

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA-UNESP  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
INSTITUTO DE QUÍMICA – Araraquara



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE  
DE COMPLEXOS DE Pd(II) CONTENDO LIGANTES FOSFÍNICOS E  
N,S – QUELANTES



Araraquara-SP  
2014

---

---

---

---

**CAIO CÉSAR FURUNO**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE DE  
COMPLEXOS DE Pd(II) CONTENDO LIGANTES FOSFÍNICOS E N,S –  
QUELANTES**

Dissertação de mestrado apresentada ao Instituto de Química da UNESP, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Araraquara, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, Área de concentração Química Inorgânica.

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira Godoy de Netto  
Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Regina Célia Galvão Frem Di Nardo

Araraquara

2014

---

---

FICHA CATALOGRÁFICA

F992s	<p>Furuno, Caio César</p> <p>Síntese, caracterização e avaliação da citotoxicidade de complexos de Pd(II) contendo ligantes fosfínicos e N,S – quelantes / Caio César Furuno. – Araraquara : [s.n], 2014 134 f. : il.</p> <p>Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química Orientador: Adelino Vieira de Godoy Netto Coorientador: Regina Célia Galvão Frem</p> <p>1. Química inorgânica. 2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear. 3. Espectroscopia de infravermelho. 4. Câncer. 5. Química de coordenação. I. Título.</p>
-------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Elaboração: Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação do Instituto de Química de Araraquara  
Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação

---

## DADOS CURRICULARES

### DADOS PESSOAIS

**Nome:** Caio César Furuno

**Data de Nascimento:** 21 de janeiro de 1987

**Naturalidade:** São Paulo - SP

**Nacionalidade:** Brasileiro

**Estado Civil:** Solteiro

**Filiação:**

Pai – Tuguio Furuno

Mãe – Akemi Oi Furuno

**Profissão:** Bacharel em Química

**Documento de Identidade:** RG MG-14665384

**Endereço para Correspondência:**

Rua Vinte e Oito de Setembro, 2413 - Bairro: Jardim Macarengo - CEP: 13560-270.  
São Carlos

e-mail: [caiofuruno@yahoo.com.br](mailto:caiofuruno@yahoo.com.br)

### FORMAÇÃO

#### BÁSICA

Ensino Fundamental I: Organização Educacional Margarida Maria - OEMAR, São Paulo-SP

Ensino Fundamental II: Colégio Sete de Setembro - COC, Poços de Caldas-MG

Ensino Médio: Colégio Sete de Setembro - COC, Poços de Caldas-MG

#### ACADÊMICA:

#### GRADUAÇÃO

##### Bacharelado em Química

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP – Instituto de Química –Araraquara - SP.

#### PÓS-GRADUAÇÃO

Mestrado em Química Inorgânica, junto ao Departamento de Química Geral e Inorgânica do Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP- Araraquara-SP, sob a orientação do Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto e a coorientação da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Célia Galvão Frem Di Nardo.

Projeto: Síntese, caracterização e avaliação da citotoxicidade de complexos de Pd(II) contendo ligantes fosfínicos e N,S – quelantes.

---

---

**ESTÁGIO-DOCÊNCIA**

Disciplina Química Inorgânica Estruturas e propriedades oferecida aos alunos do 3º ano do curso de Bacharelado em Química e Bacharelado em Química Tecnológica da UNESP de Araraquara, período integral, durante o 2º semestre de 2013.

**CURSOS DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA, PARTICIPAÇÃO EM CONGRESSOS E ENCONTROS****XXIII Congresso de Iniciação Científica da UNESP, 2011**

Realizado em Araraquara

Data: 18 e 19 de Outubro de 2011

**XXXVII SEMANA DA QUÍMICA**

Realizado no Instituto de Química UNESP Araraquara

Período: 05 a 10 de Outubro de 2008

Carga horária de 16 horas

**XXXVII SEMANA DA QUÍMICA**

Realizado no Instituto de Química UNESP Araraquara

Período: 23 a 28 de Setembro de 2007

Carga horária de 16 horas

**XXXVI SEMANA DA QUÍMICA**

Realizado no Instituto de Química UNESP Araraquara

Período: 25 a 29 de Setembro de 2006

Carga horária de 12 horas

**COMEMORAÇÃO DO DIA DO QUÍMICO**

Realizado no Instituto de Química UNESP Araraquara

Dia 21 de Junho de 2008

**COMEMORAÇÃO DO DIA DO QUÍMICO**

Realizado no Instituto de Química UNESP Araraquara

Dia 21 de Junho de 2007

**COMEMORAÇÃO DO DIA DO QUÍMICO**

Realizado no Instituto de Química UNESP Araraquara

Dia 21 de Junho de 2006

Curso de “Bromatologia (Química dos Alimentos)” no período de 02/03/2010 à 10/06/2010 com carga horária de 2 horas semanais UNESP/IQ ARARAQUARA;

Curso de “Segurança Química em Laboratórios” no período de 03/08/2009 à 11/12/2009 com carga horária de 2 horas semanais UNESP/IQ ARARAQUARA;

Curso de “História da Ciência/Química” no período de 04/08/2008 à 12/12/2008 com carga horária de 2 horas semanais UNESP/IQ ARARAQUARA;

---

---

Curso de “Noções Sobre Sistemas de Gestão de Qualidade (ISOs)” com carga horária de 12 horas realizada no período de 5 à 10 de Outubro de 2008 na XXXVIII Semana da Química UNESP/IQ ARARAQUARA;

Curso de Toxicologia com duração de 16 horas durante a XXXVII Semana da Química realizada de 23 a 28 de setembro de 2007 UNESP/IQ ARARAQUARA;

Curso de “Nanotecnologia” com carga horária de 12 horas na XXXVI Semana da Química realizada no período de 25 a 29 de setembro de 2006 UNESP/IQ ARARAQUARA;

Curso de “Química Medicinal” com carga horária de 12 horas na XXXVI Semana da Química realizada no período de 25 a 29 de setembro de 2006 UNESP/IQ ARARAQUARA.

#### **ATIVIDADES EXTRACURRICULARES**

Representante discente (Titular) no Departamento de Bioquímica e Tecnologia Química do Instituto de Química UNESP Araraquara no período de Outubro de 2006 a Setembro de 2007.

#### **BOLSAS E AUXÍLIOS**

Bolsa de Mestrado (MS) concedida pela CAPES de Março de 2013 a Julho de 2014.  
Bolsa de Iniciação Científica (IC) concedida pelo CNPq de Agosto de 2010 a agosto de 2012.

---

---

CAIO CESAR FURUNO

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

Araraquara, 17 de julho de 2014.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO (Orientador)  
Instituto de Química, UNESP – Araraquara



Profª Drª SOFIA NIKOLAOU  
Faculdade de Filosofia Ciências e Letras, USP – Ribeirão Preto



Prof. Dr. EDUARDO TONON DE ALMEIDA  
Instituto de Química, UNIFAL – Alfenas

---

## AGRADECIMENTOS

Gostaria muito de agradecer....

À minha mãe, Akemi, e meu pai, Tuguio pela paciência, apoio, incentivo, carinho, e por tudo que eles fizeram por mim e especialmente por existirem!!!

À minha irmã Ana Paula pelo carinho e incentivo por todos os anos da minha vida!!! Ao marido dela, Marco, pela amizade, carinho e por ter sempre ajudado e incentivado em minhas escolhas. A mais nova integrante da família, Anna Júlia, minha sobrinha que mesmo não entendendo por enquanto ela já faz a alegria do tio.

À família Furuno pelo carinho, atenção, incentivo e até mesmo desavenças que me ajudaram a crescer obrigado!!! A família Oi, mesmo que distante, tive a alegria de conviver boa parte da minha vida.

Meu agradecimento especial a meus amigos de infância: Márcio, Álvaro e Lucas pelos dias estudados que valeram a pena.

Ao Prof. Dr. Adelino, que me recebeu de braços abertos tanto neste mestrado quanto na iniciação científica, um professor dedicado, atencioso, presente. E sempre me incentivou em todos os momentos...Agradeço muito!!! A Profa. Dra Regina Célia Galvão Frem Di Nardo, pela orientação!! Obrigado!! Prof. Dr. Iracilda Zeppone Carlos e a doutoranda Francine Manente (UNESP) pelos ensaios de citotoxicidade.

Aos meus amigos de faculdade, festas, churrascos, cervejadas e baladas de Araraquara: Bisonho, Bradock, Caramujo, Carlão, Glauco, Iraque, Jer, Marcelo, Meira, Pira, Rafael Miguel, Sociais, Tati. Obrigado pelos dias de descontração!!!

Aos amigos do grupo de Química de Coordenação e Organometálicos: Antônio, Ana Paula, Chico, Daniel, Elaine, Leonardo, Gustavo, Katinha, Carol, Cassio, Fillipe, Gislaíne, Jader, Jéssica, Marcelo, Michel, Noelle, Ronaldo, Rodrigo, Ronan e Thales, que de uma forma ou de outra me auxiliaram, pela convivência e pelos momentos de descontração. Em especial Silmar e Sahra por terem me ajudado no laboratório e a Cristiana pela amizade, convivência e auxílio.

Às funcionárias Irene, Serginho, Rafael e Valéria pela atenção, auxílio e convívio no Departamento de Química Geral e Inorgânica;

---

---

Aos professores Mauro, Luiz Antonio, Stanlei, Regina e Vânia, pelo convívio no Departamento de Química Geral e Inorgânica e por participarem da minha formação acadêmica.

Ao Nivaldo (RMN), pela paciência, conversa e bom humor com que fez meus espectros.

Aos professores membros da banca que gentilmente aceitaram o convite para a avaliação desta dissertação.

A bolsa concedida pela CAPES.

À DEUS, pela presença constante iluminando minha vida, orientando meus caminhos e me dando sabedoria e a vontade para seguir sempre nos meus objetivos e preceitos da forma mais correta e justa possível!!!!

---

---

*"Quem comete uma injustiça é sempre  
mais infeliz que o injustiçado."  
(Platão)*

*"Aquilo que se faz por amor está sempre  
além do bem e do mal"  
(Friedrich Nietzsche)*

*"Escolhe um trabalho de que gostas, e não  
terá que trabalhar nem um dia na tua  
vida."  
(Confúcio)*

*"Tolerância é a consequência necessária  
da percepção de que somos pessoas  
falíveis: errar é humano, e estamos o  
tempo todo cometendo erros"  
(Voltaire)*

*"O que prevemos raramente ocorre; o que  
menos esperamos geralmente acontece"  
(Benjamín Disraeli)*

*"A dúvida é o princípio da sabedoria."  
(Aristóteles)*

---

---

## RESUMO

Este trabalho envolve a síntese e caracterização espectroscópica de compostos mononucleares de Pd(II) obtidos a partir da interação entre o precursor  $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ , classe das tiossemicarbazidas (tsc = tiossemicarbazida; mtsc = 4-metil-3-tiossemicarbazida; etsc = 4-etil-3-tiossemicarbazida; ftsc = 4-fenil-3-tiossemicarbazida) e *p*-toluil-difenilfosfina (dpt). A reação entre  $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$  e a *p*-toluil-difenilfosfina, na razão molar de 1:1:1, respectivamente, forma os complexos de forma  $[\text{PdCl}(\text{L})(\text{dpt})]\text{Cl}$  e  $[\text{PdCl}(\text{L})(\text{dpt})]$  (L = tsc, mtsc, etsc e ftsc). A coordenação dos ligantes tiossemicarbazida pelos átomos de nitrogênio e enxofre na série foi evidenciada pela espectroscopia no IV pelos deslocamentos das bandas  $\nu_{\text{N-H}}$ ,  $\delta_{\text{NH}_2}$  e  $\nu_{\text{C=S}}$  para frequências mais baixas em relação a do ligante livre, indicando o enfraquecimento das ligações N-H e C=S. Para os complexos de fórmula  $[\text{PdCl}(\text{L})(\text{dpt})]$ , a desprotonação espontânea de um dos hidrogênios NH foi observada devido ao fortalecimento da banda C-N e o surgimento da banda de  $\nu_{\text{C=N}}$ . Os espectros de RMN também mostram a coordenação pelo deslocamento dos sinais de  $^1\text{H}$  do grupo NH para regiões desblindadas do espectro quando comparado aos dos ligantes da classe da tiossemicarbazida e pelo enfraquecimento do sinal do grupo C=S no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ . Já a presença da *p*-toluilfosfina foi sugerida pelo aparecimento das suas bandas no IV típicas em  $1097\text{ cm}^{-1}$  (modo q),  $693\text{ cm}^{-1}$  ( $\gamma_{\text{anel}}$ ) e  $505\text{ cm}^{-1}$  (modo y). Os complexos de forma  $[\text{PdCl}(\text{L})(\text{dpt})]$  e a cisplatina tiveram sua citotoxicidade investigada, *in vitro*, pelo método do M.T.T. frente a linhagem de células cancerosas murinas: adenocarcinoma mamário (LM3). Efeitos citotóxicos promissores (*in vitro*) foram encontrados para os complexos com valores de  $\text{IC}_{50}$  na faixa de  $0,85 - 6,62\ \mu\text{M}$  e se mostraram mais citotóxicos que a cisplatina frente a linhagem LM3.

**Palavras-Chaves:** Paládio(II), tiossemicarbazidas, espectroscopia, atividade antitumoral.

---

## ABSTRACT

This work deals with the syntheses, spectroscopic characterization of Pd(II) mononuclear compounds obtained from the interaction among  $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$  precursor, thiosemicarbazides (tsc = thiosemicarbazide; mtsc = 4-methyl-3-thiosemicarbazide; etsc = 4-ethyl-3-thiosemicarbazide; ftsc = 4-phenyl-3-thiosemicarbazide) and *p*-tolyl-diphenylphosphine (dpt). The reaction among  $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ , thiosemicarbazide group and *p*-tolyl-diphenylphosphine, in the molar ratio 1:1:1, respectively, yield the complexes  $[\text{PdCl}(\text{L})(\text{dpt})]$  (L = tsc, mtsc, etsc, ftsc). The coordination of thiosemicarbazides through nitrogen and sulfur atom in the series  $[\text{PdCl}(\text{L})(\text{dpt})]$  and  $[\text{PdCl}(\text{L})(\text{dpt})]$  (L = tsc, mtsc, etsc e ftsc) was inferred by IR spectroscopy by the shift of  $\nu\text{N-H}$ ,  $\delta\text{NH}_2$  e  $\nu\text{C=S}$  band to lower frequencies than those of the free ligand, indicating an decrease in the N-H and CS bond strenght. For complexes of formula  $[\text{PdCl}(\text{L})(\text{dpt})]$ , of spontaneous deprotonation of the NH protons were observed due to the increase  $\nu\text{C-N}$  band and the appearance of  $\nu\text{C=N}$  band. NMR spectra also showed the coordination by the upfield shift of the  $^1\text{H}$  signal of thiosemicarbazide class when compared to those of the free ligand, and the weakening of the signal C=S group in the NMR  $^{13}\text{C}$  spectrum. The presence of *p*-tolyl-diphenylphosphine was confirmed by the appearance of its typical bands at 1097  $\text{cm}^{-1}$  (q), 693  $\text{cm}^{-1}$  ( $\gamma$ ring) e 505  $\text{cm}^{-1}$  (y). The complexes form  $[\text{PdCl}(\text{L})(\text{dpt})]$  and cisplatin were investigated their cytotoxicity in vitro by MTT method against line of murine cancer cells: mammary adenocarcinoma (LM3). Promising cytotoxic effects (in vitro) were found to complex with IC50 values in the range from 0.85 to 6.62  $\mu\text{M}$  and were more cytotoxic than cisplatin against LM3 lineage.

**Keywords:** palladium (II), thiosemicarbazide, spectroscopy, antitumor activity

---

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema estrutural do fármaco vimblastina utilizado como agente inibidor mitótico .....	25
Figura 2 - Esquema estrutural do fármaco vincristina utilizado como agente inibidor mitótico. ....	25
Figura 3 - Esquema estrutural do fármaco bleomicina utilizado como agente antibiótico.....	26
Figura 4 - Esquemas estruturais dos fármacos (a) fluoracil e (b) 6-mercaptopurina utilizado como agente antimetabólito .....	26
Figura 5 - Esquema estrutural de quimioterápicos alquilantes à base de platina utilizados. ....	26
Figura 6 - Fotografias em microscópio eletrônico de culturas de Escherichia coli em:.....	27
Figura 7 – Etapas de dissociação de um ligante quelante em uma reação de aquação .....	31
Figura 8 - Representação esquemática do processo de ciclometalação .....	32
Figura 9 - Fórmula estrutural geral dos complexos $[Pd(asme)_2]$ (R = CH <sub>3</sub> ) e $[Pd(asbz)_2]$ (R = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) .....	33
Figura 10 - Fórmulas estruturais dos organometálicos de paládio(II) sintetizados com o ligante dmba e suas as concentrações inibitórias (IC <sub>50</sub> ) em $\mu$ M frente as linhagens Hela (A), Hep-2 (B) e C6 (C) .....	34
Figura 11 - Representação das interações metal-ligante: 1 = ligação $\sigma$ e 2 = retrodoação $\pi$ . ....	35
Figura 12 - Esquema da estrutura dos complexos sintetizados por Prabhakaran e colaboradores. ....	36
Figura 13 - Estrutura molecular do complexo $[Pd(L^1)(PPh_3)]$ resolvida por difração de raios X de monocristal .....	38
Figura 14 - Estruturas dos complexos $[Pd(aptsc)(PPh_3)](NO_3) \cdot H_2O$ (A); $[Pd(apmtsc)(PPh_3)](NO_3)$ (B); $[Pd(apptsc)(PPh_3)](NO_3) \cdot H_2O$ (C).....	39
Figura 15 - Fórmulas estruturais dos complexos $[PdCl(L)(PPh_3)]$ (HL = piridina-2-tiocarboxamida-N-substituída).....	39
Figura 16 - Esquema estrutural dos complexos $[PdX(4-PhT)(PPh_3)]X$ (4-PhT = 4-fenil-3-tiossemicarbazida; PPh <sub>3</sub> = trifenilfosfina; X = Cl, Br, I, SCN).....	40
Figura 17 - Estruturas do MTT e formazana envolvidas no processo de quantificação da viabilidade celular .....	49
Figura 18 - Esquema estrutural da tiossemicarbazida.....	51
Figura 19 - Equilíbrio tautomérico entre as formas tiona e tiol para a tiossemicarbazida. ....	52
Figura 20 - Principais modos de coordenação da classe das tiossemicarbazidas.....	53
Figura 21 - Esquema de numeração para os espectros de ressonância magnética.....	54
Figura 22 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H simulado para o ligante tiossemicarbazida (tsc) .....	54
Figura 23 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H simulado para o ligante 4-metil-3-tiossemicarbazida (mtsc).....	55
Figura 24 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H simulado para o ligante 4-etil-3-tiossemicarbazida (etsc).....	55
Figura 25 - Espectro RMN <sup>1</sup> H simulado para o ligante 4-fenil-3-tiossemicarbazida (ftsc).....	56
Figura 26 - Representação de exemplos de fosfinas na forma PR <sub>3</sub> . A triciclohexilfosfina, trifenilfosfina e p-toluilfosfina. ....	57
Figura 27 - Representação do cone de Tolmann para fosfinas do tipo PR <sub>3</sub> .....	58
Figura 28 - Espectro no IV do ligante livre p-toluil-difenilfosfina em pastilhas de KBr.....	58

Figura 29 - Espectro na região do infravermelho do ligante tiossemicarbazida (tsc) livre e o composto 1a e 1b em pastilhas de KBr. ....	62
Figura 30 - Esquema de numeração para o espectro de RMN <sup>1</sup> H dos composto 1a e 1b.....	65
Figura 31 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 1a solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	65
Figura 32 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 1b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	67
Figura 33 - Ligante tsc coordenado ao centro metálico formando um ciclo de 5 membros. ....	68
Figura 34 - Espectro de APT do composto 1b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	69
Figura 35 - Mapa de Contorno do experimento gHSQC <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C para o composto 1b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	70
Figura 36 - Mapa de contorno de gHMBC <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C e a ampliação para o composto 1b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	72
Figura 37 – Esquema de numeração adotado para os átomos de carbono e de hidrogênio para a fosfina .....	73
Figura 38 - Proposta estrutural para o composto 1a.....	74
Figura 39 - Proposta estrutural para o composto 1b.....	74
Figura 40 - Espectros no infravermelho do ligante livre mtsc e dos compostos 2a e 2b.....	75
Figura 41 - Esquema de numeração para os espectros de RMN de <sup>1</sup> H para os.....	77
Figura 42 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 2a solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	77
Figura 43 - Ligante mtsc coordenado ao centro metálico formando um ciclo de 5 membros. ....	78
Figura 44 - Espectro RMN <sup>13</sup> C para o composto 2a solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	79
Figura 45 - Mapa de Contorno gCOSY para o composto 2a solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	80
Figura 46 – Ampliação do mapa de contorno gCOSY do composto 2a solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	81
Figura 47 - Mapa de contorno gHSQC <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C para o composto 2a solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	82
Figura 48 – Ampliação do mapa de contorno gHSQC <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C do composto 2a solubilizado em CDCl <sub>3</sub> na região dos sinais dos hidrogênios dos anéis aromáticos.....	83
Figura 49 - Mapa de Contorno gHMBC <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C para o composto 2a solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	84
Figura 50 – Ampliação do mapa de contorno gHMBC <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C do composto 2a solubilizado em CDCl <sub>3</sub> na região dos anéis aromáticos .....	85
Figura 51 – Esquema de numeração adotado para os átomos de carbono e de hidrogênio para a fosfina .....	86
Figura 52 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 2b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	87
Figura 53 - Ligante mtsc coordenado ao centro metálico formando um anel de 5 membros .....	88
Figura 54 - Espectro RMN <sup>13</sup> C do composto 2b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	89
Figura 55 - Mapa de Contorno gCOSY para o composto 2b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	90
Figura 56 - Ampliação do Mapa de Contorno gCOSY para o composto 2b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> ....	91
Figura 57 - Principal correlação no experimento COSY para o composto 2b .....	92
Figura 58 - Mapa de Contorno gHMBC para o Composto 2b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	92
Figura 59 - Ampliação na região das metilas do mapa de contorno gHMBC para o composto 2b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	93

