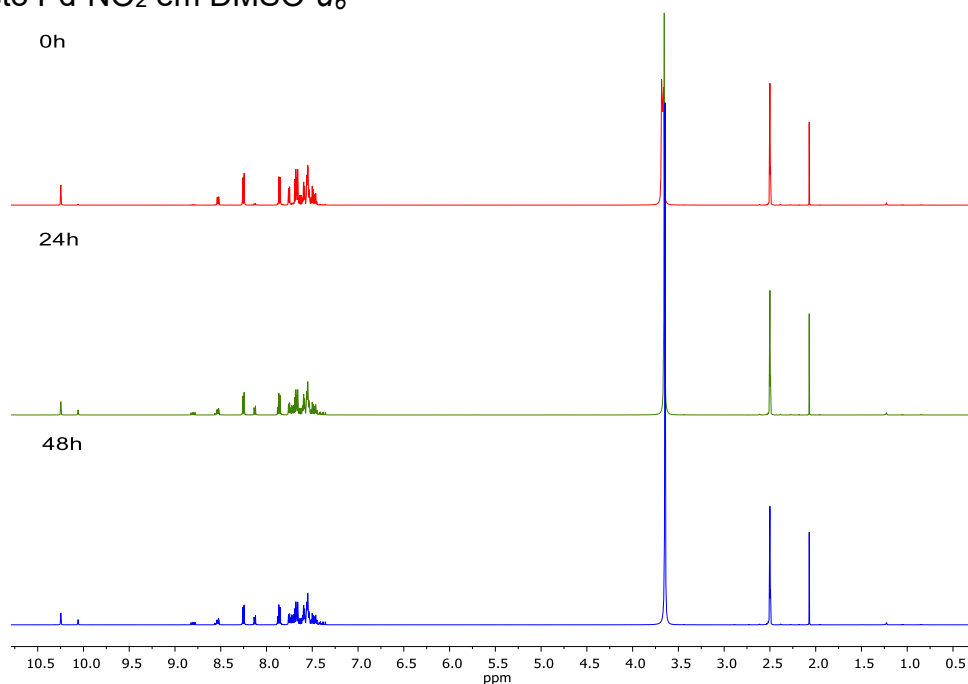


**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta ChemDraw.

Com aumento da concentração de Cl<sup>-</sup>, o equilíbrio desloca-se no sentido da formação da espécie não hidrolisada, diminuindo assim a concentração da espécie B.

Utilizando-se dos experimentos de RMN <sup>1</sup>H e <sup>31</sup>P, foram obtidos os espectros da mesma amostra do complexo Pd-NO<sub>2</sub> em solução de DMSO- $d_6$  após 0h, 24h e 48h. A Figura 38 mostra o espectro de RMN <sup>1</sup>H do complexo Pd-NO<sub>2</sub> registrado em 0 h, 24h e 48 h.

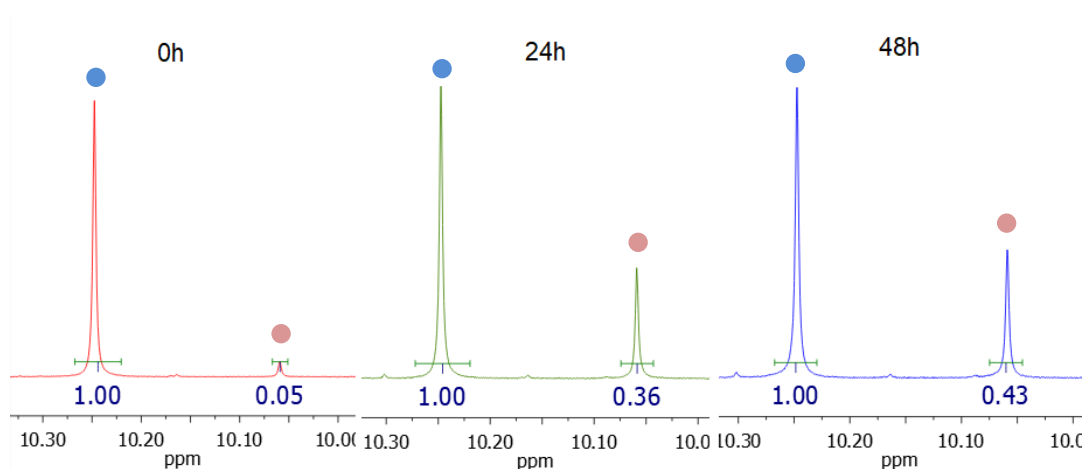
**Figura 38** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o composto Pd-NO<sub>2</sub> em DMSO-*d*<sub>6</sub>



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

Observa-se que não houve modificações do perfil ou deslocamentos significativos dos sinais associados ao composto. Ao utilizar, novamente, o singlete que representa o hidrogênio -N<sup>3</sup>H- como referência, normalizando sua integral para 1, foi possível comparar a proporção de cada espécie em solução (Figura 39) em função do tempo, onde o complexo majoritário é representado pelo ponto azul enquanto o solvato-complexo é indicado pelo ponto vermelho.