---

Figura 60 - Ampliação na região dos aromáticos do mapa de contorno gHMBC para o composto 2b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	93
Figura 61 - Esquema de numeração adotado para os átomos de carbono e de hidrogênio para a fosfina .....	94
Figura 62 - Principais correlações no experimento gHMBC <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C para o composto 2b.....	95
Figura 63 - Ampliação do mapa de Contorno gHSQC <sup>1</sup> H- <sup>15</sup> N para o composto 2b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	96
Figura 64 - Propostas estruturais para os compostos 2a e 2b .....	97
Figura 65 - Espectros no infravermelho do ligante livre ftsc e dos compostos 3a e 3b.....	98
Figura 66 - Numeração para o RMN <sup>1</sup> H. ....	100
Figura 67 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 3a solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	101
Figura 68 - Mapa de contorno gHMBC para o composto 3a solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	102
Figura 69 – Ampliação do mapa de contorno gHMBC do composto 3a solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	103
Figura 70 - Mapa de contorno gHSQC para o composto 3a solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	104
Figura 71 – Ampliação do mapa de contorno gHSQC do composto 3a solubilizado em CDCl <sub>3</sub> na região dos hidrogênios dos anéis aromáticos.....	104
Figura 72 - Correlações entre os hidrogênios e carbonos no mapa de contorno gHSQC para o composto 3a .....	105
Figura 73 - Esquema de numeração adotado para os átomos de carbono e de hidrogênio para a fosfina .....	105
Figura 74 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 3b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	107
Figura 75 - Ligante ftsc coordenado ao centro metálico formando um anel de 5 membros. ....	108
Figura 76 - Mapa de contorno gHMBC para o composto 3b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	109
Figura 77 - Ampliação na região dos aromáticos no mapa de contorno gHMBC do composto 3b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	109
Figura 78 - Mapa de contorno gHSQC para o composto 3b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> .....	111
Figura 79 – Ampliação do mapa de contorno gHSQC do composto 3b solubilizado em CDCl <sub>3</sub> na região dos sinais de hidrogênio dos anéis aromáticos .....	111
Figura 80 - Representação das correlações observadas nos mapa de contornos gHMBC e gHSQC .....	112
Figura 81 - Esquema de numeração adotado para os átomos de carbono e de hidrogênio para a fosfina .....	113
Figura 82 - Proposta estrutural para o compostos 3a e 3b.....	114
Figura 83 - Espectro de infravermelho do ligante livre etsc e do composto 4a .....	115
Figura 84 - Esquema de numeração atribuído para analisar o espectro de RMN <sup>1</sup> H .....	117
Figura 85 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 4a .....	117
Figura 86 - Mapa de contorno gHMBC <sup>1</sup> H- <sup>15</sup> N para o complexo 4a .....	119
Figura 87 - Mapa de contorno gHSQC <sup>1</sup> H- <sup>15</sup> N para o complexo 4a .....	120
Figura 88 - Correlações entre átomos de hidrogênios e nitrogênios para o composto 4a .....	120
Figura 89 - Proposta estrutural para o composto 4a.....	121

---

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária. ....	23
Tabela 2 - Valores de IC <sub>50</sub> para linhagens de células tumorais pulmonares A549 e hepáticas HepG2 após 48 horas de incubação com os complexos sintetizados. ....	37
Tabela 3 - IC <sub>50</sub> dos complexos [Pd(L <sup>n</sup> )(X)] frente as linhagens HL-60 e U-937. ....	38
Tabela 4 - Valores de citotoxicidade para os complexos 2-5. ....	41
Tabela 5 - Procedência dos reagentes e solventes utilizados. ....	44
Tabela 6 - Dados obtidos por Infravermelho da p-toluil-difenifosfina e suas respectivas atribuições. .	59
Tabela 7 - Porcentagens de C, N e H, cor e medidas de temperatura de fusão para os compostos de Pd(II). ....	60
Tabela 8 - Principais modos vibracionais observados no espectro na região do infravermelho do ligante livre tsc, dos compostos 1a e 1b. ....	64
Tabela 9 - Dados de RMN <sup>1</sup> H (ppm) do ligante livre tsc e do Composto 1a. ....	67
Tabela 10 - Dados de RMN <sup>1</sup> H (ppm) do ligante livre tsc e do Composto 1b. ....	68
Tabela 11 - Principais correlações encontradas no mapa de contorno de gHSQC <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C. ....	71
Tabela 12 - Principais modos vibracionais observados no espectro na região do infravermelho do ligante livre mtsc e dos compostos 2a e 2b. ....	76
Tabela 13 - Deslocamentos químicos no RMN <sup>1</sup> H e suas atribuições para o Composto 2a. ....	78
Tabela 14 - Deslocamentos químicos no RMN <sup>1</sup> H e suas atribuições para o Composto 2b. ....	88
Tabela 15 - Espectro RMN <sup>13</sup> C do Composto 2b. ....	90
Tabela 16 - Principais modos vibracionais observados no espectro de absorção na região do infravermelho do composto [PdCl(ftsc)(dpt)]Cl (3a), [PdCl(ftsc)(dpt)] (3b) e suas atribuições. ....	100
Tabela 17 - Alguns deslocamentos químicos no espectro de RMN <sup>1</sup> H e suas atribuições. ....	102
Tabela 18 - Principais deslocamentos químicos no espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 3b e suas atribuições. ....	108
Tabela 19 - Correlações entre os hidrogênios da metila. ....	110
Tabela 20 - Principais modos vibracionais observados no espectro na região do infravermelho do ligante livre etsc e do Composto 4a. ....	116
Tabela 21 - Alguns deslocamentos químicos no espectro de RMN <sup>1</sup> H do complexo 4a e suas atribuições. ....	118
Tabela 22 - Valores de IC <sub>50</sub> para os compostos 1b, 2b, 3b e 4a frente à LM3. ....	122
Tabela 23 - Valores de IC <sub>50</sub> de complexos da série [PdX(PPh <sub>3</sub> )(L)]X (L = mtsc, ftsc; X = Cl Br, I, SCN) e do [PdCl(dpt)(etsc)]Cl (4a) <sup>52</sup> frente a linhagem LM3. ....	123

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**tsc** – Tiossemicarbazida

**mtsc** – 4-metil-3-tiossemicarbazida

**ftsc** – 4-fenil-3-tiossemicarbazida

**etsc** – 4-etil-3-tiossemicarbazida

**dpt** – *p*-toluol-difenilfosfina

**PPh<sub>3</sub>** – Trifenilfosfina

**IC<sub>50</sub>** – concentração necessária para inibir em 50% o crescimento celular

**LM3** – adenocarcinoma mamário

**CDCl<sub>3</sub>** – Clorofórmio deuterado

**APT** – Espectroscopia RMN Attached Proton Test

**gHSQC** – Espectroscopia de Correlação Heteronuclear à uma ligação

**gHMBC** – Espectroscopia de Correlação Heteronuclear à mais ligações

**gCOSY** – Espectroscopia de Correlação Homonuclear

**DEPT** – Espectroscopia RMN Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

**gTOCSY** - Espectroscopia de Correlação Homonuclear Total

---

---

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\nu_{as}$  - estiramento assimétrico no espectro de absorção na região do IV

$\nu_s$  - estiramento simétrico no espectro de absorção na região do IV

$\delta$  - deformação angular referente à absorção na região do infravermelho (IV) ou deslocamento químico referente à ressonância magnética nuclear (RMN).

$\gamma$  - deformação angular fora do plano no espectro de absorção na região do IV

$\beta$  - deformação no plano no espectro de absorção na região do IV

$\Phi$  - respiração do anel

$J$  - constante de acoplamento

$\mu$  - grupo ou ligante coordenado em ponte

$s$  - simpleto

$d$  - duplete

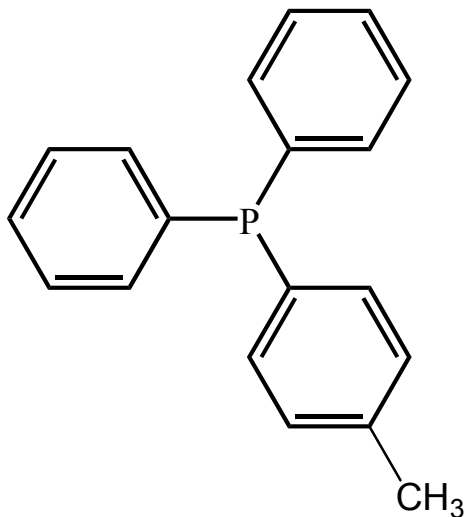
$m$  - multiplete

$q$  - quinteto

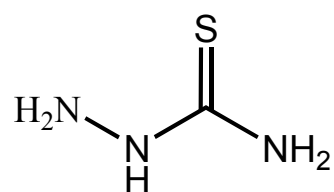
---

---

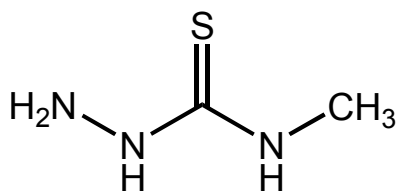
LISTA DE FÓRMULAS ESTRUTURAIS



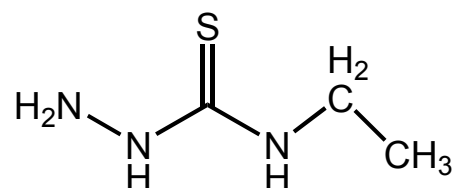
*p*-toluidifenilfosfina (dpt)



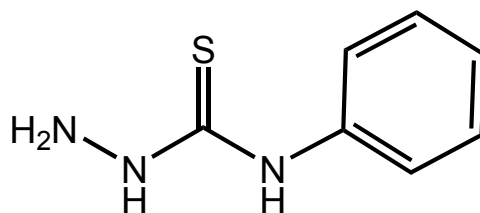
Tiossemicarbazida (tsc)



4-metil-3-tiossemicarbazida (mtsc)



4-etil-3-tiossemicarbazida (etsc)



4-fenil-3-tiossemicarbazida (ftsc)

---

---

---

---

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>22</b>
Câncer .....	22
Metalofármacos de Platina .....	27
Complexos de Paládio(II) como alternativa para o desenvolvimento de novos agentes antitumorais .....	29
Planejamento de compostos de Pd(II) biologicamente ativos contendo ligantes N,S-quelantes .....	34
<b>OBJETIVOS E PLANEJAMENTO DA PESQUISA .....</b>	<b>42</b>
<b>PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>44</b>
Reagentes e Solventes .....	44
Sínteses .....	45
Técnicas de Caracterização dos Compostos .....	48
<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>51</b>
Tiossemicarbazidas: modos de coordenação e considerações espectroscópicas ..	51
Fosfinas monodentadas: considerações gerais e Espectroscopia na região do Infravermelho .....	57
Análise Elementar e Medidas de Ponto de Fusão dos complexos de Pd(II) .....	60
Estudos Espectroscópicos dos compostos [PdCl(tscH)(dpt)]Cl (1a) e [PdCl(tsc)(dpt)] (1b) .....	62
Estudos Espectroscópicos dos compostos [PdCl(mtsc)(dpt)]Cl (2a) e [PdCl(mtsc)(dpt)] (2b) .....	75
Estudos Espectroscópicos dos compostos [PdCl(ftsc)(dpt)]Cl (3a) e [PdCl(ftsc)(dpt)] (3b) .....	98
Estudos Espectroscópicos do composto [PdCl(etsc)(dpt)] (4a) .....	115
Atividade Citotóxica .....	122

---

---

**CONCLUSÕES ..... 124**

**PERSPECTIVAS..... 126**

**REFERÊNCIAS..... 127**

## INTRODUÇÃO

### Câncer

É o nome dado a um conjunto de doenças (mais de 100 doenças) em que suas células possuem a capacidade de se dividir rapidamente e desordenadamente cujo crescimento é descontrolado e invadem os tecidos e órgãos, podendo se espalhar para diversas partes do corpo (metástase). Como se dividem rapidamente e descontrolavelmente, estas células tendem a serem muito agressivas e incontroláveis originando um acúmulo de células cancerosas chamadas de tumores malignos ou neoplasias malignas. Por outro lado, os tumores benignos são massas concentradas de células que se multiplicam lentamente e são semelhantes ao tecido original e saudável, raramente prejudica o organismo<sup>1</sup>.

Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do organismo. Se o câncer tem início em tecidos epiteliais como pele ou mucosas é denominado Carcinoma, quando se inicia em tecidos conjuntivos como o ósseo, músculos ou cartilagem é chamado de Sarcoma. O maior número de novos casos de câncer no Brasil para o ano de 2014 são: o de próstata em homens, de mama feminina e de cólon de útero em mulheres e de colo, reto, pulmão, estômago, boca (cavidade oral) e de pele em ambos os sexos. Cerca de 65,78% dos novos casos de câncer se enquadra em um destes tipos de câncer, sendo que, o câncer de pele não melanoma e o de próstata serão os tipos que terão maior incidência, respectivamente, 98.420 e 68.800 novos casos. No total, mais de 576.000 novos casos de câncer tendem a surgir para o ano de 2014, desses novos casos, cerca de 52,44% para indivíduos do sexo masculino e 47,56% para indivíduos do sexo feminino. A tabela 1 mostra os diferentes tipos de câncer<sup>2</sup>, localização primária no organismo e a estimativa do número de novos casos para o ano de 2014.

---

**Tabela 1** - Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária

Tipos de Neoplasia	Estimativa dos Casos Novos							
	Homens				Mulheres			
	Estado		Capitais		Estado		Capitais	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	68.800	70,42	17.540	82,93	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	57.120	56,09	19.170	80,67
Colo do Útero	-	-	-	-	15.590	15,33	4.530	19,20
Sistema Respiratório	16.400	16,79	4.000	18,93	10.930	10,75	3.080	13,06
Colon e Reto	15.070	15,44	4.860	22,91	17.530	17,24	5.650	23,82
Estômago	12.870	13,19	2.770	13,07	7.520	7,41	2.010	8,44
Cavidade Oral	11.280	11,54	2.220	10,40	4.010	3,92	1.050	4,32
Laringe	6.870	7,03	1.460	6,99	770	0,75	370	1,26
Bexiga	6.750	6,89	1.910	8,91	2.190	2,15	730	2,97
Esôfago	8.010	8,18	1.460	6,76	2.770	2,70	540	0,00
Ovário	-	-	-	-	5.680	5,58	2.270	9,62
Linfoma de Hodgkin	1.300	1,28	410	5,72	880	0,83	420	8,64
Linfoma não Hodgkin	4.940	5,04	1.490	6,87	4.850	4,77	1.680	7,06
Tireóide	1.150	1,15	470	1,76	8.050	7,91	2.160	9,08
Sistema Nervoso Central	4.960	5,07	1.240	5,81	4.130	4,05	1.370	5,81
Leucemias	5.050	5,20	1.250	5,78	4.320	4,24	1.250	5,15
Corpo do Útero	-	-	-	-	5.900	5,79	2.690	11,24
Pele Melanoma	2.960	3,03	950	4,33	2.930	2,85	1.150	4,57
Outras Localizações	37.520	38,40	9.070	42,86	35.350	34,73	8.590	36,49
Pele não Melanoma	98.420	100,75	19.950	92,72	83.710	82,24	22.540	95,26
Total	302.350	309,53	70.750	334,08	274.230	269,35	81.250	343,85

Fonte: Adaptado de [2]

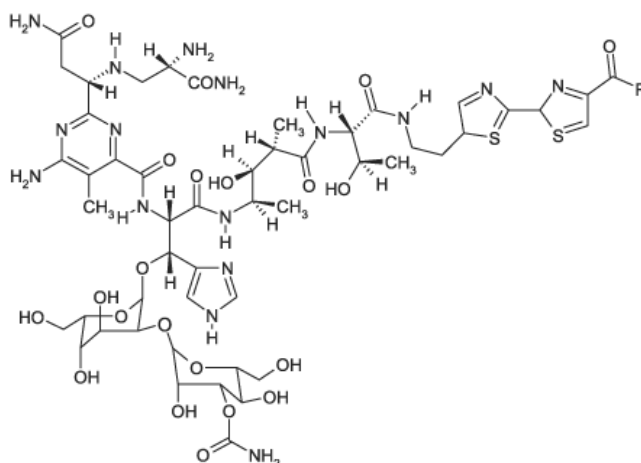
São variadas as causas do câncer podendo ser de origem externa, internas e, ou, inter-relacionadas. De todos os casos, entre 80% à 90% dos tumores malignos estão diretamente ligadas a fatores de origem externa ambientais associadas aos hábitos e costumes do indivíduo e da sociedade. As causas internas são, na maioria dos casos, geneticamente pré-determinadas e ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. O envelhecimento traz mudanças nas células que aumentam a suscetibilidade à transformação e mutação maligna somado ao fato de que as células das pessoas idosas terem sido expostas por mais tempo aos diferentes fatores de risco denominadas cancerígenos ou carcinógenos que aumentam a probabilidade do surgimento de células tumorais. Os principais fatores de risco de câncer podem ser encontrados no ambiente ou serem herdados. O tabagismo, o alcoolismo, um mal hábito alimentar, uso indiscriminado de medicamentos ou sem prescrição médica, exposição excessiva da radiação solar ou de outra fonte de radiação, fatores ocupacionais e hábitos sexuais são os principais fatores de risco de origem externa relacionados ao ambiente<sup>1</sup>. A hereditariedade é um fator de risco de origem interna e geralmente está associada com os fatores de riscos de origem externa, são raros os tipos de cânceres originados exclusivamente de fatores hereditários, familiares e/ou étnicos, por exemplo, indivíduos portadores de retinoblastoma apresentam um histórico familiar deste tumor, outro exemplo, é a leucemia linfócita que é rara em indivíduos com etnia asiática e o sarcoma de Ewing é muito raro em afrodescendentes<sup>1</sup>.

O tratamento de tumores e do câncer é realizado através de cirurgia, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e hormonioterapia. Na maioria dos casos são empregados mais de um método. A quimioterapia é um método de tratamento que utiliza medicamentos para prevenir ou destruir as células doentes que formam o tumor. Cada medicamento age de uma maneira diferente e por este motivo são utilizados vários tipos a cada vez que o paciente recebe o tratamento. Infelizmente, alguns efeitos colaterais surgem dependendo do fármaco utilizado como: fraqueza, diarreia, perda ou ganho de peso, feridas na boca, queda de cabelo e de pelos no corpo, enjoo, vômitos, tonteadas<sup>3</sup>. Os principais fármacos utilizados na quimioterapia são: os inibidores mitóticos como a Vimbastina e a Vincristina, os antibióticos como a Bleomicina, os antimetabólitos como o Fluoracil e o 6-mercaptopurina e os alquilantes contendo platina em sua estrutura como a carboplatina, nedaplatina,

---

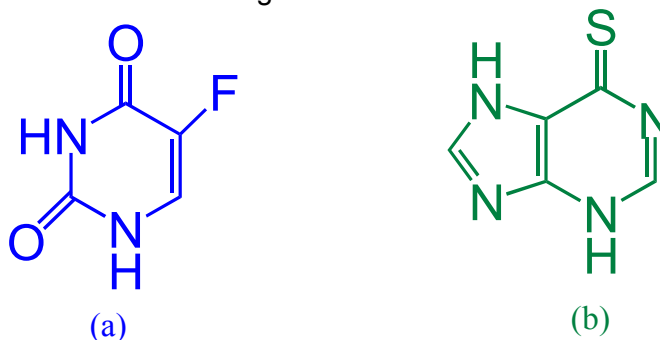


**Figura 3** - Esquema estrutural do fármaco bleomicina utilizado como agente antibiótico



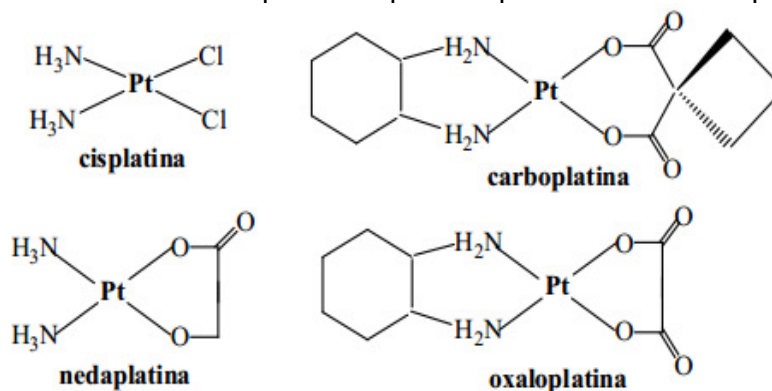
Fonte: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422005000100021](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000100021)

**Figura 4** - Esquemas estruturais dos fármacos (a) fluoracil e (b) 6-mercaptopurina utilizado como agente antimetabólito



Fonte: autor

**Figura 5** - Esquema estrutural de quimioterápicos alquilantes à base de platina utilizados.



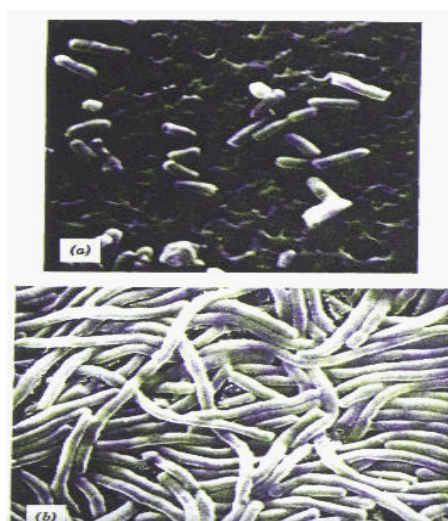
Fonte: autor

## Metalo-fármacos de Platina

Atualmente, a quimioterapia para o tratamento do câncer utiliza-se compostos orgânicos e complexos metálicos. O estudo de compostos contendo metais para o uso quimioterápico ganhou destaque e foi impulsionado devido a descoberta de propriedades antitumorais do *cis*-diaminodicloroplatina(II), conhecida como cisplatina cuja fórmula é  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ . Um composto com esta fórmula foi descrita, primeiramente, por Reiset em 1844 e um ano depois Peyrone descreveu um outro composto de mesma fórmula. Somente em 1893, o químico Werner propôs a isomeria destes compostos identificando a forma *trans* e que correspondia ao composto descrito por Reiset enquanto que o descrito por Peyrone correspondia ao isômero *cis*<sup>5</sup>.

Mais de um século depois das descrições feitas por Reiset e Peyrone e quase 80 anos após a identificação dos isômeros feita por Werner, as propriedades antitumorais de compostos contendo a platina foram descobertas. O físico Barnett Rosenberg estudou os efeitos do campo elétrico em uma cultura de bactérias de *Escherichia coli* e observou que a divisão celular foi inibida e as células da bactéria formavam filamentos alongados, pois as células não conseguiram se dividir<sup>5-7</sup>. A figura 6 mostra culturas de *Escherichia coli* em um meio sem a cisplatina e a outra contendo a cisplatina<sup>6</sup>.

**Figura 6** - Fotografias em microscópio eletrônico de culturas de *Escherichia coli* em: (a) meio sem a presença da cisplatina e (b) meio contendo a cisplatina.



Fonte: <http://chemcases.com/cisplat/cisplat01.htm>

A partir deste ponto, buscou-se entender o fenômeno e os possíveis agentes responsáveis pelo tal fato e as pesquisas mostraram que a platina do eletrodo se dissolvia no meio da cultura e na solução que continham os sais de amônio levando a formação de espécies complexas do metal em que ocorre uma reação fotoquímica ocasionando a troca do ligante  $\text{Cl}^-$  por  $\text{NH}_3$  na esfera de coordenação da platina. Diversos pesquisadores sintetizaram os isômeros *cis* e *trans* e, somente, o isômero *cis* mostrou ser ativo biologicamente. Devido a esses resultados, uma série de complexos de platina foi sintetizada e testada em tumores de camundongos e a grande maioria dos compostos eficazes era neutra e de configuração *cis*.

Nos Estados Unidos da América, em 1978, a FDA (Food and Drug Administration) aprovou a utilização da cisplatina para o uso clínico e no tratamento de diversos tipos de cânceres. No início, foram testados clinicamente em pacientes terminais e posteriormente em tumores localizados como o câncer de ovário e testículos tornando-os curáveis em 80% dos casos, visto que, o carcinoma de testículos era letal quase na totalidade dos casos<sup>5</sup>.

Contudo a cisplatina apresenta inúmeros efeitos colaterais, as mais comuns são: imunossupressão (redução da atividade e eficiência do sistema imunológico), insuficiência renal, nefrotoxicidade, efeitos tóxicos cumulativos nos rins, medula óssea e nos ouvidos, ototoxicidade (dano no sistema coclear resultante da exposição a uma substância química), náuseas, vômitos, perda de audição, anemias, eventos tromboembólicos, dificuldade de respiração, perda de apetite, ganho ou perda de peso, taquicardia, hipertensão, infarto do miocárdio, problemas na função das gônadas, toxicidade retinal, soluços, convulsões, espasmos musculares, fibrose e pode levar a morte se o tratamento for prolongado. Além disso, a cisplatina é mutagênica, embriotóxica e teratogênica, levando a má formação de algum tecido ou órgão que determina uma anomalia morfológica e deficiência física<sup>8</sup>. Somado aos efeitos adversos, muitas vezes a cisplatina não apresenta o efeito desejado devido à resistência intrínseca que algumas células tumorais possuem frente a cisplatina ou resistência adquirida pelas células tumorais durante o tratamento. A cisplatina enfrenta dificuldades para alcançar o alvo farmacológico em doses apreciáveis devido à presença de outras biomoléculas contendo enxofre em sua composição, como a metalotiona e a glutatona, que interagem com a cisplatina fazendo com que uma pequena parcela da quantidade

---

total administrada ao indivíduo chegue às células tumorais. As células cancerígenas, ainda, possuem uma capacidade muito rápida de desenvolver mecanismos para dificultar a entrada da cisplatina para o interior da célula e consegue reparar rapidamente os danos e lesões induzidas à fita do DNA<sup>9</sup>.

Outros compostos contendo a platina foram pesquisados e estudos relacionando estrutura química com a atividade citotóxica frente a células tumorais mostram que a atividade antineoplásica de complexos de platina estavam relacionadas aos isômeros na forma *cis*, devem ser preferencialmente neutros pois presume-se que penetram no interior na célula através da membrana celular mais facilmente e a grande maioria são complexos de platina(II). Complexos de platina(II) sofrem reações de substituição de ligantes no organismo, pois geralmente contém pelo menos um grupo abandonador e apresentam uma moderada labilidade. Ligantes bidentados, preferencialmente, formam anéis com a platina desde que sejam energeticamente e termodinamicamente favoráveis de 5 ou 6 membros. Em 1987, a carboplatina foi aprovada a sua comercialização nos Estados Unidos e é melhor tolerado pelo organismo reduzindo os efeitos colaterais, porém não atua em células resistentes a cisplatina; outros complexos de platina(II) foram estudados e hoje aplicados: a oxaloplatina, nedaplatina e a loboplatina<sup>5</sup>.

### **Complexos de Paládio(II) como alternativa para o desenvolvimento de novos agentes antitumorais**

Os efeitos adversos, o elevado custo de produção de complexos de platina(II) e as resistências das células tumorais são dificuldades que levaram a necessidade de se obter novos compostos capazes de atuar sobre a célula cancerosa e ao mesmo tempo minimizar os efeitos colaterais. De modo geral, os metais têm efeitos tóxicos, geralmente resultado da sua ligação com biomoléculas (ex. proteínas, ácidos nucleicos, peptídeos, aminoácidos e enzimas). Muitos dos metais se ligam aos grupos tióis, constituintes de diversas biomoléculas que muitas vezes são cruciais para o fornecimento de energia e transporte de nutrientes e gases das células<sup>10,11</sup>.

---

Apesar dos efeitos colaterais conhecidos do uso de metais na Medicina, os metalo-fármacos têm se mostrados eficientes na prevenção e combate de um número significativo de enfermidades. Dentro desse contexto, um grande número de compostos metálicos vem sendo investigado pelas suas potencialidades Farmacológicas como complexos de rutênio(II)<sup>12</sup>, cobre(II)<sup>13,14</sup>, cobalto(II)<sup>15,16</sup>, ferro(II)<sup>17</sup> e paládio(II)<sup>18-23</sup>.

Particularmente, os complexos de paládio(II) têm sido alvo de muitas investigações, pois a Química de coordenação dos íons Pd(II) possui analogias e propriedades semelhantes aos íons Pt(II) como configuração eletrônica  $d^8$ , raios atômicos próximos {Pt(II) = 0,74 Å e Pd(II) = 0,78 Å} e a geometria quadrática plana<sup>24,25</sup>.

Contudo, os primeiros ensaios de citotoxicidade envolvendo compostos de paládio(II) indicaram que estes tinham uma tendência de ser menos ativos que os compostos análogos de platina(II). Tal fato foi atribuído à elevada cinética de troca de ligantes característica dos complexos de paládio(II), os quais reagem muito mais rapidamente (cerca de  $10^5$  vezes) que os seus análogos de platina(II)<sup>24-26</sup>. Esse comportamento em solução acarreta a eliminação dos grupos abandonadores da esfera de coordenação do metal, tendo como consequência, à formação de espécies muito reativas que são incapazes de atingir os seus alvos farmacológicos<sup>25-28</sup>. Uma alternativa para minimizar esse efeitos cinéticos e do processo de hidrólise consiste no planejamento de compostos de paládio(II) termodinamicamente mais estáveis e menos lábeis a partir da síntese de quelatos.

Para se obter compostos quelatos, é necessário a utilização de ligantes que sejam capazes de se coordenar ao centro metálico através de 2 ou mais átomos. O efeito quelato termodinâmico torna os complexos quelatos mais estáveis termodinamicamente que os seus análogos constituídos por ligantes monodentados devido, em parte, a fatores entrópicos que acompanham a liberação dos ligantes da esfera de coordenação<sup>10</sup>.

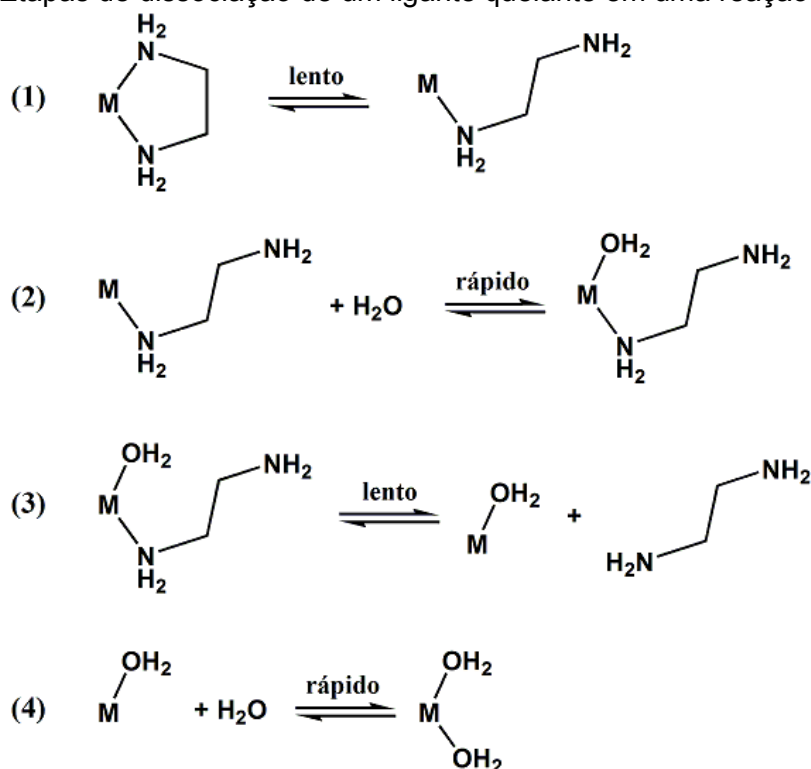
O efeito quelato também é observado cineticamente. A diferença na ligação e dissociação do segundo sítio de coordenação do ligante polidentado também é observado cineticamente. A substituição de um ligante quelato é geralmente mais lenta quando comparada a de um ligante monodentado. As explicações para esse

---

efeito baseiam-se em dois fatores: a energia necessária para retirar o primeiro átomo coordenado e a probabilidade da reversão dessa primeira etapa<sup>29</sup>.

Por exemplo, a reação de aquação envolvendo o ligante bidentado etilenodiamina (figura 7) deve ter duas etapas de dissociação, uma para cada átomo coordenado (a adição de água nas etapas 2 e 4 deve ser provavelmente rápida, devido a sua alta concentração):

**Figura 7** – Etapas de dissociação de um ligante quelante em uma reação de aquação



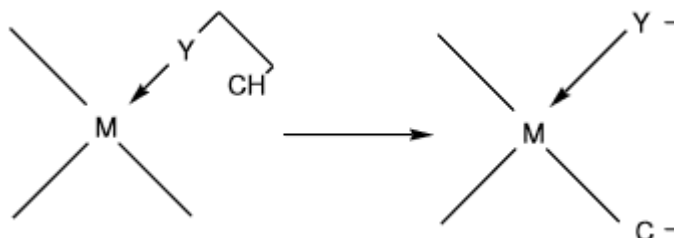
Fonte: adaptado de [29]

A primeira etapa de dissociação (1) é esperada ser mais lenta que a dissociação similar da amônia, pois o ligante deve se dobrar e girar para afastar o grupo amino livre do metal. A segunda etapa de dissociação (3) também deve ser lenta uma vez que a concentração desse intermediário é baixa e porque também a primeira etapa de dissociação (1) pode ocorrer facilmente no sentido inverso. O nitrogênio descoordenado é mantido próximo ao metal pelo resto do ligante, fazendo com que a sua religação seja muito provável<sup>29</sup>. No geral, esse efeito quelato cinético reduz as velocidades de reações de aquação por fatores de 20 a 10<sup>5</sup>.

Os compostos ciclopaladados constituem uma classe de quelatos de paládio(II) que se destacam por apresentarem atividade citotóxica promissora frente

às células tumorais. Os ciclopaladados são caracterizados por possuírem em sua estrutura um anel contendo uma ligação coordenada entre o paládio e um átomo doador Y, pertencente aos grupos 15 e 16 da tabela periódica e uma ligação metal-carbono. Nesse processo a ligação metal-carbono é formada pelo rompimento de uma ligação carbono-hidrogênio<sup>26</sup> como representado na Figura 8:

**Figura 8** - Representação esquemática do processo de ciclometalação



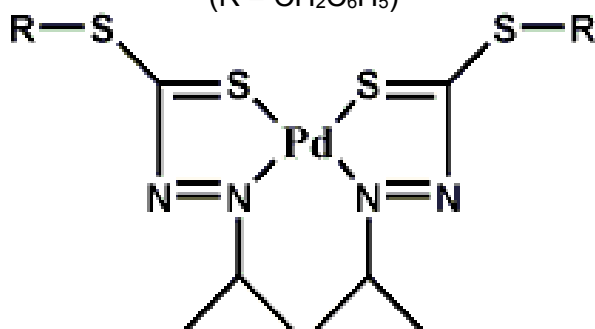
Fonte: autor

Os anéis metalados podem variar de 3 a 11 membros, dependendo da posição da ligação carbono-hidrogênio com respeito ao átomo doador Y, porém os mais comuns e estáveis são os ciclopaladados de cinco e seis membros no anel.

Dentro desse contexto, em 1978, após a investigação da atividade antitumoral de um grande número de quelatos metálicos contendo bases de Schiff derivados de S-alkilcarbazonos, Das e Livingstone<sup>30</sup> concluíram que dentre os quelatos em que o ligante bidentado apresenta, no mínimo, um átomo de enxofre, os de Pd(II) são agentes antitumorais mais efetivos que os quelatos de outros metais. Segundo os autores, os quelatos de Pd(II) e Pt(II) apresentam estabilidade termodinâmica muito maior em relação aos seus análogos de Ni(II), Cu(II) e Zn(II). Entretanto, os quelatos de Pd(II) são mais lábeis que os de Pt(II), o que os torna mais adequados para a interação covalente com o(s) alvo(s) farmacológico(s) e posterior destruição das células cancerosas.

Um exemplo ilustrativo sobre a diferença da atividade citotóxica observada entre quelatos de Pd(II) e Pt(II) é observada no trabalho de Ali *et al.*<sup>30</sup>, no qual a atividade antitumoral das bases de Schiff Hasme (R = CH<sub>3</sub>) e Hasbz (R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) e de seus complexos de Pd(II) (Figura 9) foi avaliada frente células humanas T-linfoblásticas leucêmicas.

**Figura 9** - Fórmula estrutural geral dos complexos  $[\text{Pd}(\text{asme})_2]$  ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) e  $[\text{Pd}(\text{asbz})_2]$  ( $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ )



Fonte: [31]

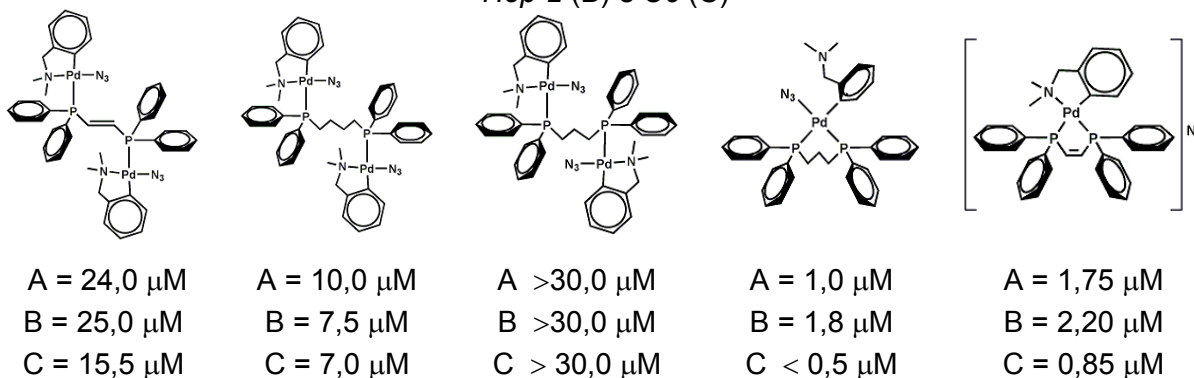
Os resultados indicaram que a base Hasme é fracamente citotóxica enquanto que a Masbz é inativa. Entretanto, a quelação destes ligantes frente ao Pd(II) aumenta dramaticamente a sua atividade antitumoral. Os complexos  $[\text{Pd}(\text{asme})_2]$  e  $[\text{Pd}(\text{asbz})_2]$  apresentaram elevada atividade citotóxica contra células leucêmicas com valores de  $\text{IC}_{50}$  de 2,5 e 2,9  $\mu\text{g cm}^{-3}$ , respectivamente, sendo mais ativos que a droga padrão tamoxifen. O composto  $[\text{Pd}(\text{asme})_2]$  também apresenta atividade significativa contra a linhagem 9KB (carcinoma humano da epiderme da nasofaringe). O análogo  $[\text{Pt}(\text{asme})_2]$  mostrou ser muito pouco ativo enquanto que o  $[\text{Pt}(\text{asbz})_2]$  é totalmente inativo contra células T-leucêmicas.

O trabalho de Das e Livingstone<sup>31</sup> representou um marco importante nas pesquisas das potencialidades terapêuticas dos derivados de Pd(II). Desde então, o interesse por complexos de Pd(II) como possíveis agentes antitumorais vem aumentando significativamente. Nos últimos 10 anos, um número relevante de trabalhos de revisão nessa área foram publicados, mostrando claramente a importância dos compostos de Pd(II) na área da Química Inorgânica Medicinal<sup>32-35</sup>.

No âmbito da pesquisa nacional, o primeiro estudo sobre a atividade citotóxica de compostos de paládio(II) foi descrito pelo nosso grupo em 1999 em parceria com pesquisadores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (FCFAR-UNESP)<sup>36</sup>. Índices de citotoxicidade muito promissores frente às linhagens de células tumorais humanas C6(glioma cerebral), Hep-2(orofaringe) e Hela(cólon de útero) foram obtidos empregando-se derivados quelatos de Pd(II) mono e binucleares contendo fosfinas (Figura 10), preparados a partir da reação entre o ciclometalado  $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\mu\text{-N}_3)]_2$  e as difosfinas 1,3-

bis(difenilfosfina)propano (dppp), 1,4-bis (difenilfosfina)butano (dppb); cis-1,2 bis(difenilfosfina)etileno (cis-dppet) e trans-1,2(difenilfosfina)etileno (trans-dppet).