**Figura 39** - Expansão do Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (10,4 – 10,0 ppm) coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o composto Pd-NO<sub>2</sub> em DMSO-*d*<sub>6</sub>

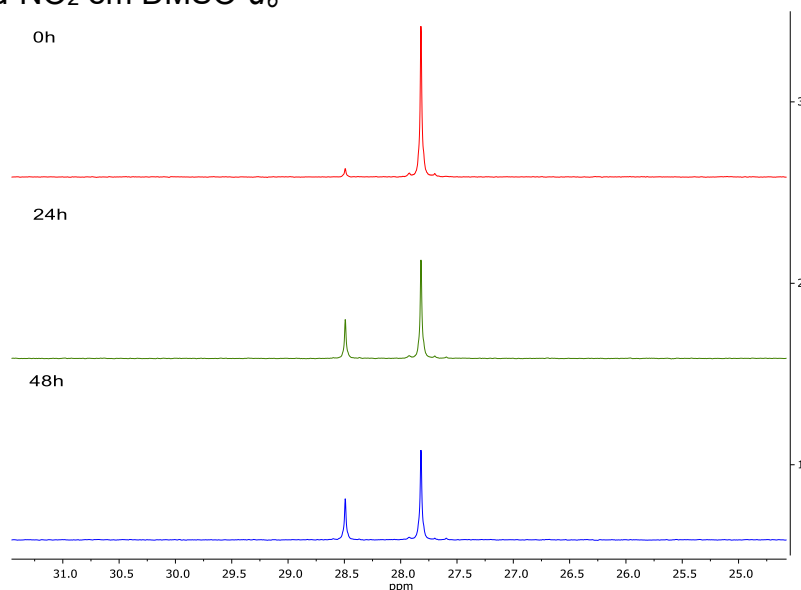


**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

Com o passar do tempo, observa-se o aumento da intensidade do sinal em 28,49 ppm (solvente complexo), indicando assim que o sistema ainda não atingiu o equilíbrio desde o tempo inicial, pois a substituição do cloreto pelo solvente continuou ocorrendo no período das medidas. É importante salientar que não houve formação de novas espécies em solução bem como dissociação de ligante(s) durante o registro dos espectros.

A Figura 40 mostra o espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  do complexo Pd-NO<sub>2</sub> registrado em 0 h, 24h e 48 h.

**Figura 40** – Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o composto  $\text{Pd-NO}_2$  em  $\text{DMSO-}d_6$

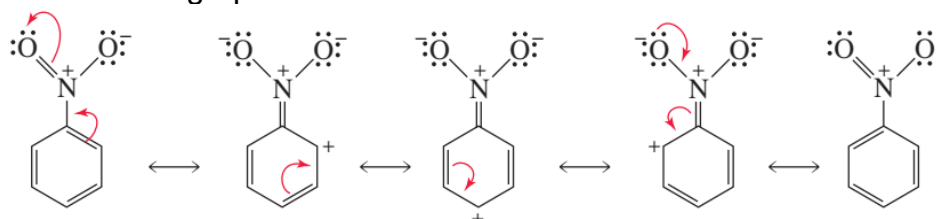


**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

Os espectros obtidos de RMN  $^{31}\text{P}$  mostram a presença de dois sinais em 27,82 ppm (espécie majoritária – clorido complexo) e outro sinal em 28,49 ppm, referente a espécie minoritária (solvente complexo). Esses resultados confirmam a coordenação da  $\text{PPh}_3$  em ambas as espécies, uma vez que a trifenilfosfina livre absorve em -7,8 ppm. O sinal de  $^{31}\text{P}$  ocorre em um intervalo típico de complexos contendo P trans ao N imínico de tiossemicarbazonatos<sup>54</sup>, corroborando mais uma vez a proposta de que se trata de espécies estruturalmente similares. Com o passar do tempo, observa-se o aumento da intensidade do sinal em 28,49 ppm atribuído ao solvente complexo, indicando assim que a substituição do cloreto pelo solvente continuou se processando no período da obtenção das medidas.

A substituição do cloreto pelo solvente ocorre para ambos os complexos em solução de  $\text{DMSO-}d_6$ , porém a uma cinética bem diferente, indicando que os substituintes da posição *para* do anel benzênico do N(4) da tioamida devem exercer efeitos eletrônicos importantes neste comportamento. O grupo  $-\text{NO}_2$  é um retirador de elétrons por ressonância e retira elétrons também indutivamente porque o átomo ligado ao anel benzênico tem uma carga positiva total ou parcial e, portanto, é mais eletronegativo do que um hidrogênio<sup>55</sup>.

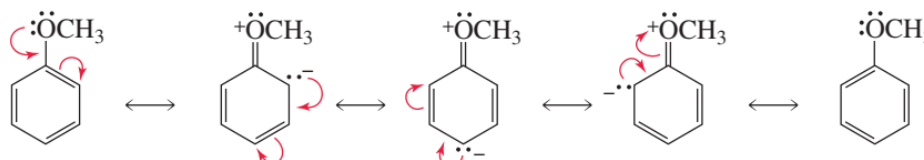
**Figura 41** – Efeito do grupo -NO<sub>2</sub> como desativador forte do anel aromático.



Fonte: BRUICE, P. Y. (2005)

Já o grupo metoxi é um doador de elétrons por ressonância.

**Figura 42** - Efeito do grupo -OMe como ativador moderado do anel aromático.



Fonte: BRUICE, P. Y. (2005)

A presença desses grupos demonstra ter algum efeito na capacidade de doação de  $\sigma$  / aceitação de  $\pi$  C=N<sub>iminico</sub> do tiossemicarbazonato. O sinal de <sup>13</sup>C do N<sub>iminico</sub> do clorido complexo [PdCl(NO<sub>2</sub>Ph-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)] é 157,85 ppm enquanto o do [PdCl(OMePh-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)] é de 154,61 ppm. Nesse caso, sugere-se que o C=N do ligante NO<sub>2</sub>Ph-TSC seja menos  $\sigma$ -doador (ou um  $\pi$  aceitador mais eficiente) que o OMePh-TSC. Assim, a densidade eletrônica sobre o paládio(II) deve ser menor no complexo [PdCl(NO<sub>2</sub>Ph-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)], tornando-o um centro mais atrativo para outros nucleófilos. Entretanto, novos experimentos são necessários para responder essa questão.

#### 4.2.4 Estudos Biológicos

##### 4.2.4.1 Viabilidade Celular (IC<sub>50</sub>)

Os estudos de viabilidade celular são executados mediante um ensaio colorimétrico de MTT, que consiste na conversão do 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)2,5-difenil brometo de tetrazólio (MTT), um corante solúvel em água e de coloração amarela, em formazan, um composto de coloração roxa e insolúvel em água<sup>47,56</sup>. Este processo só

é possível em células viáveis, pois estas possuem enzimas desidrogenases que são as responsáveis por esta reação de redução. Conseqüentemente, o número de células viáveis é proporcional a quantidade de formazan formado, portanto, isto indica a magnitude da ação inibitória de um composto frente às linhagens tumorais<sup>47</sup>.

Os complexos de Pd(II) foram testados em um período de 48h de incubação com as linhagens de células tumorais A549 (pulmão), MDA-MB-231 (mama – triplo negativo), A2780cis (ovário – resistente à cisplatina) e com uma linhagem não-tumoral MRC-5 (fibroblasto do pulmão), e comparados com a atividade da cisplatina (Tabela 15).

**Tabela 15** - Atividade antiproliferativa dos compostos Pd-NO<sub>2</sub>, Pd-OMe e cisplatina frente às linhagens celulares.

	IC <sub>50</sub> (uM) – 48h					
	A549	MDA-MB-231	A2780	MRC-5	IS*	IS**
<b>Pd-OMe</b>	>50	>50	4,20 ± 1,7	>50	--	11,90
<b>Pd-NO<sub>2</sub></b>	>50	>50	>50	>50	--	--
<b>Cisplatina</b>	14,40 ± 1,40	>50	11,17 ± 0,30	12,47 ± 0,15	0,86	1,12

IS\* = (MRC-5/ A549)

IS\*\* = (MRC-5/A2780)

**Fonte:** elaborada pelo próprio autor.

O parâmetro IC<sub>50</sub> indica a concentração do composto que promove uma inibição de 50% do crescimento celular, independentemente de a linhagem ser tumoral ou não-tumoral. Pode-se notar pelos valores obtidos, que o complexo Pd-NO<sub>2</sub> não mostrou atividade promissora frente as linhagens estudadas, pois foi preciso uma concentração maior do que 50 µM para inibir 50% das células. Já o complexo Pd-OMe expressou boa atividade antiproliferativa contra células de câncer de ovário resistentes à cisplatina com uma concentração relativamente baixa (IC<sub>50</sub> = 4,20 ± 1,7 µM) comparada à do composto de Pt(II) (IC<sub>50</sub> = 11,17 ± 0,30 µM). Ademais, verificou-se que o Pd-OMe apresentou um índice de seletividade (IS), em relação a linhagem A2780cis, aproximadamente 11 vezes maior que da cisplatina.

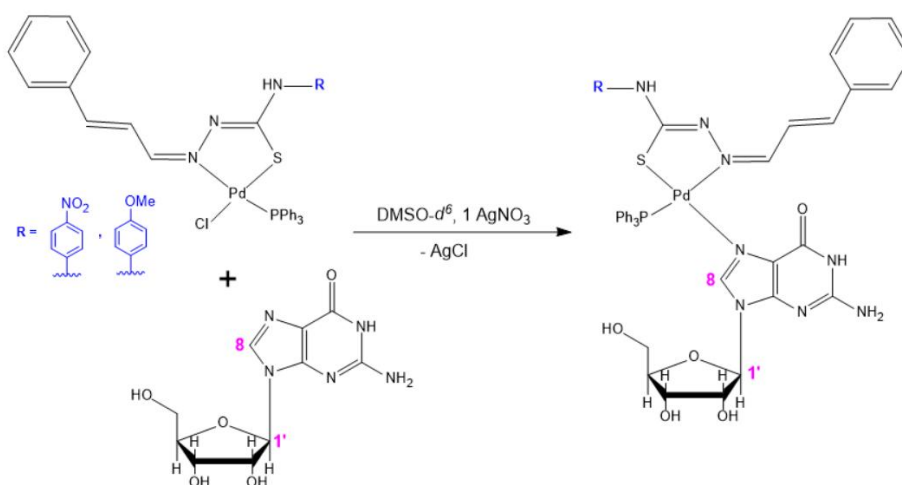
Diante dos dados obtidos, sugere-se que os grupos substituintes do anel aromático possuem um papel crucial na diferença de atividade destes compostos, já que grupo nitro é um desativador do anel enquanto o grupo metóxi é um ativador<sup>41</sup>.

Os resultados para o composto Pd-NO<sub>2</sub> podem ser um reflexo da alta eletronegatividade do grupo nitro e o deslocamento da densidade eletrônica para si, tornando-o menos ativo.

#### 4.2.4.2 Estudo de interação com a guanosina

O principal alvo de interação de compostos à base de platina utilizados como agentes anticâncer atualmente é o DNA, logo, é natural que a investigação sobre o mecanismo de ação da atividade antiproliferativa de novos complexos candidatos à metalofármacos comece por estudos de interação com esta biomolécula<sup>57</sup>. Analogamente à cisplatina, complexos à base de Pd(II) podem ligar-se ao nitrogênio N7 das bases guaninas de uma molécula de DNA (Figura 43). Portanto, uma das formas de entender se os compostos interagem com o DNA é realizar o teste com guanosina, molécula que serve como modelo de base purina, pois uma vez os complexos consigam reagir com ela, há uma grande possibilidade de que também consigam coordenar-se ao DNA<sup>40</sup>.

**Figura 43** - Estrutura da guanosina e esquema do teste realizado com os complexos em estudo tratados com AgNO<sub>3</sub>.