**Figura 10** - Fórmulas estruturais dos organometálicos de paládio(II) sintetizados com o ligante *dmba* e suas as concentrações inibitórias ( $IC_{50}$ ) em  $\mu M$  frente as linhagens *Hela* (A), *Hep-2* (B) e *C6* (C)



Fonte: [36]

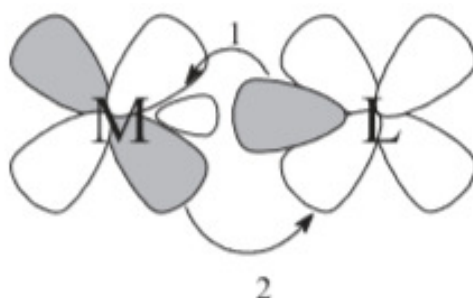
### Planejamento de compostos de Pd(II) biologicamente ativos contendo ligantes N,S-quelantes

Uma estratégia muito utilizada para aumentar a estabilidade termodinâmica de complexos de Pd(II) e, conseqüentemente, elevar seu acúmulo próximo ao seu alvo farmacológico, envolve o uso de ligantes quelatos. Os ligantes N,S-doadores são muito interessantes para esse propósito, principalmente no que diz respeito à presença do átomo de enxofre. Por ser uma base mole, ou seja, mais polarizável, o átomo de enxofre possui uma grande afinidade pelo íon paládio(II), um ácido mole<sup>37</sup>. Logo, a ligação Pd-S é relativamente forte e os complexos de Pd(II) contendo ligantes N,S-quelantes apresentam um grande potencial antitumoral, já que tendem a ser termodinamicamente mais estáveis e cineticamente menos lábeis em relação aos seus análogos constituídos por ligantes monodentados<sup>38</sup>.

Particularmente, a incorporação de fosfinas terciárias no arcabouço molecular de complexos de Pd(II) contendo ligantes N,S-doadores vem sendo usada sistematicamente por muitos grupos de pesquisa na obtenção de compostos biologicamente ativos. As fosfinas se coordenam ao metal através de dois principais mecanismos: possuem um par de elétrons livre e disponível capaz de formar

ligações  $\sigma$  estáveis e orbitais 3d e  $\sigma^*$  vazios<sup>39,40</sup>. Em outras palavras, as fosfinas conseguem combinar as propriedades da ligação  $\sigma$  doadora forte com as ligações  $\pi$  aceitadoras. Neste tipo de ligação química, a densidade eletrônica é sinergicamente compartilhada entre o metal e o ligante formando ligações estáveis<sup>40</sup> como mostrada na figura 11.

**Figura 11** - Representação das interações metal-ligante: 1 = ligação  $\sigma$  e 2 = retrodoação  $\pi$ .



Fonte: [42]

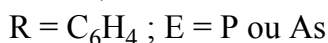
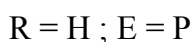
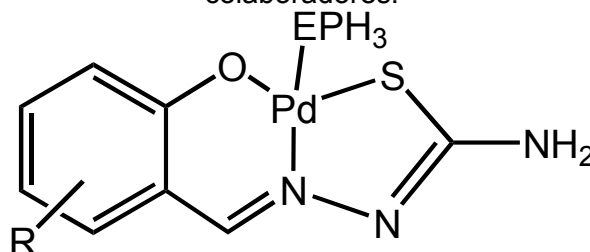
A inserção de fosfinas terciárias na estrutura molecular do complexo aumenta sua lipofilicidade e, conseqüentemente, pode auxiliar a sua permeabilidade através da membrana celular<sup>41</sup>. Além disso, as fosfinas monodentadas coordenadas têm a capacidade de ocupar bolsões hidrofóbicos nos sítios de várias enzimas, o que auxilia na estabilização da supramolécula composto metálico-enzima<sup>42-44</sup>.

Segundo a teoria ácido-base de Pearson<sup>37</sup>, a fosfina é uma base mole e sua coordenação com metais de transição do bloco d de baixos estados de oxidação gera complexos termodinamicamente estáveis. Por outro lado, a fosfina é um ligante adequado para a retrodoação e consegue estabilizar metais que possuem valência e estados de oxidação mais elevados, exercendo alterações fundamentais na reatividade e estabilidade do centro metálico além de apresentarem um acentuado efeito *trans*<sup>40</sup>. O efeito *trans* consiste na labilização de ligantes na direção *trans* relativo a outros ligantes e é atribuído a fatores eletrônicos e cinéticos na qual é o efeito do ligante na velocidade de substituição na posição *trans*. Um ligante direcionador forte *trans* promove uma substituição mais rápida de um ligante *trans* do que *cis*, com isso, podemos prever a estrutura do complexo. Em um efeito *trans* competitivo, os ligantes  $\pi$  aceitadores (ex. fosfinas) competem com outros ligantes  $\pi$  aceitadores *trans*-relacionados (por exemplo ligantes sulfurados) pelos elétrons do

centro metálico, retirando densidade eletrônica do metal e, como consequência, a preferência dos ligantes em se posicionar *cis* uma em relação a outra. Devido à afinidade entre o íon paládio(II) e o átomo de fósforo das fosfinas (ambos são macios segundo Pearson<sup>37,45</sup>, a ligação Pd-P é relativamente forte e, conseqüentemente, a tendência das fosfinas se dissociarem em solução é menor. Cabe ainda destacar que a incorporação de ligantes menos lábeis e volumosos (como as fosfinas terciárias) no arcabouço molecular de complexos de Pd(II) também é interessante do ponto de vista cinético. É bem estabelecido que compostos quadráticos planares de Pd(II) e Pt(II) sofrem reações de substituição de ligantes recebendo o ataque do grupo de entrada por uma das faces do plano formado por sua geometria de coordenação, com o grupo de entrada fornecendo densidade eletrônica ao orbital  $d_{z^2}$  vazio do Pd(II)- $d^8$  <sup>46</sup>. O ataque bem sucedido irá gerar um rearranjo entre os ligantes na esfera de coordenação, passando por uma etapa de transição onde o íon Pd(II) possui cinco ligantes em um arranjo bipirâmide-trigonal, com o grupo de entrada, o ligante *trans* e o grupo abandonador no mesmo plano. Se ocorrer o mecanismo de substituição convencional (associativo) referente ao íon Pd(II) no meio celular, como descrito, o impedimento estérico causado pelas fosfinas coordenadas deverá dificultar a formação do intermediário pentacoordenado. Desta forma, acredita-se que estes complexos tenham maiores chances de atingirem seus alvos farmacológicos.

Por exemplo, Prabhakaran e colaboradores<sup>23</sup> sintetizaram compostos de paládio(II) contendo um ligante da classe das tiossemicarbazonas, trifenilarsina e trifenilfosfina e os caracterizaram por técnicas de espectroscopia (figura 12).

**Figura 12** - Esquema da estrutura dos complexos sintetizados por Prabhakaran e colaboradores.



Fonte: adaptado de [25]

Os compostos foram submetidos a ensaios da atividade citotóxica frente a células humanas tumorais pulmonares A549 e hepáticas (IC<sub>50</sub>) e estudos da indução da liberação da enzima lactato desidrogenase (LHD). Os valores de IC<sub>50</sub> são mostrados na tabela 2.

**Tabela 2** - Valores de IC<sub>50</sub> para linhagens de células tumorais pulmonares A549 e hepáticas HepG2 após 48 horas de incubação com os complexos sintetizados

Complexos	Valor de IC <sub>50</sub> (μM)	
	A549	HepG2
[H2-(sal-tsc)]	30±2,91	27±2,65
[H2-(nap-tsc)]	27±1,67	15±1,49
[Pd(sal-tsc)(PPh <sub>3</sub> )] <b>(1)</b>	16±1,4	12±0,99
[Pd(H-sal-tsc)(AsPh <sub>3</sub> )] <b>(2)</b>	23±1,93	18±1,96
[Pd(nap-tsc)(PPh <sub>3</sub> )] <b>(3)</b>	13±0,87	9±0,48
[Pd(nap-tsc)(AsPh <sub>3</sub> )] <b>(4)</b>	22±2,02	18±1,83
Cisplatina	25±2,13	9±0,54

Fonte: adaptado de [23]

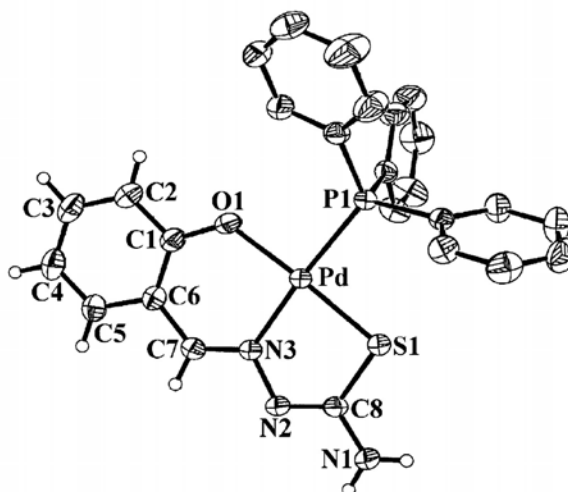
Os autores concluíram que os compostos de paládio(II) contendo os ligantes fosfínicos, arsênicos e da classe das tiossemicarbazonas (denominados Sal-tiossemicarbazona e Nap-tiossemicarbazona) mostram ser mais efetivos que a cisplatina frente a células tumorais humanas pulmonares A549 e hepáticas HepG2 no ensaio de IC<sub>50</sub> principalmente nos complexos contendo a fosfina. Além disso, os complexos de Pd(II) apresentaram maior porcentagem de inibição da enzima lactato desidrogenase quando comparada a cisplatina. A partir dessa evidência, os autores propuseram que as células tumorais foram destruídas, pelo menos em parte, devido a interação dos complexos de Pd(II) com essa enzima, comuns em células tumorais.

Halder *et al.*<sup>47</sup> descreveram a síntese, estrutura e o efeito citotóxico frente as linhagens HL-60 (leucemia) e U-937 (linfoma histiocítico) (Tabela 3) de seis complexos de paládio(II) de fórmula geral [Pd(L<sup>n</sup>)(X)] (L<sup>1</sup> = salicilaldeido tiossemicarbazona; L<sup>2</sup> = 2-hidroxiacetofenona tiossemicarbazona; L<sup>3</sup> = 2-hidroxinaftaldeido tiossemicarbazona) [X = trifenilfosfina ou picolina (pic)] (Figura 13). Quatro destes complexos se mostraram mais eficazes que a cisplatina frente às células leucêmicas e o composto [Pd(L<sup>2</sup>)(PPh<sub>3</sub>)] se mostrou mais eficiente também frente a linhagem celular U-937 apresentando um valor de IC<sub>50</sub> = 1,3 μM.

**Tabela 3** - IC<sub>50</sub> dos complexos [Pd(L<sup>n</sup>)(X)] frente as linhagens HL-60 e U-937.

Compostos	IC <sub>50</sub> (μM)	
	HL-60	U-937
[Pd(L <sup>1</sup> )(PPh <sub>3</sub> )]	2,5	4,8
[Pd(L <sup>2</sup> )(PPh <sub>3</sub> )]	0,6	1,3
[Pd(L <sup>3</sup> )(PPh <sub>3</sub> )]	203,0	231,6
[Pd(L <sup>1</sup> )(pic)]	16,2	7,3
[Pd(L <sup>2</sup> )(pic)]	7,1	6,6
[Pd(L <sup>3</sup> )(pic)]	6,5	7,7
Cisplatina	7,0	3,2

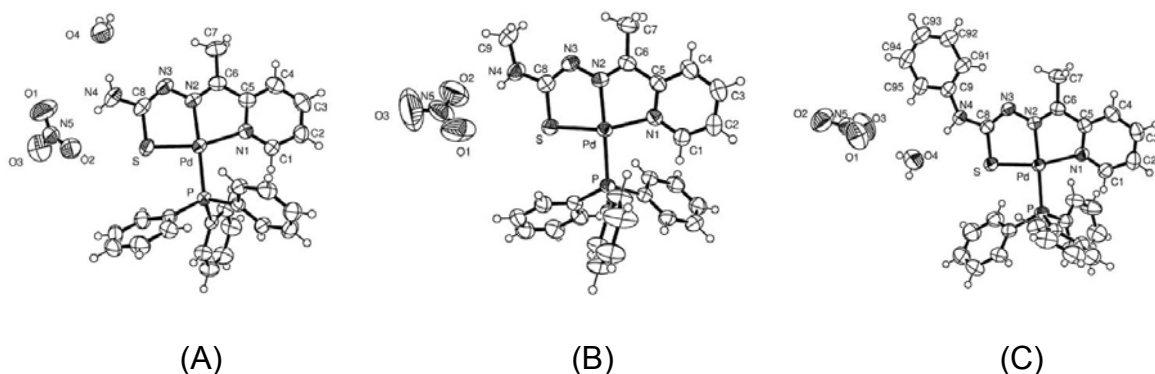
Fonte: adaptado de [47]

**Figura 13** - Estrutura molecular do complexo [Pd(L<sup>1</sup>)(PPh<sub>3</sub>)] resolvida por difração de raios X de monocristal

Fonte: [49]

Maia et al.<sup>48</sup> apresentaram o estudo da citotoxicidade de uma série de complexos de paládio(II) (Figura 14) com ligantes derivados de tiossemicarbazonas e a trifenilfosfina frente à células mamárias cancerígenas, MDA-MB231. A cisplatina foi usada como fármaco padrão nos testes.

**Figura 14** - Estruturas dos complexos [Pd(aptsc)(PPh<sub>3</sub>)](NO<sub>3</sub>).H<sub>2</sub>O (A); [Pd(apmtsc)(PPh<sub>3</sub>)](NO<sub>3</sub>) (B); [Pd(apptsc)(PPh<sub>3</sub>)](NO<sub>3</sub>).H<sub>2</sub>O (C)

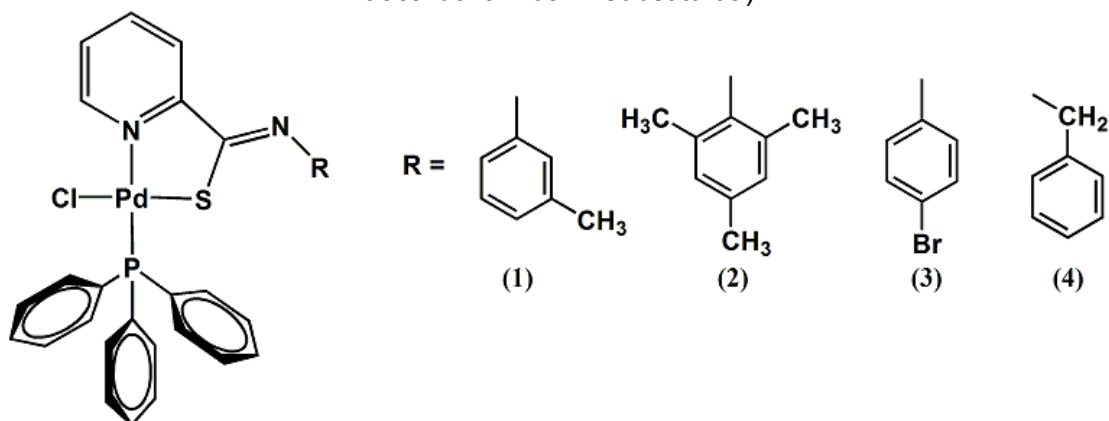


Fonte: [50]

Os resultados encontrados foram promissores, uma vez que os compostos se mostraram muito mais ativos que o fármaco de referência, apresentando valores de IC<sub>50</sub> entre 4,9 e 5,5 μM, já a cisplatina mostrou um IC<sub>50</sub> > 200 μM. Os valores similares de citotoxicidades encontrados para os complexos indicam um mecanismo bioquímico de ação bem semelhante entre os três, no entanto diferente quando comparado aquele apresentado pela cisplatina, devido à inatividade da droga neste caso.

Sindhuja et al.<sup>49</sup> sintetizaram e caracterizaram quatro complexos de fórmula geral [PdCl(L)(PPh<sub>3</sub>)] (Figura 15) (HL = piridina-2-tiocarboxamida-N-substituída; PPh<sub>3</sub> = trifenilfosfina) e avaliaram a citotoxicidade dessas espécies frente às linhagens de células tumorais HeLa e MCF-7.

**Figura 15** - Fórmulas estruturais dos complexos [PdCl(L)(PPh<sub>3</sub>)] (HL = piridina-2-tiocarboxamida-N-substituída)

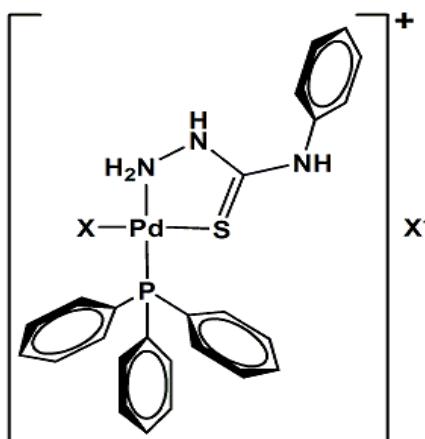


Fonte: autor

Os compostos **1** e **2** se mostraram muito mais ativos que a cisplatina, mostrando valores de  $IC_{50}$  entre 1,66 e 3,88  $\mu M$ , já a cisplatina apresentou um  $IC_{50}$  no intervalo de 12,63-13,86  $\mu M$ . O estudo da interação entre o CT-DNA e os complexos de Pd(II) por métodos espectroscópicos de absorção e emissão indicou que **1-4** interagem com o DNA via intercalação. Outros ensaios demonstraram que composto **5** foi capaz de se ligar a albumina de soro bovino (BSA) afetando a conformação dos resíduos de triptofano e tirosina da molécula da proteína.

Nosso grupo também tem se interessado na atividade antitumoral de complexos contendo ligantes *N,S*-quelantes e trifenilfosfina. No trabalho realizado por Rocha e colaboradores<sup>7</sup> foram sintetizados complexos catiônicos de paládio(II)  $[PdX(4-PhT)(PPh_3)]X$  (4-PhT = 4-fenil-3-tiossemicarbazida;  $PPh_3$  = trifenilfosfina; X = Cl, Br, I, SCN), cuja fórmula estrutural está mostrada na Figura 16.

**Figura 16** - Esquema estrutural dos complexos  $[PdX(4-PhT)(PPh_3)]X$  (4-PhT = 4-fenil-3-tiossemicarbazida;  $PPh_3$  = trifenilfosfina; X = Cl, Br, I, SCN)



Fonte: adaptado de [7]

Testes de citotoxicidade foram realizados frente a células cancerígenas murinas LM3 (adenocarcinoma mamária) e LP07 (adenocarcionama pulmonar) e os índices de citotoxicidade ( $IC_{50}$ ) foram comparados ao da cisplatina (Tabela 4).

**Tabela 4** - Valores de citotoxicidade para os complexos 2-5

Complexo		IC <sub>50</sub> (± SD) [μM]	
		LM3	LP07
Cisplatina		30,3±3,7	4,3±0,4
[PdCl(PPh <sub>3</sub> )(4-PhT)]Cl	<b>(2)</b>	8,57±1,21	7,11±0,64
[PdBr(PPh <sub>3</sub> )(4-PhT)]Br	<b>(3)</b>	8,84±2,80	3,58±0,16
[PdI(PPh <sub>3</sub> )(4-PhT)]I	<b>(4)</b>	2,79±0,58	3,72±0,71
[Pd(SCN)(PPh <sub>3</sub> )(4-PhT)](SCN)	<b>(5)</b>	4,61±1,69	3,56±0,31

Fonte: adaptado de [7]

Para a linhagem de células tumorais LM3, todos os compostos de paládio(II) mostraram serem mais efetivos que a cisplatina, mostrados valores de IC<sub>50</sub> na faixa de 2,79 - 8,84 μM. Com relação aos efeitos de citotoxicidade em células tumorais LP07, os compostos 3 à 5 apresentaram níveis de citotoxicidade na faixa de 3,0 à 4,4 μM, similares à cisplatina.

Medidas de eletroforese em gel de agarose foram realizadas para se determinar a influência destes compostos na estrutura terciária do DNA plasmideal circular. Em geral, todos os complexos foram capazes de modificar a mobilidade eletroforética do DNA circular, no entanto, isto só ocorre em concentrações elevadas a 100 μM. Tal fato sugere que o DNA não é o alvo principal responsável pela ação citotóxica destes complexos.

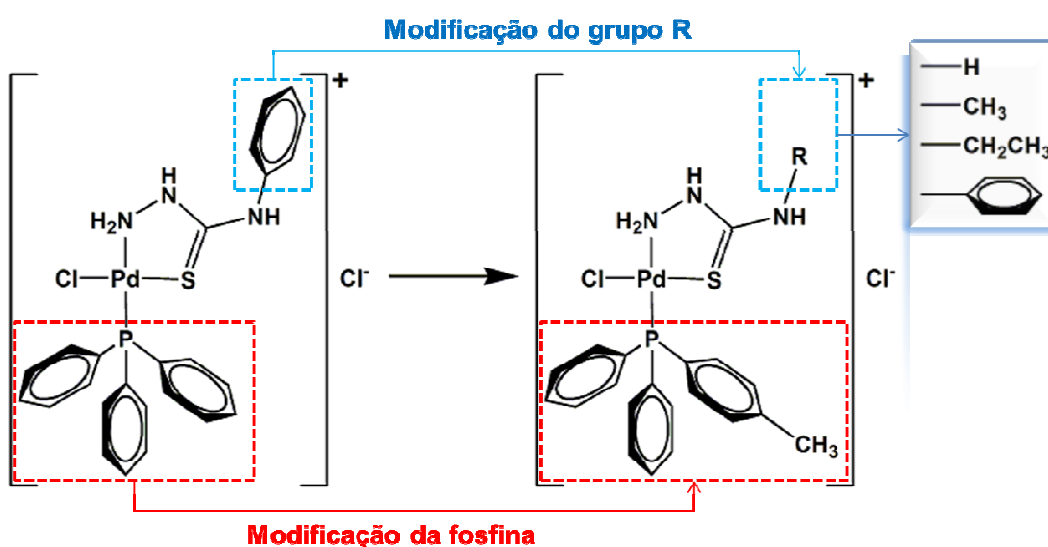
Recentemente, Rocha e colaboradores<sup>50</sup> demonstraram que esses complexos de Pd(II) são capazes de induzir a inibição a ação da enzima topoisomerase II sobre a estrutura super enrolada do DNA em concentrações entre 5-25 μM.