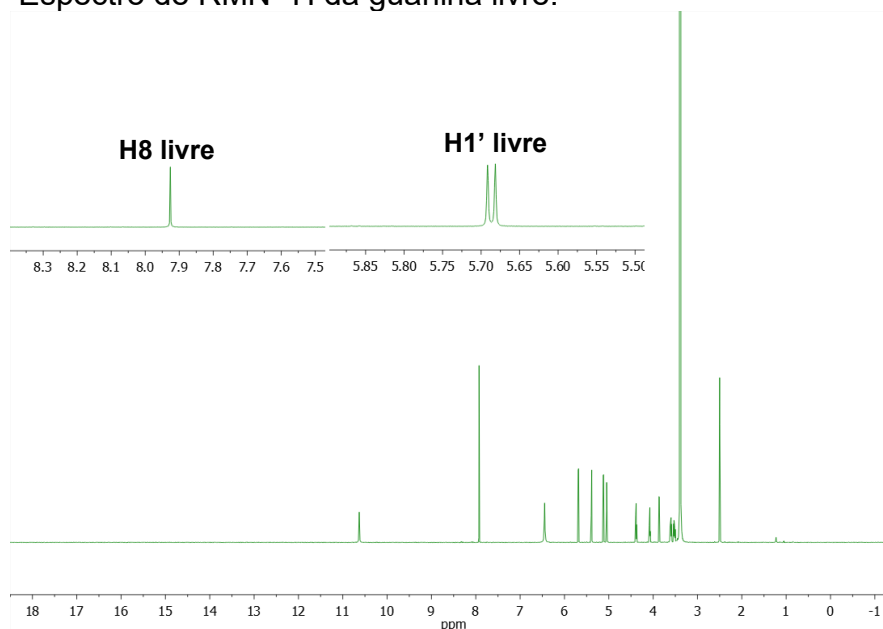


**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta ChemDraw.

O teste foi realizado em solução de DMSO e os complexos sintetizados foram tratados com AgNO<sub>3</sub> previamente. A coordenação do centro metálico com a guanosina pode ser analisada pelo experimento de RMN <sup>1</sup>H, pois os picos referentes aos

hidrogênios H8 e H1' da guanina livre (Figura 44) sofrem um desvio do deslocamento químico para o campo mais baixo do espectro quando a ligação coordenada é estabelecida.

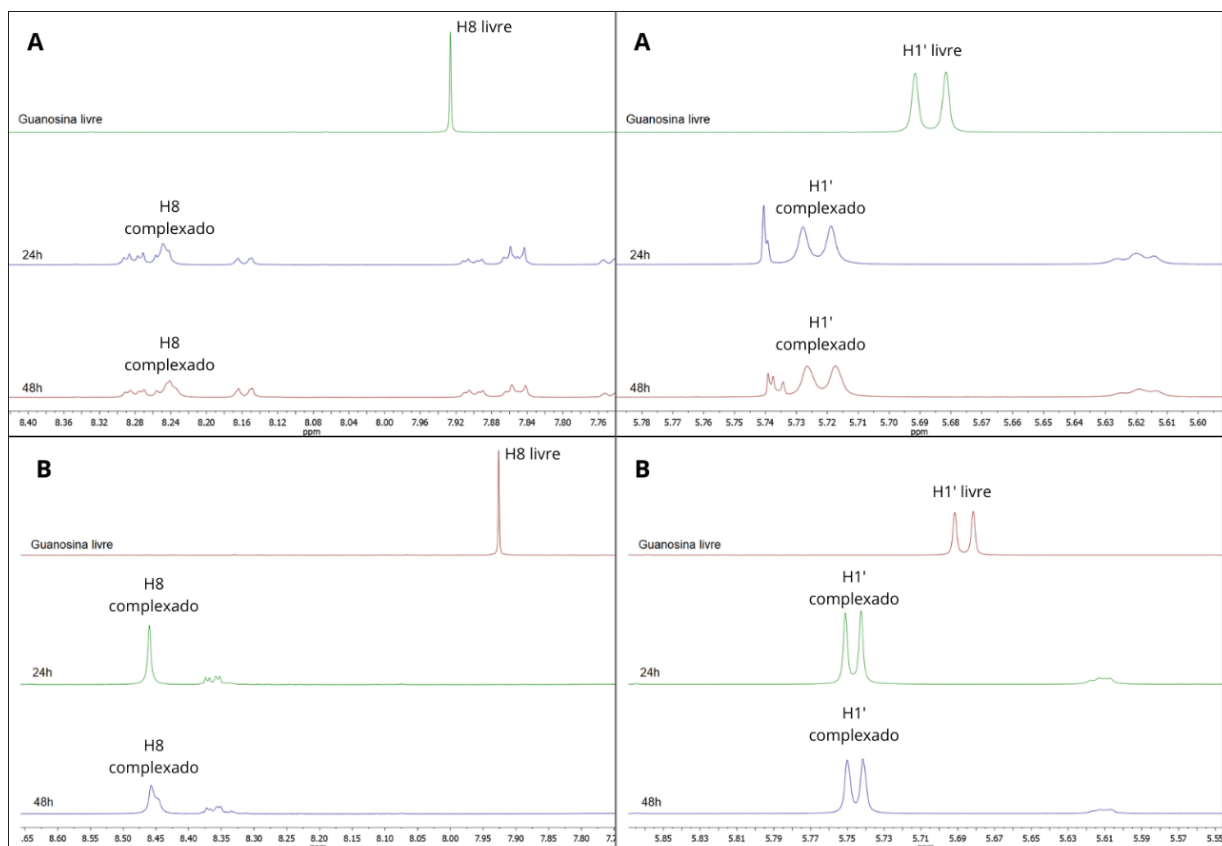
**Figura 44** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da guanina livre.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos complexos após reação com a guanosina foram obtidos após 24h e 48h. O deslocamento dos sinais H8 e H1' após a complexação pode ser notado na Figura 45.