## OBJETIVOS E PLANEJAMENTO DA PESQUISA

Motivado pelos resultados obtidos até o momento, o presente trabalho tem como objetivo sintetizar e caracterizar compostos de paládio(II) contendo ligantes tiossemicarbazidas (tiossemicarbazida (tsc), 4-metil-3-tiossemicarbazida (mtsc), 4-etil-3-tiossemicarbazida (etsc); 4-fenil-3-tiossemicarbazida (ftsc}) e *p*-toluil-difenilfosfina (dpt). A atividade citotóxica frente a linhagens de células tumorais de adenocarcinoma mamário murino (LM3) e capacidade de indução da inibição da enzima a enzima topoisomerase apresentada pelos compostos sintetizados também será investigada nesse trabalho.

O princípio utilizado no planejamento dos compostos quelatos de Pd(II) parte do nosso conhecimento prévio à respeito das estruturas moleculares dos compostos cuja citotoxicidade e capacidade de indução da inibição da enzima Topoisomerase II já foi evidenciada<sup>7,50</sup>. A partir desse ponto, deverá ser sintetizado um determinado número de compostos cuja estrutura irá apresentar pequenas variações em relação ao composto original, objetivando assim descobrir quais partes da molécula são importantes para atividade e quais não são.

Nesse trabalho, pretende-se introduzir as seguintes variações na estrutura do protótipo  $[PdCl(4-PhT)(PPh_3)]Cl$  (4-PhT = 4-fenil-3-tiossemicarbazida;  $PPh_3$  = trifenilfosfina)<sup>7,52</sup> (Esquema 1):



Esquema 1

As modificações dos substituintes R das tiossemicarbazidas (R = H, Me, Et, Ph) na estrutura dos protótipos visa aumentar gradativamente a lipofilicidade do complexo (contribuindo uma melhor capacidade de permeação pela membrana lipídica) e também intensificar as forças de van der Waals que atuam entre o composto e o(s) receptor(es).

A substituição da trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) pela p-toluil-difenilfosfina (dpt) foi fundamentada pelas evidências experimentais descritas nos trabalhos de Gunatilleke *et al.*<sup>42-44</sup>. Segundo os autores, complexos de Au(I) portadores de fosfinas monodentadas mais volumosas e hidrofóbicas experimentam interações mais favoráveis com os bolsões hidrofóbicos situados no sítio ativo da catepsina B, sugerindo que a eficiência de inibição aumenta conforme o aumento da eficiência de ancoragem do composto no sítio ativo da enzima.

---

---

## PARTE EXPERIMENTAL

### Reagentes e Solventes

Os reagentes (P.A.) foram utilizados nas sínteses sem purificação prévia. Os solventes (P.A.) empregados nas reações foram tratados com peneira molecular para remoção de excesso de água, armazenados em frascos de vidro escuro e mantidos em geladeira.

A tabela 5 apresenta a procedência dos solventes e reagentes empregados neste trabalho.

**Tabela 5 - Procedência dos reagentes e solventes utilizados**

REAGENTES	PROCEDÊNCIA
Cloreto de paládio (II)	MERCK
Tiossemicarbazida	ALDRICH
4-metil-3-tiossemicarbazida	ALDRICH
4-etil-3-tiossemicarbazida	ALDRICH
4-fenil-3-tiossemicarbazida	ALDRICH
<i>p</i> -toluol-difenilfosfina	ALDRICH
SOLVENTES	PROCEDÊNCIA
Metanol	MERCK
Acetonitrila	Quimibrás Indústrias Químicas S.A.
Clorofórmio	TEDIA
Clorofórmio Deuterado	

Fonte: Autor

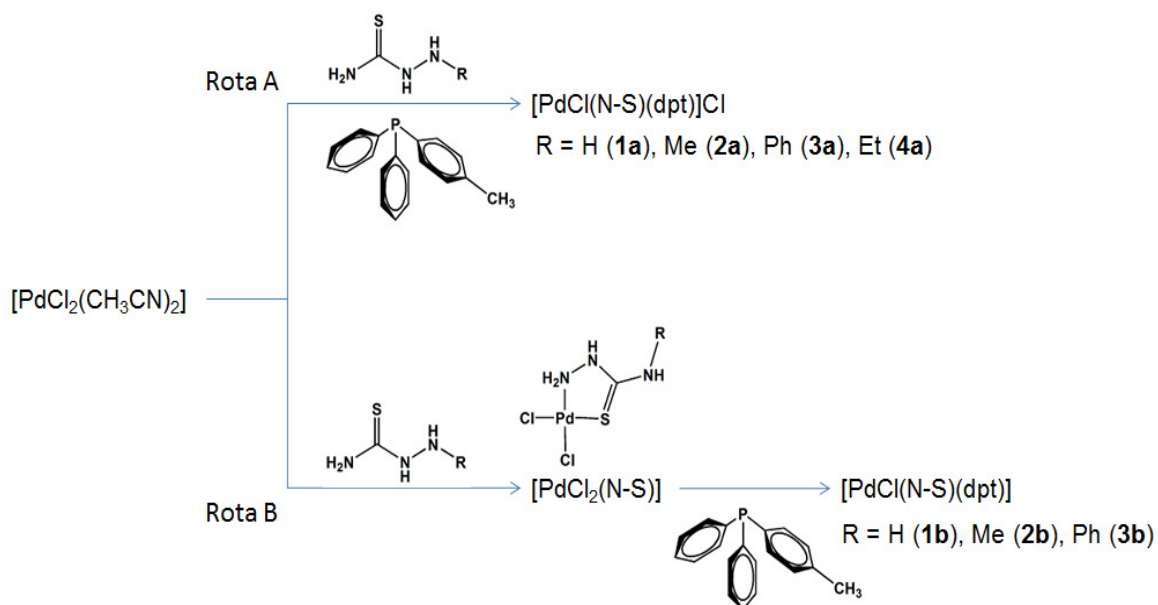
## Sínteses

### Síntese do precursor $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$

Em um erlenmeyer de 200 mL de capacidade contendo 50,00 mL de acetonitrila, aquecida à ebulição, foram adicionados lentamente de 1,00 g (5,7 mmols) de cloreto de paládio anidro ( $\text{PdCl}_2$ ), formando uma solução marrom avermelhada. Após 1h de agitação, observou-se a formação de uma suspensão contendo um sólido amarelo, o qual foi isolado a partir de uma filtração simples e lavado com éter de petróleo. Massa obtida: 1,45 g. Rendimento 99%.

### Síntese dos complexos

Os compostos de Pd(II) foram preparados a partir da substituição de duas moléculas de  $\text{CH}_3\text{CN}$  e um íon  $\text{Cl}^-$ , da esfera de coordenação do  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ , pela tiossemicarbazida apropriada (HL) e pela *p*-toluol-difenilfosfina (dpt). Para isto foram investigadas duas rotas de síntese que estão representadas no esquema a seguir:



Segundo a rota A, os compostos **1a** – **4a** foram preparados a partir da substituição simultânea das duas moléculas de  $\text{CH}_3\text{CN}$  e um íon  $\text{Cl}^-$ , do

[PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>], pelo ligante N,S-doador (HL) e pela *p*-toluil-difenifosfina (dpt). Estes compostos possuem fórmula geral [PdCl(HL)(dpt)]Cl.

De acordo com a rota B, os compostos **1b** – **3b** foram sintetizados via formação *in situ* de um intermediário [PdCl<sub>2</sub>(HL)]. Em seguida, houve uma reação de metátese de um dos íons cloreto pela *p*-toluil-difenifosfina (dpt). Estes complexos resultantes apresentam a fórmula mínima [PdCl(L)(dpt)] com a desprotonação do ligante da classe das tiossemicarbazidas após a coordenação ao centro metálico.

**Síntese dos complexos de fórmula [PdCl(HL)(dpt)] Cl, HL = tsch (1a), mtsch(2a), ftsch (3a), etsch (4a)**

Em um erlenmeyer de 125 mL de capacidade contendo 0,38 mmol (100,00 mg) de [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>] adicionou 20,00 mL de clorofórmio, obtendo-se uma solução marrom. A seguir, foi gotejada lentamente 15,00 mL de uma suspensão de clorofórmio contendo 0,38 mmol do ligante da classe das tiossemicarbazidas (HL) apropriada {35,00 mg de tsch (**1a**), 40,00 mg de mtsch (**2a**), 63,00 mg de ftsch (**3a**), 45,00 mg de etsch (**4a**)} e 0,38 mmol (102,00 mg) do ligante *p*-toluil-difenilfosfina (dpt). A adição dos ligantes conduziu a formação de uma solução (amarelo) a qual foi mantida sob agitação por cerca de 2 horas. A seguir, a solução foi filtrada para a retirada de impurezas (Pd<sup>0</sup> e dos ligantes que não reagiram) retidos no papel que foi descartado, foi transferida para um béquer de 50 mL e precipitada em pentano levando a formação de um sólido amarelo após a evaporação do pentano e do clorofórmio. Removeu o sólido do béquer com o auxílio de uma espátula e pesada para o cálculo do rendimento. Rendimento médio: 68%.



**Síntese dos complexos de fórmula [PdCl(L)(dpt)], L = tsc (1b), mtsc (2b) e ftsc (3b)**

Em um erlenmeyer de 125 mL de capacidade contendo 0,38 mmol (100,00 mg) de [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>] adicionou 20,00 mL de clorofórmio, obtendo-se uma solução marrom. A seguir, foi gotejada lentamente uma suspensão com 15,00 mL de clorofórmio contendo 0,38 mmol do ligante da classe das tiossemicarbazidas apropriada {35 mg de tsc (**1b**), 40 mg de mtsc (**2b**) e 63 mg ftsc (**3b**)}. A adição do ligante levou a formação de uma solução laranja que foi mantida sob agitação durante todo o processo por cerca de 60 minutos. A seguir, uma solução contendo 0,38 mmol do ligante *p*-toluil-difenilfosfina (dpt) com massa de 102,00 mg foi adicionada e a agitação foi mantida por mais 60 minutos. A solução foi filtrada para a retirada de impurezas retidas no papel de filtração que foi descartada, transferida para um béquer de capacidade 50 mL, a solução foi mantida em repouso na geladeira até a formação de um sólido após a evaporação do clorofórmio e retirada com uma espátula para a pesagem da massa. O Rendimento médio da reação foi de 73%.



## Técnicas de Caracterização dos Compostos

### Medida de Intervalos de Fusão

Intervalos de fusão foram determinados no aparelho MQAPF-301, que alcança a temperatura máxima de 280°C com resolução de 0,1°C.

### Análise Elementar

As análises quantitativas dos elementos carbono, hidrogênio e nitrogênio foram efetuados no analisador automático Perkin-Elmer, modelo 240, pertencente ao laboratório de Microanálises do Instituto de Química da USP-São Paulo.

### Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro *Spectrum* 2000, na região de 4000 a 370  $\text{cm}^{-1}$ , com resolução de  $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$  e preparadas em pastilhas de KBr.

### Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos no espectrômetro da Bruker modelo Ascend III 600 (14,1 T) utilizando-se  $\text{CDCl}_3$  para solubilizar as amostras e como padrão interno para os experimentos de  $^1\text{H}$  e 2D.

### Atividade citotóxica

A linhagem tumoral LM3 foi cedida pela Dra. Elisa Bal de Kier Joffé, do Instituto de Oncologia Angel H. Roffo – Buenos Aires – Argentina.

O cultivo celular foi mantido em meio MEM, suplementado com 10 % de soro fetal bovino e 4  $\mu\text{g mL}^{-1}$  de gentamicina, em estufa a 37°C, com atmosfera úmida e tensão constante de 7,5 % de  $\text{CO}_2$ . Foram realizados repiques três vezes por semana. O número de células foi determinado pela contagem em câmara hemocitométrica tipo Neubauer (Boeco), utilizando corante azul de Tripán, a 0,04 % em PBS, e ajustado a uma concentração de  $3 \cdot 10^4$  células  $\text{mL}^{-1}$  em meio MEM.

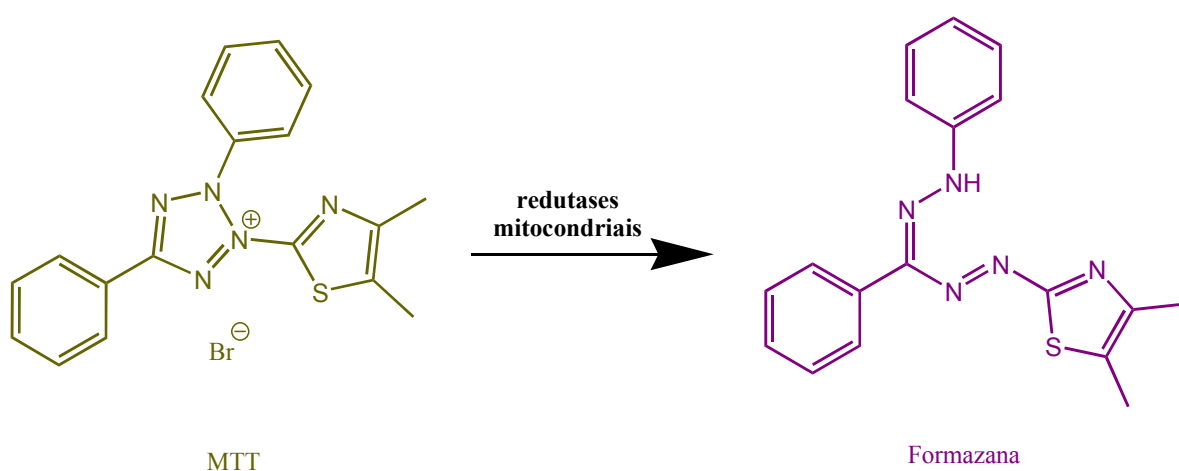
As soluções-mãe foram preparadas em concentração máxima de dmsO de 2,5% v/v, conforme os métodos convencionais. As soluções foram diluídas em meio

---

de cultura apropriado (MEM) momentos antes da diluição e aplicação das amostras nos testes de citotoxicidade.

A determinação da citotoxicidade dos compostos de Pd(II) sobre células tumorais (LM3 e LP07) foi quantificado pela capacidade das células vivas reduzirem o MTT<sup>51,52</sup>. As células tumorais LM3 e LP07 foram adicionadas em placas de 96 orifícios em concentrações suficientes para cobrir 10 % de cada orifício. Após 24 h de incubação, formado o tapete celular, os compostos investigados foram adicionados e incubados por mais 24 h. Após o período de incubação, o meio foi trocado por meio fresco contendo 1 mg mL<sup>-1</sup> de MTT. O sal de tetrazólio sofre metabolização pelas redutases mitocondriais das células vivas formando cristais de formazana (Figura 17).

**Figura 17** - Estruturas do MTT e formazana envolvidas no processo de quantificação da viabilidade celular



Fonte: [52]

Três horas depois, o conteúdo da placa foi novamente vertido e 100  $\mu$ L de álcool isopropílico foram adicionados a cada orifício para solubilizar os cristais formados. Somente células e meio de cultura foram utilizados como controle, equivalendo a 100 % de viabilidade celular. A leitura da absorbância foi realizada no espectrofotômetro multicanal UV-Vis Multiscan Ascent (Labsystems), em comprimento de onda de 540 nm e filtro de referência 620 nm.

Os valores correspondentes à concentração que reduz em 50 % a viabilidade celular ( $IC_{50}$ ) dos compostos foram quantificados através de curvas dose-resposta

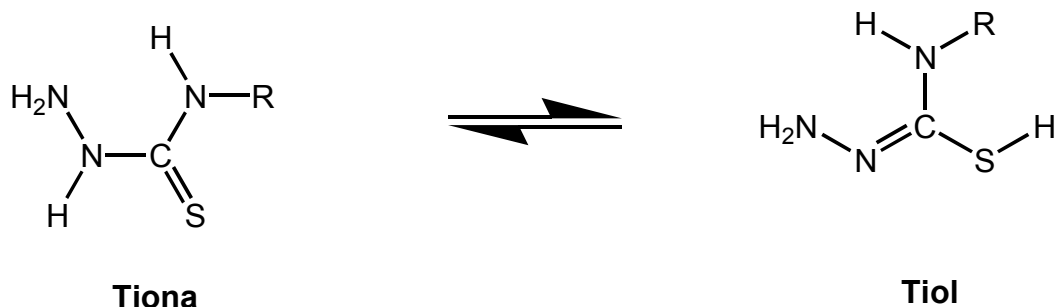
Concentração da Amostra x Viabilidade Celular. O experimento foi realizado em quintuplicata.

Esta parte do trabalho foi desenvolvida no Departamento de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (UNESP), com a colaboração da Profa. Dra. Iracilda Z. Carlos e da doutoranda Francine Manente.



solução<sup>54,59-61</sup>, apesar de existir relato de que a forma tiol foi prevenida<sup>62</sup>. A figura 19 mostra o equilíbrio tautomérico para a tiossemicarbazida.

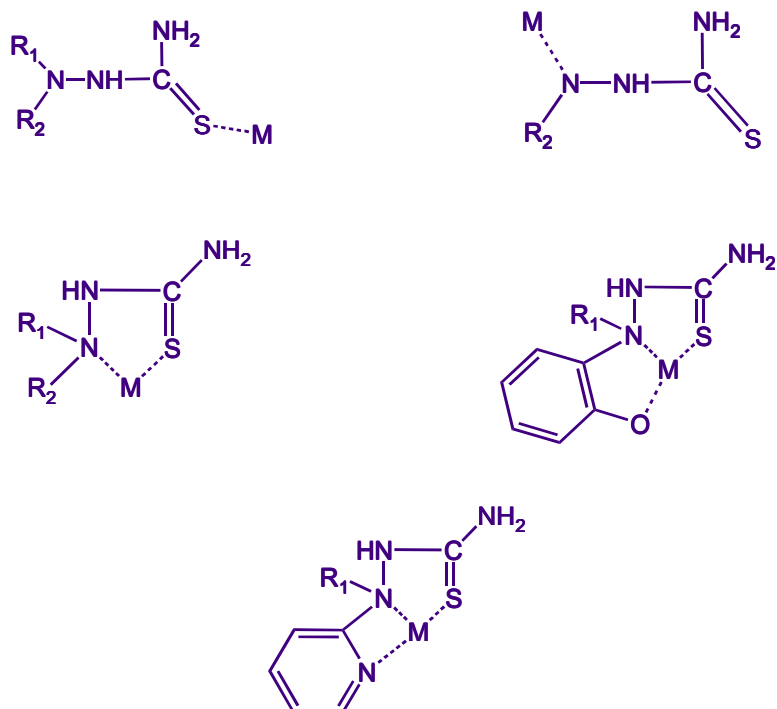
**Figura 19** - Equilíbrio tautomérico entre as formas tiona e tiol para a tiossemicarbazida.



Fonte: Autor

O equilíbrio tautomérico ocorre porque, em solução, existe uma deslocalização da densidade eletrônica ao longo da cadeia principal observadas por Bittencourt<sup>63</sup> e Pederzoli<sup>64</sup> através dos comprimentos das ligações dos átomos N-C-N que apresentam comprimentos intermediários às ligações simples e duplas.

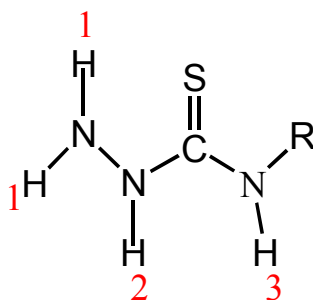
A classe das tiossemicarbazidas ocupa um lugar de destaque como ligantes orgânicos na Química de coordenação, pois apresentam vários átomos capazes de se coordenar ao centro metálico. Apresentam polarizabilidades diferentes entre os átomos e juntamente com a deslocalização de carga ao longo de sua estrutura confere um caráter de base intermediária favorecendo a coordenação a uma ampla variedade de metais<sup>65-68</sup>. A teoria ácido-base de Pearson diz que o paládio, um ácido mole, prefere ligar ao átomo de enxofre que é uma base mole do que o átomo de nitrogênio que é uma base dura. O enxofre é um átomo grande, capaz de receber elétrons do metal e possui uma alta polarizabilidade, enquanto que, o nitrogênio é um átomo que doa elétrons, possuem alta eletronegatividade e baixa polarizabilidade. Quando adicionamos grupos contendo um átomo com par de elétrons livres nos grupos R, cria-se a possibilidade de coordenação através deste átomo e como consequência a coordenação de modo polidentado. Os modos de coordenação mais comuns<sup>59</sup> estão representadas na figura 20 e são: neutro monodentado via átomo de enxofre, neutro monodentado via átomo de nitrogênio, tipo N-S quelante bidentado via átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio N<sup>4</sup>, entre outros.