**Figura 45** - Espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos complexos Pd-NO<sub>2</sub> (**A**) e Pd-OMe (**B**) ligados à guanosina (previamente tratados com AgNO<sub>3</sub>).



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

Os sinais relacionados à H8 e H1' da guanosina livre encontram-se em 7,93 e 5,69 ppm, respectivamente. Para Pd-NO<sub>2</sub>, o pico H8 foi deslocado para 8,24 ppm enquanto H1' foi deslocado para 5,72 ppm. Embora este complexo não tenha apresentado atividade citotóxica frente às linhagens celulares utilizadas nos ensaios de viabilidade, é possível que ele apresente interação com o DNA. Dessa forma, seria pertinente avaliar seu comportamento em outras linhagens tumorais, a fim de verificar a relevância de estudos adicionais sobre seu mecanismo de ação. Para Pd-OMe, os picos H8 e H1' também sofreram um deslocamento para 8,46 e 5,75 ppm, respectivamente, logo, um dos mecanismos de ação deste composto pode estar relacionado com o estabelecimento de uma ligação com o DNA.

## 5 CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, pode-se concluir que, neste trabalho, foi apresentado a síntese e caracterização de uma tiossemicarbazona, NO<sub>2</sub>Ph-cTSC, e de complexos inéditos, Pd-NO<sub>2</sub> e Pd-OMe. Os métodos de caracterização empregados permitiram observar a formação de duas espécies do composto Pd-NO<sub>2</sub> quando solubilizado em DMSO, estabelecendo um equilíbrio.

Em relação aos estudos biológicos, o Pd-OMe mostrou maior citotoxicidade frente à linhagem de células de câncer de ovário resistentes a cisplatina (IC<sub>50</sub> = 4,20 ± 1,7 μM) comparado à cisplatina (IC<sub>50</sub> = 11,17 ± 0,30 μM), assim como maior seletividade também (SI = 11,90 para Pd-OMe e SI = 1,12 para a cisplatina). O complexo Pd-NO<sub>2</sub> foi ativo apenas em concentrações acima de 50 μM para as células estudadas. Com relação à hipótese do trabalho, a incorporação de grupos -OMe e -NO<sub>2</sub> na posição *para* do anel benzênico do N(4) das tiossemicarbazonas derivadas no cinamaldeído resultou em complexos de paládio (II) inativos (IC<sub>50</sub> > 50 μM) frente as linhagens de MCF-7 e A549 enquanto o complexo precursor [PdCl<sub>2</sub>(Ph-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)]Cl<sup>35</sup> apresentou valores de IC<sub>50</sub> igual a 65,5 ± 0,81 (MCF-7) e 9,82 ± 1,53 μM (A549). Por outro lado, a presença desses grupos (-OMe e -NO<sub>2</sub>) diminuíram significativamente a toxicidade frente aos fibroblastos MRC-5. O composto precursor [PdCl<sub>2</sub>(Ph-cTSC)(PPh<sub>3</sub>)]Cl<sup>35</sup> apresentou um IC<sub>50</sub> de 22,01 ± 0,19 μM frente ao MRC5.

Quanto ao teste de interação com guanosina, ambos os compostos de paládio(II) ligaram-se à base nitrogenada, indicando que o mecanismo de ação pode envolver a formação de adutos com o N(7) da guanina.

Como perspectivas futuras, mais estudos são necessários para avaliar se esses complexos são ativos contra outras linhagens tumorais e menos tóxicos frente a células não tumorais. Estudos posteriores são necessários também para avaliar o efeito desses substituintes na cinética de troca de ligantes desses complexos.

## REFERÊNCIAS

- [1] INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **O que é câncer?** Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 8 jun. 2025.
- [2] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer.** Disponível em: <[https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1)>. Acesso em: 15 set. 2025.
- [3] WEINBERG, R. A. How Cancer Arises. **Scientific American**, v. 275, n. 3, p. 62–70, 1996.
- [4] INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Como surge o câncer?** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>>. Acesso em: 8 jun. 2025.
- [5] OLIVEIRA, P. A. *et al.* Chemical carcinogenesis. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 79, p. 593–616, 2007.
- [6] GERSTBERGER, S.; JIANG, Q.; GANESH, K. Metastasis. **Cell**, v. 186, n. 8, p. 1564-1579, 2023.
- [7] ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Câncer.** Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>>. Acesso em: 15 set. 2025.
- [8] INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 15 set. 2025.
- [9] BERALDO, H. Contribuições da Química Inorgânica para a Química Medicinal. **Quim. Nova**, jul. 2005.

- [10] MJOS, Katja Dralle; ORVIG, Chris. Metallo drugs in medicinal inorganic chemistry. **Chemical reviews**, v. 114, n. 8, p. 4540-4563, 2014.
- [11] FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERARDO, H. A química inorgânica na terapia do câncer. **Quim. Nova**, v. 6, p. 13-18, 2005.
- [12] ANTHONY, E. J. *et al.* Metallo drugs are unique: Opportunities and challenges of discovery and development. **Chemical Science**, v. 11, n. 48, p. 12888–12917, 28 dez. 2020.
- [13] MARLOYE, M. *et al.* A survey of the mechanisms of action of anticancer transition metal complexes. **Future medicinal chemistry**, v. 8, n. 18, p. 2263-2286, 2016.
- [14] FANELLI, M. *et al.* New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 310, p. 41-79, 2016.
- [15] GHOSH, S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. **Bioorganic chemistry**, v. 88, p. 102925, 2019.
- [16] QI, L. *et al.* Advances in toxicological research of the anticancer drug cisplatin. **Chemical research in toxicology**, v. 32, n. 8, p. 1469-1486, 2019.
- [17] ALDERDEN, R. A.; HALL, M. D.; HAMBLEY, T. W. The Discovery and Development of Cisplatin. **Journal of Chemical Education**, v. 83, n. 5, p. 728, 1 maio 2006.
- [18] SIDDIK, Z. H. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. **Oncogene**, v. 22, n. 47, p. 7265–7279, 20 out. 2003.
- [19] CIPRIANI, M. *et al.* Effect of the Metal Ion on the anti *T. cruzi* Activity and Mechanism of Action of 5-Nitrofuryl-Containing Thiosemicarbazone Metal