**Figura 20** - Principais modos de coordenação da classe das tiossemicarbazidas

Fonte: adaptado [59]

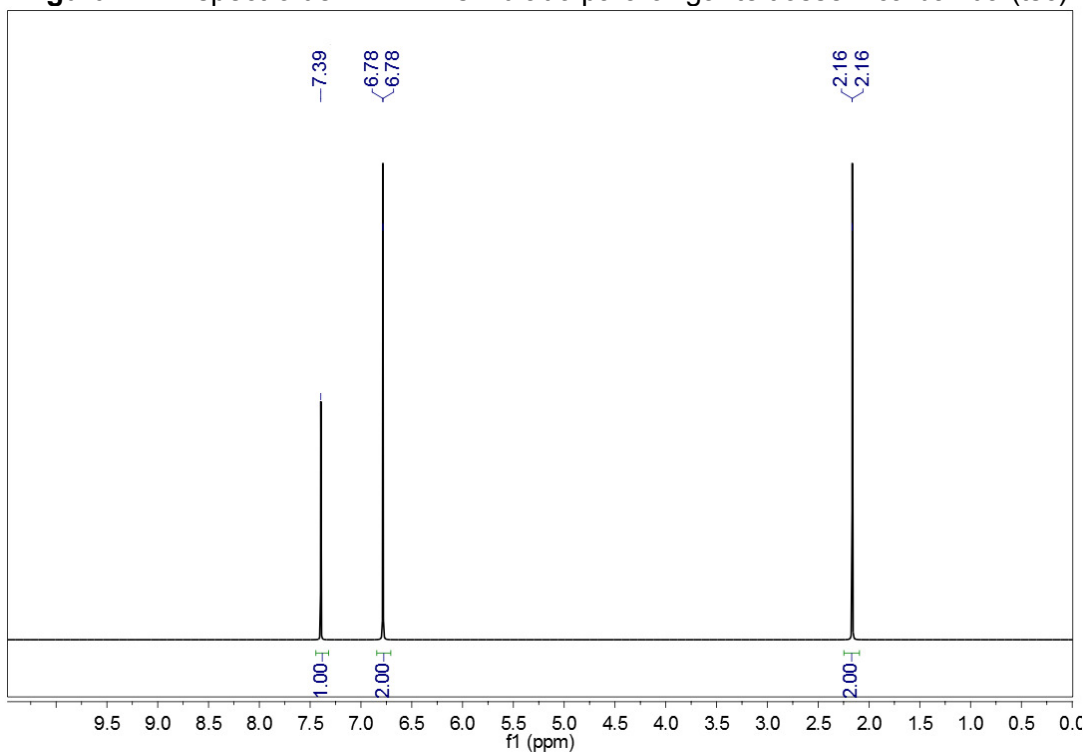
A espectroscopia de RMN fornece informações importantes sobre a coordenação das tiossemicarbazidas. Sob o intuito de obter a maior quantidade possível de informação a respeito das espécies de Pd(II), é de fundamental importância realizar uma análise espectroscópica detalhada sobre as tiossemicarbazidas usadas nesse trabalho. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  simulados dos ligantes tiossemicarbazida (tsc), 4-metil-3-tiossemicarbazida (mtsc), 4-fenil-3-tiossemicarbazida (ftsc) e 4-etil-3-tiossemicarbazida são mostrados a seguir nas figuras 22, 23, 24 e 25 respectivamente. Os sinais de RMN de  $^1\text{H}$  foram atribuídos de acordo com a numeração do esquema representado pela Figura 21.

Figura 21 - Esquema de numeração para os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$



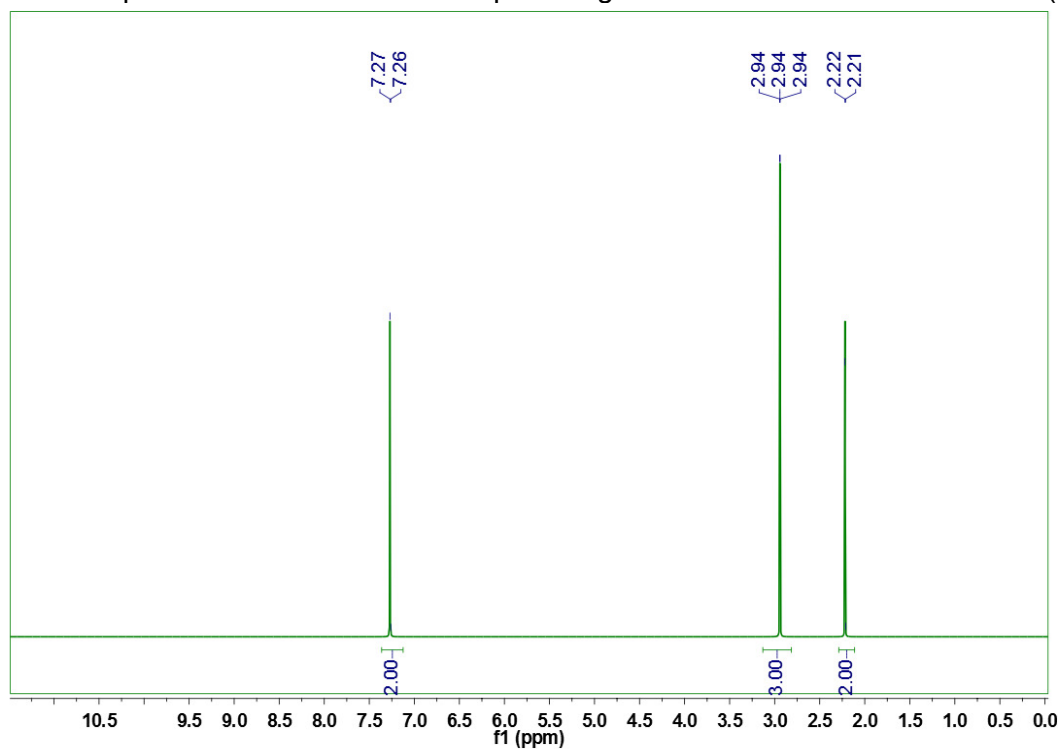
Fonte: Autor

Figura 22 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  simulado para o ligante tiossemicarbazida (tsc)



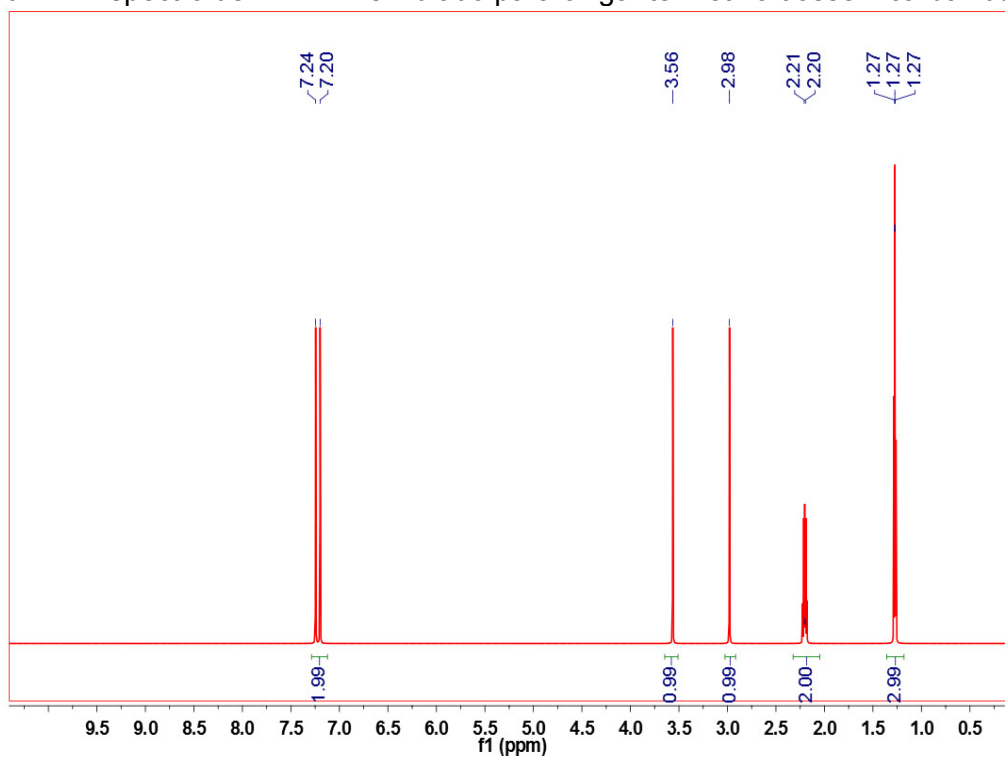
Fonte: Autor

Figura 23 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  simulado para o ligante 4-metil-3-tiossemicarbazida (mtsc)

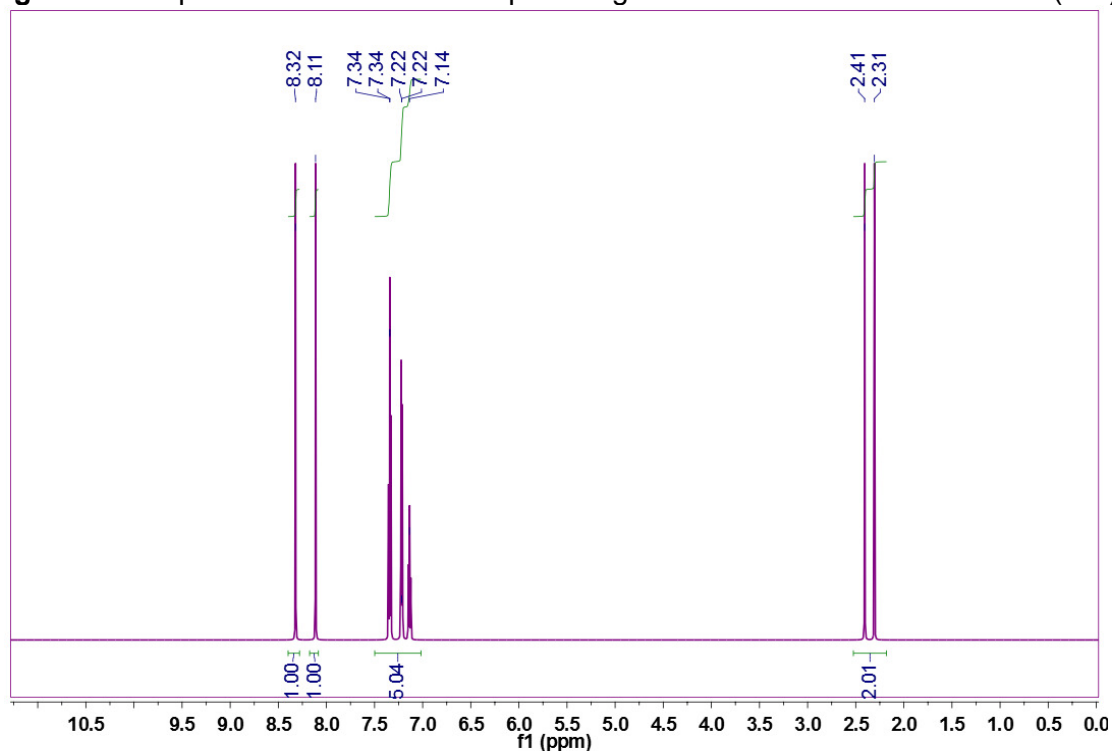


Fonte: Autor

Figura 24 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  simulado para o ligante 4-etil-3-tiossemicarbazida (etsc)



Fonte: Autor

**Figura 25** - Espectro RMN  $^1\text{H}$  simulado para o ligante 4-fenil-3-tiossemicarbazida (ftsc).

Fonte: Autor

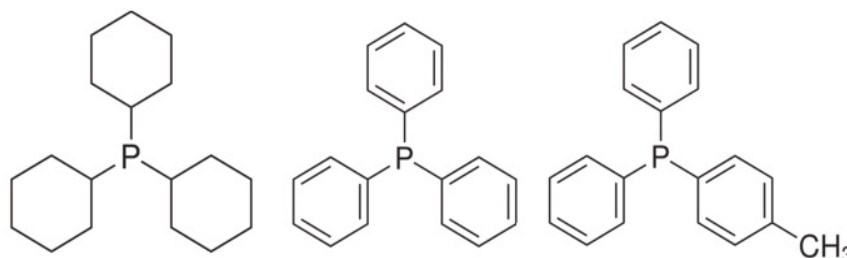
Analisando o espectro de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  do ligante tsc (figura 22), nota-se a presença de sinais referentes aos hidrogênios da molécula: um simpleto em 2,16 ppm integrando para 2 hidrogênios atribuídos aos hidrogênios H1, um simpleto em 6,78 ppm integrando para 2 hidrogenios atribuído aos hidrogênios H3 e um simpleto em 7,39 ppm integrando para 1 hidrogênio atribuído ao hidrogênio H2. Com relação ao espectro do ligante mtsc (figura 23), foi observada um sinal simpleto em 2,22 ppm integrando para 2 hidrogênios atribuídos aos hidrogênios H1, um sinal em 7,26 ppm atribuído ao hidrogênio H2, em 7,27 ppm um sinal atribuído ao hidrogênio H3 e um simpleto em 2,94 ppm integrando para 3 hidrogênios atribuídos aos hidrogênios do grupo metila. Analisando o espectro do ligante etsc (figura 25) observa-se sinais: tripleto em 1,27 ppm integrando para 3 hidrogênios atribuídos aos hidrogênios do grupo metila, um quinteto em 2,20 ppm integrando para 2 hidrogênios atribuídos aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2$ , um simpleto em 2,98 ppm integrando para 2 hidrogênios atribuídos ao H2, simpleto em 3,56 ppm atribuídos ao H3 e dois sinais simpletos integrando para 1 hidrogênio cada um atribuídos aos hidrogênios H1. O espectro do ligante ftsc (figura 24) mostrou sinais em: 2,31 e 2,41 ppm atribuídos aos 2 hidrogênios H1, um conjunto de sinais em

7,14–7,34 ppm integrando para 5 hidrogenios atribuídos aos hidrogênios do anel aromático, um simpleto em 8,11 ppm integrando para 1 hidrogenio atribuído ao H2 e um simpleto em 8,32 ppm integrando para 1 hidrogenio atribuído ao hidrogênio H3.

### Fosfinas monodentadas: considerações gerais e Espectroscopia na região do Infravermelho

As fosfinas monodentadas se destacam pela possibilidade de variar o grupo R ligado ao átomo de fósforo modificando suas propriedades químicas ao contrário dos ligantes CO e NO que possuem características estruturais fixas e que são capazes, também, de realizar a retrodoação. Então, a possibilidade de variar os grupos R substituintes ligados ao átomo de fósforo com grupos doadores ou receptores de densidade eletrônica torna as fosfinas uma classe de ligantes interessantes para o estudo de complexos. A Figura 26 apresenta as fórmulas estruturas de algumas fosfinas monodentadas

**Figura 26** - Representação de exemplos de fosfinas na forma  $PR_3$ . A triciclohexilfosfina, trifenilfosfina e *p*-toluilfosfina.

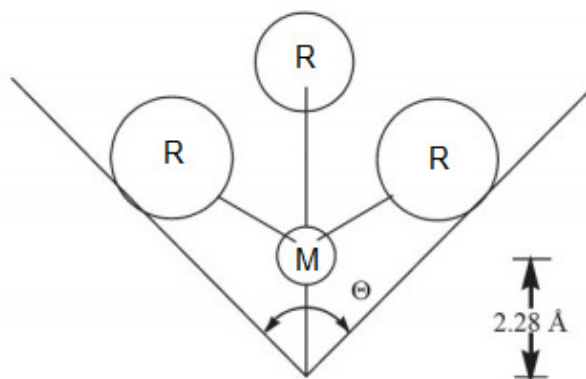


Fonte: autor

A versatilidade das fosfinas está associada ao impedimento estérico, pois modificando o tamanho dos substituintes no grupo R do tipo  $PR_3$  é possível modificar os ângulos R-P-R chamado de cone de Tolmann<sup>42,69</sup> (mostrada na figura 27), variar os ângulos entre o metal e o ligante, modificar a distância de ligação entre o metal-fósforo (M-P) e entre o metal-ligante (M-L), pode-se variar o caráter doador dos pares de elétrons isolados do átomo de fósforo como consequência da variação entre os ângulos R-P-R e das distâncias de ligação R-P ou M-P, favorecer ou limitar a coordenação de ligantes aos metais de baixo e alto estado de oxidação e até

favorecer a coordenação de ligantes ao centro metálico para a formação de isômeros<sup>70,71</sup>.

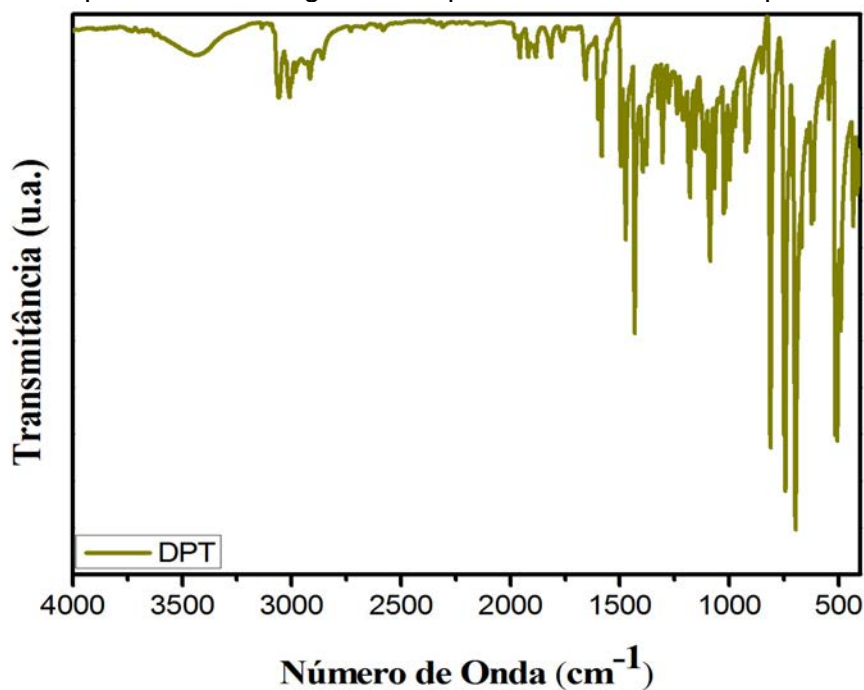
**Figura 27** - Representação do cone de Tolmann para fosfinas do tipo PR<sub>3</sub>



Fonte: adaptado [69]

A fosfina monodentada utilizada nesse trabalho foi a *p*-toluil-difenilfosfina, cujo espectro na região do infravermelho está ilustrado na figura 28.

**Figura 28** - Espectro no IV do ligante livre *p*-toluil-difenilfosfina em pastilhas de KBr



Fonte: Autor

Algumas moléculas polifenílicas, apresentam diversos modos vibracionais, especificamente 30 modos, dos quais 24 envolvem somente átomos de hidrogênio e carbono. Já os modos q e t são vibrações que, além de envolverem movimentos dos átomos de carbono e hidrogênio, contêm contribuições significativas de estiramento da ligação P-fenil enquanto que o modo y apresenta contribuições da deformação da ligação P-fenil<sup>72</sup>.

**Tabela 6** - Dados obtidos por Infravermelho da *p*-toluil-difenifosfina e suas respectivas atribuições.

Número de Onda (cm <sup>-1</sup> )	Modo Vibracional
3058 f, 3008 f	$\nu$ C-H <sub>aromático</sub>
2915 f, 2859 f	$\nu$ C-H CH <sub>3</sub>
1581 m, 1495 m, 1472 m, 1431 F	$\nu$ C=C <sub>aromático</sub>
1379 f, 1304 f, 1179 f, 1155 f, 1024 m	$\beta$ C-H
1088 m	Modo q ( $\nu$ P-fenil)
998 m	$\nu$ anel
911 f, 850 f, 748 F	$\gamma$ C-H
696 F	$\gamma$ anel
622 f	$\beta$ anel
505 F	Modo y ( $\delta$ P-fenil)
432 m	Modo t ( $\nu$ P-fenil)

$\nu$  = estiramento simétrico,  $\beta$  = deformação no plano,  $\gamma$  = deformação fora do plano.