- Complexes. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2014, n. 27, p. 4677–4689, 8 set. 2014.
- [20] VAN CLEAVE, C.; CRANS, D. C. The First-Row Transition Metals in the Periodic Table of Medicine. **Inorganics**, v. 7, n. 9, p. 111, 6 set. 2019.
- [21] SMITH, A. David; WARREN, Martin J.; REFSUM, Helga. Vitamin B12. **Advances in food and nutrition research**, v. 83, p. 215-279, 2018.
- [22] LIU, W.; GUST, R. Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs. **Chem. Soc. Rev.**, v. 42, n. 2, p. 755–773, 2013.
- [23] RENFREW, A. K. Transition metal complexes with bioactive ligands: mechanisms for selective ligand release and applications for drug delivery. **Metallomics**, v. 6, n. 8, p. 1324–1335, 2014.
- [24] 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, n. 21, p. 7365–7376, 1 out. 2005.
- [25] ATKINS, P. **Shriver and Atkins' Inorganic Chemistry**. Oxford University Press, EUA, 2010.
- [26] JAMAL, S. E. *et al.* Thiosemicarbazone Complexes as Versatile Medicinal Chemistry Agents: A Review. **Journal of Drug Delivery & Therapeutics**, v. 9, n. 3, 2019.
- [27] BERALDO, H.; GAMBINO, D. The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 4, n. 1, p. 31-39, 2004.
- [28] ARORA, M. *et al.* Synthesis and evaluation of antimicrobial and antioxidant activity of thiosemicarbazone derivatives. **European Journal Pharmaceutical and Medical Research**. 2021.

- [29] MIESSLER, G. L. .; FISCHER, P. J. .; TARR, D. A. . **Inorganic chemistry**. [s.l.] Pearson, 2014.
- [30] GAROUFIS, A.; HADJIKAKOU, S. K.; HADJILIADIS, N. Palladium coordination compounds as anti-viral, anti-fungal, anti-microbial and anti-tumor agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, n. 9–10, p. 1384–1397, maio 2009.
- [31] 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.
- [32] CHEN, B.-J. et al. Cinnamaldehyde analogues as potential therapeutic agents. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 17, n. 1, p. 33-43, 2017.
- [33] NYAWADE, E. A. et al. Synthesis, characterization and anticancer activity of new 2-acetyl-5-methyl thiophene and cinnamaldehyde thiosemicarbazones and their palladium(II) complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 515, 24 jan. 2021.
- [34] ROCHA, F. V. et al. Computational studies, design and synthesis of Pd(II)-based complexes: Allosteric inhibitors of the Human Topoisomerase-II $\alpha$ . **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 199, 1 out. 2019.
- [35] FARIAS, R. L. Compostos de paládio(II) contendo tiossemicarbazonas: síntese, interação com alvos enzimáticos e avaliação do potencial antitumoral. Tese de Doutorado—Araraquara: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2020.
- [36] LEAL, M. M. F. V. et al. Preliminary evaluation of the toxicological, antioxidant and antitumor activities promoted by the compounds 2,4-dihydroxy-benzylidene-thiosemicarbazones an in silico, in vitro and in vivo study. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 96, n. 2, 2024.

- [37] DE OLIVEIRA, J. F. *et al.* Synthesis of thiophene-thiosemicarbazone derivatives and evaluation of their in vitro and in vivo antitumor activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 104, p. 148–156, nov. 2015.
- [38] FARIAS, R. L. *et al.* In vitro and in silico assessment of antitumor properties and biomolecular binding studies for two new complexes based on Ni(II) bearing k<sup>2</sup>N,S-donor ligands. **Materials Science and Engineering C**, v. 121, 1 fev. 2021.
- [39] SOUSA-PEREIRA, D. *et al.* Synthesis and evaluation of the anti-corrosion activity of thiosemicarbazide and thiosemicarbazone 4-N-(p-methoxyphenyl) substituted. **Revista Virtual de Quimica**, v. 5, n. 4, p. 770–785, 2013.
- [40] DE MOURA, T. R. *et al.* Synthesis, characterization and antitumor activity of palladium(II) complexes of imidazolidine-2-thione. **Transition Metal Chemistry**, v. 42, n. 6, p. 565–574, 1 set. 2017.
- [41] KLEIN, D. R. **Organic chemistry**. [s.l.] Wiley, 2015.
- [42] SILVERSTEIN, R. M. . *et al.* **Spectrometric identification of organic compounds**. [s.l.] Wiley, 2017.
- [43] 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, n. 4, p. 1535–1542, 20 fev. 2006.
- [44] LOBANA, T. S. *et al.* Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals-An overview. **Coordination Chemistry Reviews**, abr. 2009.
- [45] TAN, M. Y. *et al.* Crystal structure of 3-ethyl-1-[(E)-[(2 E)-3-phenylprop-2-en-1-ylidene] amino] thiourea, C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S. **Zeitschrift für Kristallographie-New Crystal Structures**, v. 235, n. 6, p. 1439-1441, 2020.