Fonte: Autor

A tabela 6 mostra os principais modos de vibracionais na região do infravermelho do ligante livre. Na região de 3400-3600 cm<sup>-1</sup> é uma banda atribuída a molécula de água na pastilha de KBr. Observa-se no espectro que apresenta bandas em 3058 e 3008 cm<sup>-1</sup> atribuído ao estiramento da ligação C-H do anel aromático; em 2915 e 2859 cm<sup>-1</sup> ao estiramento simétrico da ligação C-H sp<sup>3</sup> da metila presente em um anel aromático da fosfina; entre 1950 - 1670 cm<sup>-1</sup> observa-se um conjunto de bandas atribuídas aos harmônicos dos anéis aromáticos monossustituídos e do anel aromático para-dissustituído; 1581, 1495, 1472 e 1431 cm<sup>-1</sup> bandas atribuídas ao estiramento C=C do anel aromático; em 1379, 1304, 1179, 1155 e 1024 cm<sup>-1</sup> à deformação angular no plano C-H; em 1088 cm<sup>-1</sup> o

estiramento P-C do grupo fenil da fosfina (modo q)<sup>72</sup>; em 998 cm<sup>-1</sup> ao estiramento simétrico do anel; 911, 850, 748 cm<sup>-1</sup> atribuído à deformação angular fora do plano C-H da metila; 696 cm<sup>-1</sup> à deformação angular fora do plano do anel aromático; 622 cm<sup>-1</sup> deformação angular no plano do anel aromático; 505 e 432 cm<sup>-1</sup>, atribuídas à deformação angular no plano (modo y)<sup>72</sup> e à deformação angular fora do plano (modo t)<sup>72</sup>, respectivamente.

### Análise Elementar e Medidas de Ponto de Fusão dos complexos de Pd(II)

A tabela 7 contempla os dados oriundos da análise elementar e os intervalos de fusão encontrados para os compostos [PdCl(tsc)(dpt)]Cl (**1a**), [PdCl(tsch)(dpt)] (**1b**), [Pd(mtscH)(dpt)]Cl (**2a**), [PdCl(mtsc)(dpt)] (**2b**), [PdCl(ftsch)(dpt)]Cl (**3a**), [Pd(ftsc)(dpt)] (**3b**) e [PdCl(etsch)(dpt)]Cl (**4a**).

**Tabela 7** - Porcentagens de C, N e H, cor e medidas de temperatura de fusão para os compostos de Pd(II)

Composto	Coloração	Intervalo de Fusão ou Ponto de Decomposição (°C)	Análise Elementar %Calc. (%obtido)		
			C:	N:	H:
<b>1a</b>	Amarelo	170 – 175	44,2 (44,3)	7,7 (7,8)	3,9 (3,9)
<b>1b</b>	Laranja	140	48,1 (48,3)	8,0 (9,2)	4,8 (4,8)
<b>2a</b>	Amarelo	179 – 184	45,2 (45,3)	7,5 (7,6)	4,2 (4,3)
<b>2b</b>	Laranja	144	49,1 (48,9)	7,8 (8,7)	5,1 (5,2)
<b>3a</b>	Amarelo	198 – 203	50,4 (50,4)	6,8 (6,8)	4,1 (4,2)
<b>3b</b>	Vermelho	165	53,2 (52,7)	7,2 (6,8)	4,5 (4,2)
<b>4a</b>	Amarelo	186 - 189	46,1 (46,6)	7,3 (7,7)	4,6 (4,7)

Fonte: Autor

Pela tabela 7 pode-se observar que os compostos **1a-4a**, sintetizados pela Rota A, apresentaram coloração amarela, possuem intervalos de fusão entre a temperatura que os compostos começam a se tornar pastosos com a temperatura que todo o composto se funde. Os resultados de análise elementar apresentam uma boa concordância com a estequiometria proposta, [PdCl(LH)(dpt)]Cl.

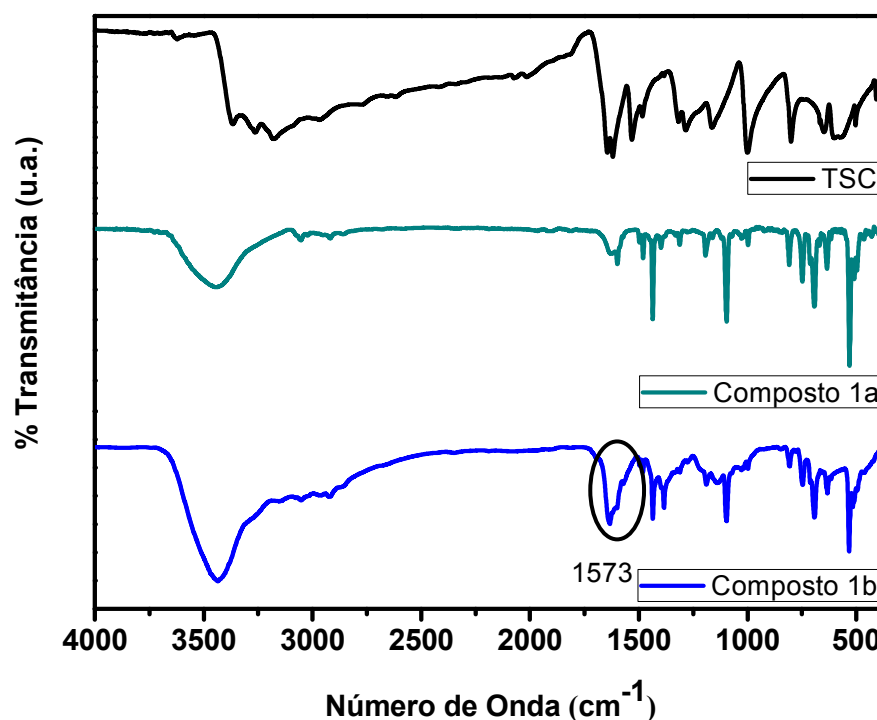
Os compostos **1b-3b** apresentaram diferentes colorações e em todos esses compostos foi observado um ponto de decomposição. Analisando os dados de análise elementar para esses compostos, nota-se que houve a formação de uma série de compostos de estequiometria diferente daquela observada para os produtos da Rota A.

## Estudos Espectroscópicos dos compostos [PdCl(tsch)(dpt)]Cl (1a) e [PdCl(tsc)(dpt)] (1b)

### Espectroscopia na Região do Infravermelho

Os espectros no infravermelho do composto **1a**, **1b** e do ligante livre tiossemicarbazida (**tsc**) estão ilustrados na figura 29. A tabela 8 contempla as principais frequência no infravermelho do ligante livre e do complexo e suas respectivas atribuições.

**Figura 29** - Espectro na região do infravermelho do ligante tiossemicarbazida (**tsc**) livre e o composto **1a** e **1b** em pastilhas de KBr.



Fonte: Autor

A análise do espectro no IV dos compostos (figura 29) permitiu evidenciar a coordenação da *p*-toluil-difenifosfina (dpt)<sup>72</sup> devido à presença de suas bandas nas regiões de 1598-1480 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ C=C<sub>aromático</sub>), 1096 ( $\nu$ P-fenil) e 748 cm<sup>-1</sup> ( $\gamma$ C-H<sub>aromático</sub>)<sup>72</sup>, bem como do ligante tiossemicarbazida, mesmo tendo grande parte de suas bandas encobertas pelas absorções do ligante *p*-toluil-difenifosfina, pois suas bandas são menos intensas. As absorções no IV mais importantes observadas no espectro do

ligante tiossemicarbazida (**tsc**) são: A) conjunto de bandas na região de 3178-3111  $\text{cm}^{-1}$  atribuído ao estiramento N-H; B) a banda em 1644  $\text{cm}^{-1}$  associada à deformação angular no plano do grupo  $-\text{NH}_2$  ( $\delta_t\text{NH}_2$ ); C) a banda de baixa intensidade em 754  $\text{cm}^{-1}$  ao estiramento  $\text{C}=\text{S}$ <sup>73,74</sup>.

As principais bandas deslocadas nos espectros dos complexos que nos permite evidenciar a coordenação do ligante sulfurado são: estiramentos assimétricos e simétricos do grupo  $-\text{NH}_2$  na região de 3178  $\text{cm}^{-1}$  e 3078  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Nota-se que nos espectros dos compostos houve um deslocamento para frequências menores indicando uma possível coordenação pelo átomo de nitrogênio. O mesmo fenômeno acontece com a deformação angular do grupo  $\text{NH}_2$  que ocorre em 1628  $\text{cm}^{-1}$  no complexo **1a**, 1632  $\text{cm}^{-1}$  no complexo **1b** e em 1644  $\text{cm}^{-1}$  no ligante livre. O deslocamento de bandas é resultado de uma alteração da intensidade e da força de ligação entre os átomos, então, um deslocamento das bandas para frequências menores é resultado do enfraquecimento da ligação NH devido à doação de pares de elétrons livres do nitrogênio para o metal. O mesmo fenômeno ocorre com uma outra importante banda que sofre deslocamento para baixa frequência atribuída ao estiramento  $\text{C}=\text{S}$  ocorrendo em 692  $\text{cm}^{-1}$  para os complexos e em 739  $\text{cm}^{-1}$  para o ligante, neste caso, este modo vibracional tem um decréscimo em sua energia devido à interação Pd-S e o enxofre doa densidade eletrônica ao metal que enfraquece a ligação  $\text{C}=\text{S}$ <sup>75</sup>. Estes deslocamentos das bandas nos espectros dos complexos evidenciam a coordenação do ligante tiossemicarbazida ao paládio via átomo de enxofre e por um dos átomos de nitrogênio do grupo  $\text{NH}_2$ <sup>73</sup>. Para o complexo **1b**, nota-se a presença de uma banda em 1573  $\text{cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento  $\text{C}=\text{N}$  resultante da desprotonação espontânea do ligante. A tabela 8 mostra as principais frequências no espectro de infravermelho e suas atribuições.

**Tabela 8** - Principais modos vibracionais observados no espectro na região do infravermelho do ligante livre tsc<sup>72-74</sup>, dos compostos **1a** e **1b**

Número de Onda cm <sup>-1</sup> (ligante <b>tsc</b> )	Número de Onda cm <sup>-1</sup> (Composto <b>1a</b> )	Número de Onda cm <sup>-1</sup> (Composto <b>1b</b> )	Modo Vibracional Atribuição
3367	3439	3435	v <sub>as</sub> N-H
3262	3266	3262	v <sub>s</sub> N-H
3178	3154	3152	v <sub>as</sub> NH <sub>2</sub>
3115	3081	3078	v <sub>s</sub> NH <sub>2</sub>
-	3051	3051	vC-H <sub>aromático</sub>
2969	2963	2963	v <sub>as</sub> CH <sub>3</sub>
-	2923	2923	v <sub>s</sub> CH <sub>3</sub>
1644	1628	1632	δ <sub>t</sub> NH <sub>2</sub>
-	1598 ; 1497 ; 1480	1599; 1497; 1480	vC=C <sub>aromático</sub>
-	-	1573	vC=N
1383	1385	1384	δCH <sub>3</sub>
1286	1311	1312	vC-N
-	1096	1097	vP-fenil
-	748	746	vC-H <sub>aromático</sub>
739	692	692	vC=S

v<sub>as</sub> = estiramento assimétrico, v<sub>s</sub> = estiramento simétrico, δ = deformação angular assimétrica no plano δ<sub>t</sub> = deformação tesoura, γ = deformação fora do plano

Fonte: Autor

### Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Para a obtenção dos espectros de RMN e mapas de contorno, os complexos **1a** e **1b** foram solubilizados em clorofórmio deuterado, CDCl<sub>3</sub>. Os sinais de RMN de <sup>1</sup>H foram atribuídos de acordo com a numeração do esquema representado pela figura 30. O espectro de RMN <sup>1</sup>H para o composto **1a** é mostrada na figura 31.

Figura 30 - Esquema de numeração para o espectro de RMN  $^1\text{H}$  dos composto **1a** e **1b**.

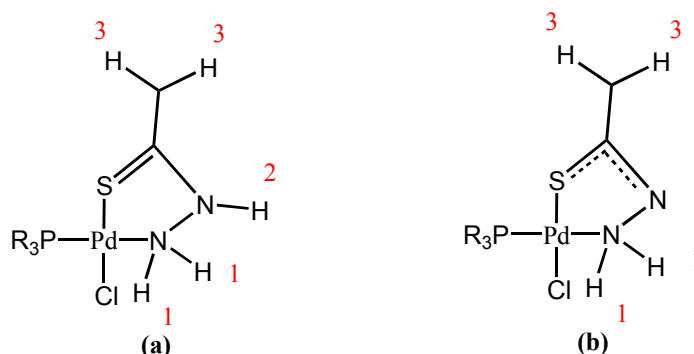
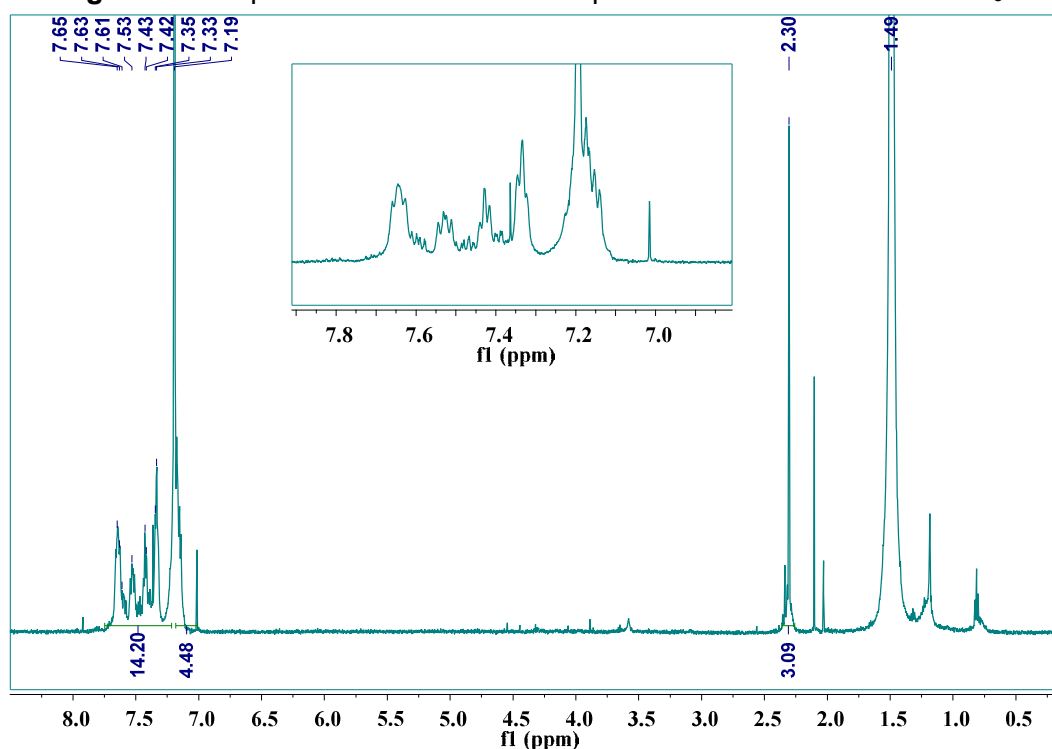


Figura 31 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1a** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$ .



Fonte: Autor

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostra importantes informações sobre o composto **1a**. O sinal em 1,49 ppm é atribuído a água residual no solvente e em 7,19 ppm ao sinal do solvente clorofórmio. Os sinais mais importantes são: um simpleto em 2,30 ppm integrando para 3 hidrogênios atribuído aos hidrogênios da metila ligado ao anel aromático do ligante fosfínico; um conjunto de multipletos na região dos anéis aromáticos em 7,14 à 7,66 ppm integrando para 19 hidrogênios atribuídos à 14 hidrogênios dos anéis aromáticos, a dois hidrogênios H1, um hidrogênio H2 e a dois hidrogênios H3 dos grupos NH do ligante tiossemicarbazida (tsc). Os sinais dos

hidrogênios do anéis aromáticos dos grupos estão localizados em uma região desblindada devido ao efeito anisotrópico gerado pelos elétrons  $\pi$  das duplas ligações presentes no anel aromático. Importante ressaltar que nos espectros dos compostos **1a** e dos demais, os sinais destes hidrogênios dos grupos NH deslocaram para regiões mais desblindadas se comparadas com os sinais dos hidrogênios no espectro do ligante livre, isso revela que o ligante tiossemicarbazida e seus derivados se coordena ao átomo de paládio. Quanto maior for o deslocamento, maior é a possibilidade da região em volta dos hidrogênios analisados estar envolvida na coordenação. Chega-se a essa conclusão, pois os sinais obtidos pela análise por RMN são indicadores de como os núcleos analisados estão blindados, ou não, por elétrons a sua volta. A incidência do campo eletromagnético gerado pelo aparelho será maior ou menor no núcleo dependendo dessa blindagem, e assim, quanto menor a blindagem, maior a atuação do campo magnético e maior será o deslocamento químico do sinal obtido. Os deslocamentos dos sinais para regiões mais desblindadas do espectro para todos os compostos estão relacionados com a perda de densidade eletrônica da molécula em função da coordenação, afinal o paládio irá atrair os elétrons da molécula e desta maneira, o efeito de blindagem será menor em todos os núcleos de hidrogênio do grupo NH<sup>76</sup>. Pelo espectro de RMN <sup>1</sup>H, a quantidade de hidrogênios condiz com uma estrutura do complexo catiônica em que não ocorreu desprotonação da tiossemicarbazida (**tsc**), uma vez que a somatória de todos os hidrogênios no complexo é igual a 22 que é o esperado (1 **tsc** : 1 **dpt**).

Devido a precipitação do composto **1a** no tubo durante a realização do experimento de RMN de <sup>1</sup>H, não foi possível realizar os experimentos de RMN <sup>13</sup>C, COSY, HMBC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C, HMBC <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N, HSQC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C e HSQC <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N necessários para a elucidação do composto **1a**.

---

**Tabela 9** - Dados de RMN  $^1\text{H}$  (ppm) da literatura do ligante livre tsc e do composto **1a**

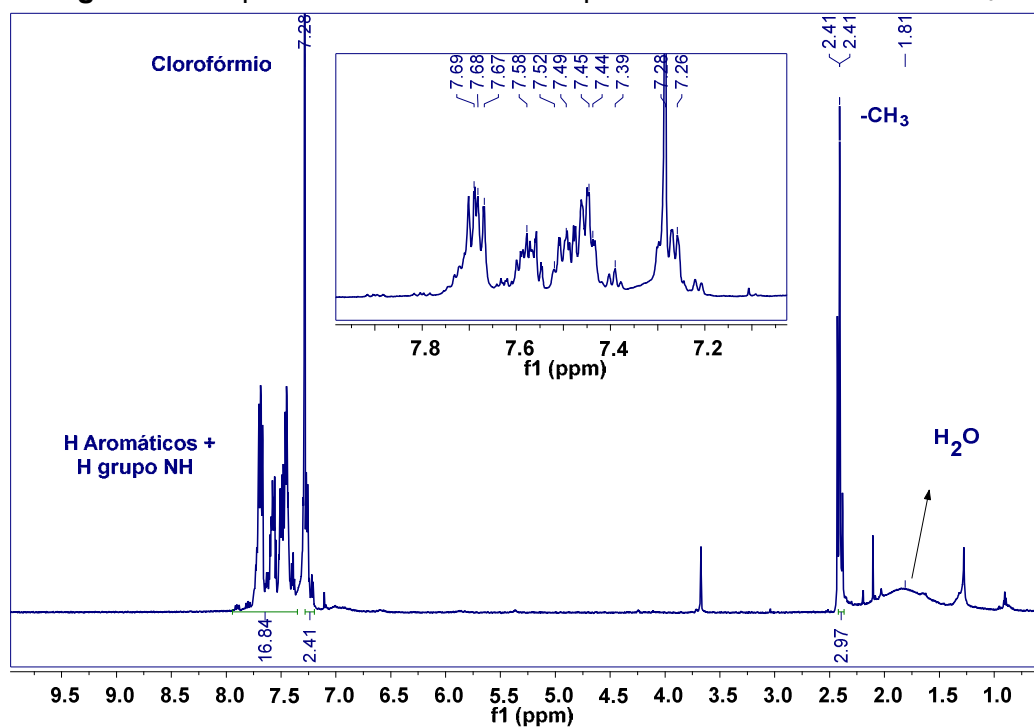
Deslocamento Químico no espectro da literatura do ligante <b>tsc</b>	Núcleo de H	Deslocamento Químico no espectro do Composto <b>1a</b>
2,16 (s)	H1 (2H)	7,14 – 7,66 (s)
-	CH <sub>3</sub> (3H)	2,30 (s)
7,39 (s)	H3 (2H)	(s)
6,78 (s)	H2 (1H)	7,02 (s)
-	H <sub>aromáticos</sub> (14 H)	7,14 – 7,66 (m)

s = simpleto; m = multipeto

Fonte: Autor

Para o composto **1b** foram realizados experimentos de RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$ , APT, gHMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  e gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ . O espectro de RMN  $^1\text{H}$  para este composto é um espectro de segunda ordem levando a necessidade de outros experimentos. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **1b** está ilustrado na figura 32.

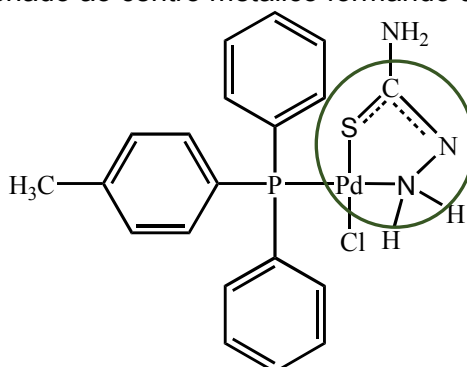
**Figura 32** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1b** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$ .