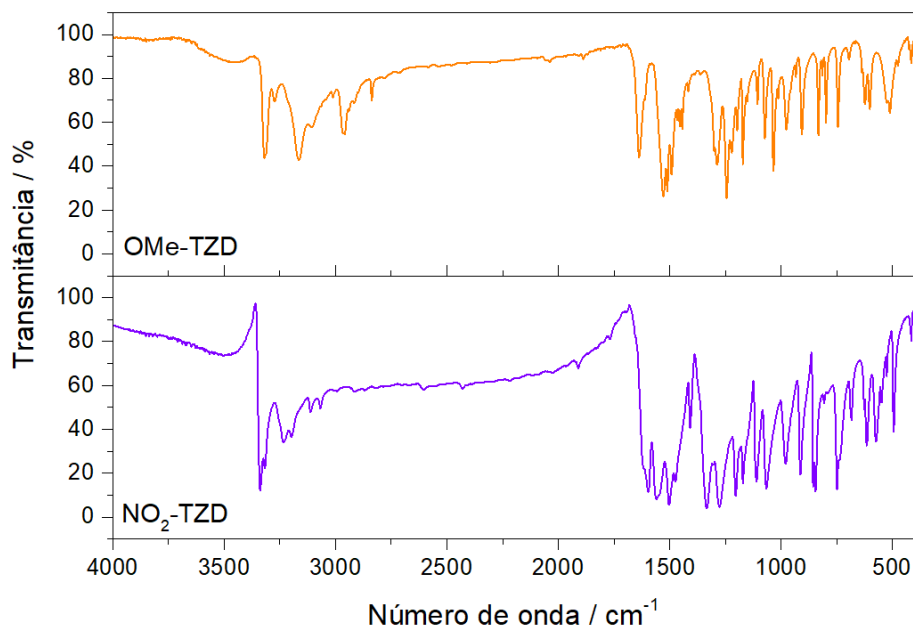
- [46] LAZZARINI, A. B. Novos complexos de paládio(II) contendo tiossemicarbazonas: citotoxicidade, estudos de interação com proteínas e avaliação do potencial antitumoral. Trabalho de Conclusão de Curso—Araraquara: Univerdade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2019.
- [47] LAZZARINI, A. B. Síntese, caracterização, investigação da atividade antiproliferativa e da interação com o DNA de um novo composto de prata(I) contendo 1,10-fenantrolina e a tiossemicarbazona derivada do cinamaldeído. Dissertação de Mestrado—Araraquara: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2022.
- [48] KRIZ, GEORGE. **Introdução à espectroscopia**. [s.l.] Cengage Learning Edições Ltda, 2015.
- [49] R. G. VELHO. Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico. Dissertação de Mestrado—São carlos: Universidade Federal de São Carlos, 2006.
- [50] CASAS, J. S.; GARCÍA-TASENDE, M. S.; SORDO, J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 209, n. 1, p. 197–261, nov. 2000.
- [51] NAUMOV, V. A. et al. Molecular Structure of Triphenylphosphine by Gas-Phase Electron Diffraction and ab initio Calculations. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 71, n. 8, p. 1225–1232, ago. 2001.
- [52] NAKAMOTO, KAZUO. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds – Part B**. [s.l.] Wiley ; [Wiley-Blackwell, distributor], 2009.
- [53] LOBANA, T. S. *et al.* Symmetrisation, isomerism and structural studies on novel phenylmercury(II) thiosemicarbazonates: 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 Transactions**, n. 22, p. 4289–4300, 1997.

- [54] AKINYEMI, A. O. *et al.* Palladium (II) complexes as inhibitors of cathepsin B and topoisomerase I beta: Synthesis, characterization, and cytotoxicity. **Journal of Molecular Structure**, v. 1294, p. 136460, dez. 2023.
- [55] PAULA YURKANIS BRUICE. **Química Orgânica**. 4. ed. São Paulo: Pearson, 2005.
- [56] KUMAR, P.; NAGARAJAN, A.; UCHIL, P. D. Analysis of Cell Viability by the MTT Assay. **Cold Spring Harbor Protocols**, v. 2018, n. 6, p. pdb.prot095505, 1 jun. 2018.
- [57] ROCHA, F. V. Síntese, caracterização e estudo da atividade antitumoral de complexos de paládio(II) com ligantes sulfurados e trifenilfosfina. Tese de Doutorado—Araraquara: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2013.

**APÊNDICE A – ESPECTROS NO IV E DE RMN <sup>1</sup>H DOS PRECURSORES NO<sub>2</sub>Ph-TZD E OMePh-TZD E SUAS RESPECTIVAS TABELAS DE ATRIBUIÇÕES**

**Figura 46** - Espectro na região do infravermelho dos precursores dos ligantes.



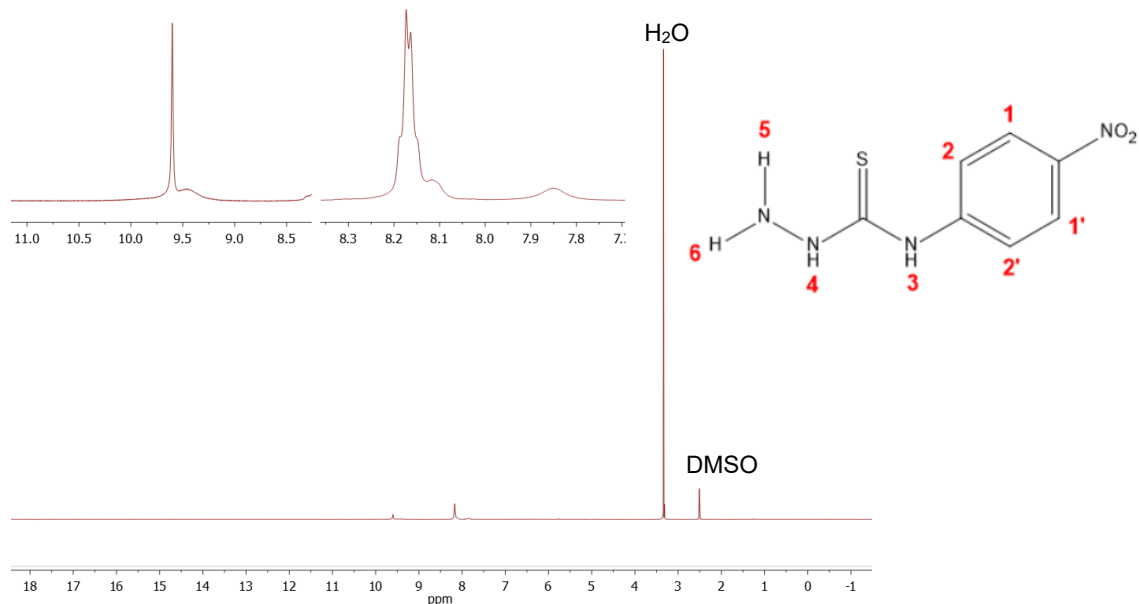
**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta Origin.

**Tabela 16** - Atribuições para as bandas referentes aos espectros dos precursores na região do infravermelho.

Ligações	NO <sub>2</sub> Ph-TZD	OMePh-TZD
	Número de onda / cm <sup>-1</sup>	
<b>vNH<sub>tioamida</sub></b>	3338 <i>F</i>	3319 <i>F</i>
<b>vNH<sub>hidrazina</sub></b>	3234 <i>F</i>	3274 <i>m</i>
<b>v C-H aromático</b>	3112 <i>m</i>	3165 <i>F</i>
<b>vN=O</b>	1502 e 1332 <i>F</i>	-
<b>vC-O</b>	-	1243 <i>F</i> e 1034 <i>m</i>
<b>vC=S</b>	748 <i>F</i>	743 <i>m</i>
<b>φ<sub>anel aromático</sub></b>	682 <i>m</i>	695 <i>f</i>

**Fonte:** elaborada pelo próprio autor.

**Figura 47** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do precursor  $\text{NO}_2\text{Ph-TZD}$ .



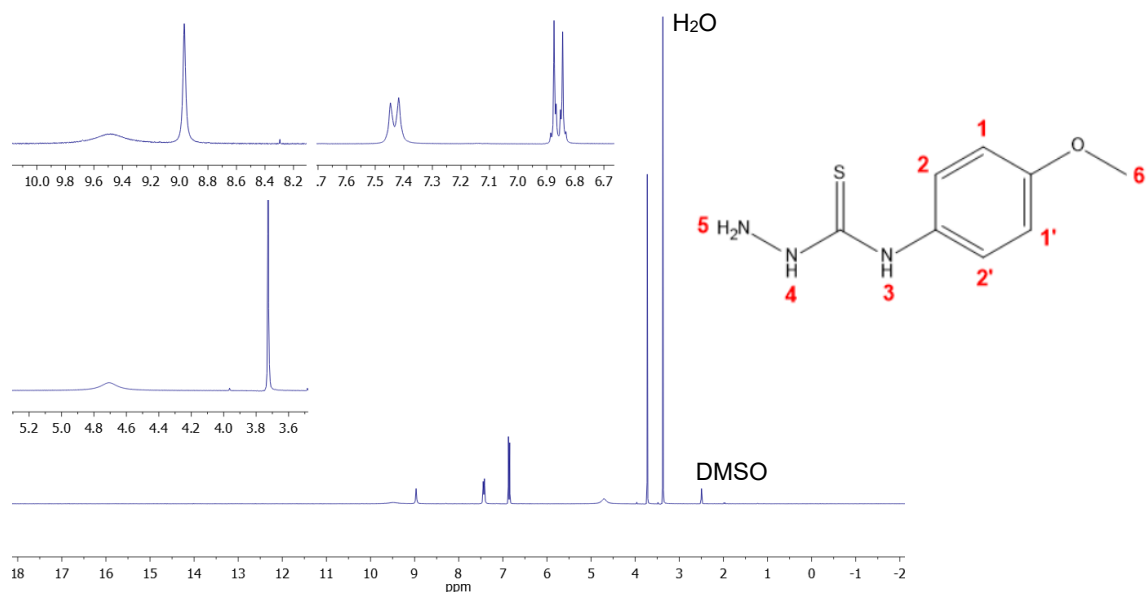
**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

**Tabela 17** - Atribuições dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  referentes ao precursor  $\text{NO}_2\text{Ph-TZD}$ .

Atribuição	$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Hidrogênios equivalentes
H1, H1', H2, H2'	8,21-814	<i>m</i>	-	4
H3	9,45	<i>s br</i>	-	1
H4	9,60	<i>s</i>	-	1
H5	8,05	<i>s br</i>	-	1
H6	7,85	<i>s br</i>	-	1

**Fonte:** elaborada pelo próprio autor.

**Figura 48** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do precursor OMePh-TZD.



**Fonte:** elaborada pelo próprio autor com auxílio da ferramenta MestReNova.

**Tabela 18** - Atribuições dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  referentes ao precursor OMePh-TZD.

Atribuição	$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Hidrogênios equivalentes
H1, H1'	7,43	<i>d</i>	8,8	2
H2, H2'	6,86	<i>d</i>	9,0	2
H3	8,97	<i>s</i>	-	1
H4	9,48	<i>s br</i>	-	1
H5	4,71	<i>s br</i>	-	2
H6	3,73	<i>s</i>	-	3

**Fonte:** elaborada pelo próprio autor.