Fonte: Autor

Em, 1,81 ppm encontra-se o sinal da água residual e em 7,26 ppm o sinal do clorofórmio (solvente). O sinal em 2,41 ppm é um simpleto (s) e é atribuído aos hidrogênios da metila da *p*-toluil-difenilfosfina dpt. Os sinais referentes aos anéis aromáticos da dpt encontram-se como multipletos na região entre 7,18 a 7,70 ppm. Nessa mesma região do espectro deve-se encontrar sinais de hidrogênio característicos dos grupos NH, pois estes sinais sofreram deslocamento para a região de sinais dos hidrogênios dos anéis aromáticos, quando comparados com o espectro do ligante livre, indiciando que o ligante **tsc** se coordenou ao centro metálico paládio. A coordenação do ligante **tsc** ao átomo de paládio forma um ciclo de 5 membros representado na figura 33. Observa-se no espectro a presença de outros sinais de hidrogênios como o sinal em 2,10 e 3,65 ppm que evidenciam a presença de traços de uma segunda espécie em solução, provavelmente isômeros do composto **1b**. A tabela 10 resume, somente, os sinais de hidrogênios do ligante livre e do composto majoritário **1b** e suas respectivas atribuições.

**Figura 33** - Ligante tsc coordenado ao centro metálico formando um ciclo de 5 membros.



Fonte: Autor

**Tabela 10** - Dados de RMN <sup>1</sup>H (ppm) do ligante livre tsc e do composto **1b**.

Deslocamento Químico no espectro do ligante livre <b>tsc</b>	Núcleo de H	Deslocamento Químico no espectro do Composto <b>1b</b>
2,16 (s)	H1 (2H)	7,18 – 7,94 (m)
-	CH <sub>3</sub> (3H)	2,40 (s)
6,78 (s)	H3 (1H)	7,18 – 7,94 (m)
7,39 (s)	H2 (1H)	-

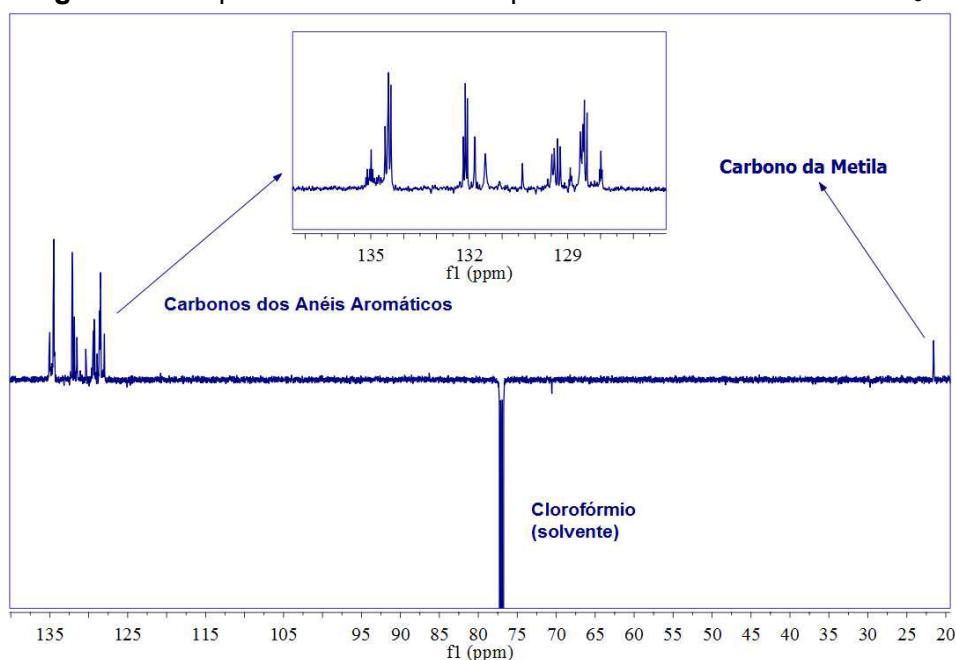
s = simpleto; m = multipleteo

Fonte: Autor

Os espectros de  $^{13}\text{C}$  geralmente são apresentados sem o acoplamento carbono-hidrogênio. Um experimento simples é o APT (“Attached Proton Test”) que indica se um número ímpar ou par de hidrogênios está ligado a cada absorção de carbono<sup>58</sup>.

A análise do espectro APT (Figura 34 evidencia que o composto **1b** somente tem carbonos ligados a números ímpares de hidrogênios. Como o clorofórmio é deuterado então não se pode detectar o hidrogênio do solvente fazendo com que no espectro o sinal do clorofórmio esteja invertido em relação aos outros sinais. Observa-se que em 21,56 ppm tem um sinal blindado referente ao carbono ligado a três hidrogênios (grupo metila do ligante dpt) e que este grupo não está ligado a um átomo eletronegativo. Na faixa de 128 a 135 ppm, temos um conjunto de sinais referente aos carbonos ligados a um hidrogênio e atribuídos aos carbonos dos anéis aromáticos. Nenhum sinal característico da ligação C=S foi observado na faixa de 150 à 200 ppm do espectro, sendo um indício de que esta ligação foi desfeita. Um sinal de baixa intensidade foi observado em 70,562 ppm invertido que pode estar associado ao carbono da ligação C-S e átomos de nitrogênio que são eletronegativos. O espectro APT não mostra sinais dos compostos produzidos juntamente com o complexo **1b**, isso infere que estes compostos estão em quantidades muito pequenas em solução não sendo detectadas pelo equipamento.

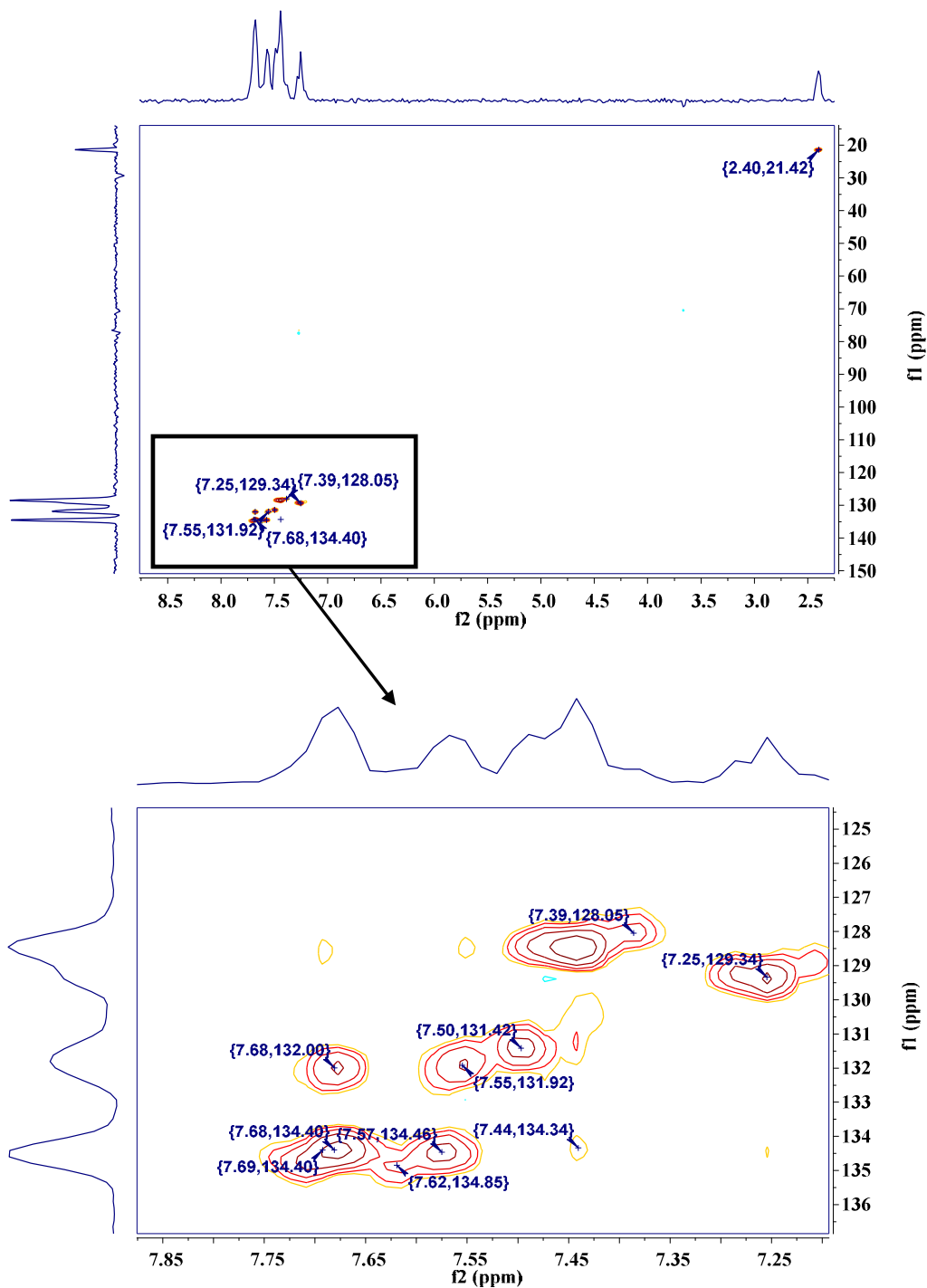
Figura 34 - Espectro de APT do composto **1b** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$ .



Fonte: Autor

Para uma melhor elucidação desta estrutura, foram realizados os experimentos de gHSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) e gHMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence), representados pelas Figuras 35 e 36, respectivamente.

**Figura 35** - Mapa de Contorno do experimento gHSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  para o composto **1b** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$ .



O primeiro correlaciona os núcleos de  $^{13}\text{C}$  com os prótons que se encontram diretamente ligados a eles, ou seja, acoplamentos à distância de apenas uma ligação ( $^1\text{J}_{\text{CH}}$ ). O segundo experimento correlaciona os núcleos de  $^{13}\text{C}$  com os prótons que se encontram a duas ou três ligações de distância ( $^2\text{J}_{\text{CH}}$ ) ou ( $^3\text{J}_{\text{CH}}$ ). Frequentemente, são detectadas também interações ( $^4\text{J}_{\text{CH}}$ ). Com este experimento, é possível descobrir, mesmo que indiretamente, relações  $^{13}\text{C} - ^{13}\text{C}$  e a correlação de carbonos quaternários com prótons vizinhos<sup>77</sup>.

No mapa de contorno do experimento gHSQC  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  observam-se as principais correlações entre os sinais do ligante fosfínico dpt  $\delta_{\text{H}} 2,397 \leftrightarrow \delta_{\text{C}} 21,416$  atribuído ao grupo metila e sinais dos aromáticos em:  $\delta_{\text{H}} 7,25 \leftrightarrow \delta_{\text{C}} 129,34$ ;  $\delta_{\text{H}} 7,39 \leftrightarrow \delta_{\text{C}} 128,05$ ;  $\delta_{\text{H}} 7,44 \leftrightarrow \delta_{\text{C}} 134,04$ ;  $\delta_{\text{H}} 7,55 \leftrightarrow \delta_{\text{C}} 131,92$ ;  $\delta_{\text{H}} 7,67 \leftrightarrow \delta_{\text{C}} 132,00$ ;  $\delta_{\text{H}} 7,68 \leftrightarrow \delta_{\text{C}} 134,40$ ;  $\delta_{\text{H}} 7,69 \leftrightarrow \delta_{\text{C}} 134,41$ . A tabela 11 resume as correlações observadas no mapa de contorno gHSQC  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ :

**Tabela 11** - Principais correlações encontradas no mapa de contorno de gHSQC  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ .

Deslocamento Químicos		
RMN de $^1\text{H}$ (ppm)	RMN de $^{13}\text{C}$ (ppm)	Grupo
2,397 (3H)	21,42	-CH <sub>3</sub>
7,25 (1H)	129,34	CH Aromático
7,39(1H)	128,05	
7,44(1H)	134,04	
7,55(1H)	131,92	
7,67(1H)	132,00	
7,68(1H)	134,40	
7,69(1H)	128,41	

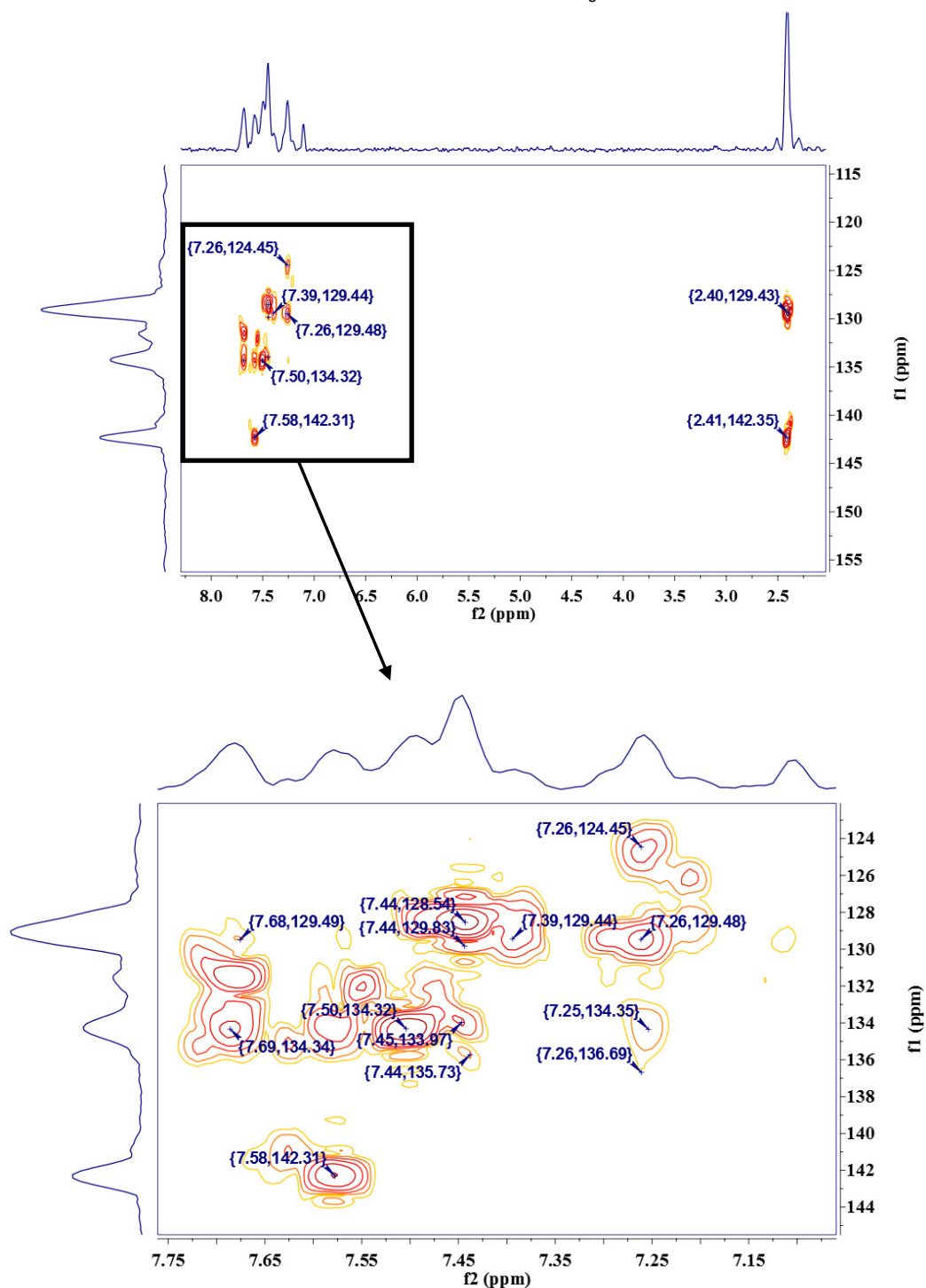
Fonte: Autor

Com relação ao mapa de contorno HMBC  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  do composto **1b**, a figura 36 ilustra o mapa de contorno gHMBC e as principais correlações entre os átomos de hidrogênio e de carbono:

A principal observação é associada com os as correlações dos hidrogênios do grupo metila a um átomo de carbono do anel aromático à 2 ligações ( $^2\text{J}$ ) e a dois átomos de carbono na posição orto do anel aromático em relação ao grupo metila à 3 ligações ( $^3\text{J}$ ). O mapa de contorno HMBC, mostra a evidente correlação  $^2\text{J}_{\text{CH}}$  entre

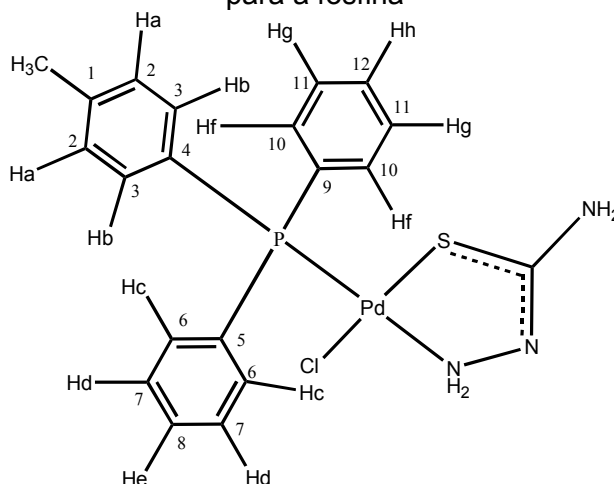
$\delta H$  2,398 (s, 3H) com  $\delta C$  142,305 e a correlação  $^3J_{CH}$  entre  $\delta H$  2,398 (s, 3H) com  $\delta C$  129,210. O sinal de carbono em 142,305 ppm é atribuído ao carbono "ipso" ligado ao grupo metila, enquanto que o sinal de carbono em 129,210 ppm aos dois átomos de carbono vizinhos ao carbono "ipso" ligado a metila.

**Figura 36** - Mapa de contorno de gHMBC  $^1H$ - $^{13}C$  e a ampliação para o composto **1b** solubilizado em  $CDCl_3$



Através dos experimentos HSQC e HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  foi possível atribuir os sinais dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , cujo esquema de numeração adotado é mostrado na figura 37:

**Figura 37** – Esquema de numeração adotado para os átomos de carbono e de hidrogênio para a fosfina



Fonte: Autor

**Tabela 12** – Atribuições dos hidrogênios e carbonos dos anéis aromáticos da *p*-toluil-difenilfosfina para o composto **1b**

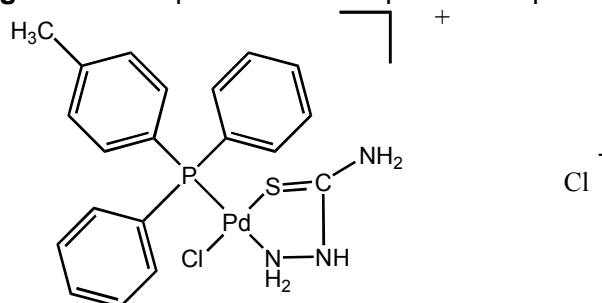
Hidrogênio	Deslocamento Químico (ppm)	Carbono	Deslocamento Químico (ppm)
		C1	142,37
Ha	7,26	C2	129,38
Hb	7,24	C3	134,23
		C4	124,45
		C5	134,13
Hc	7,44	C6	128,49
Hd	7,39	C7	129,91
He	7,69	C8	134,39
		C9	132,09
Hf	7,45	C10	129,40
Hg	7,40	C11	130,70
Hh	7,68	C12	133,40

Fonte: Autor

## Propostas Estruturais

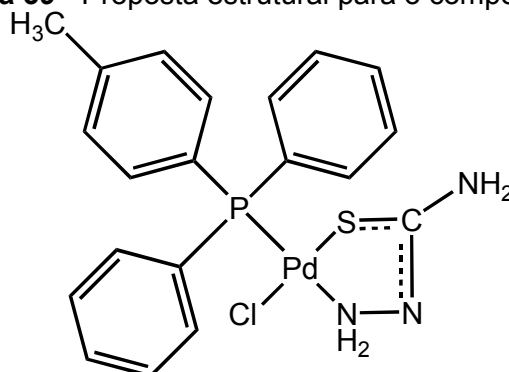
A partir dos dados provenientes da análise dos espectros no infravermelho e de RMN, propõe-se as seguintes estruturas para os compostos **1a** e **1b** (figura 38 e 39).

**Figura 38** - Proposta estrutural para o composto **1a**



Fonte: Autor

**Figura 39** - Proposta estrutural para o composto **1b**



Fonte: Autor

Espera-se um ambiente quadrado planar ao redor do átomo de paládio, com sua esfera de coordenação constituída por uma molécula do ligante tiossemicarbazida, coordenado de maneira neutra bidentada pelos átomos de enxofre e nitrogênio do grupo NH<sub>2</sub>, uma molécula de dpt, coordenada *trans* ao nitrogênio e o quarto sítio de coordenação é ocupado por um íon cloro. Para o composto **1a** é esperada a presença de outro cloreto atuando como contra íon e para o composto **1b** sugere-se a desprotonação do ligante **tsc** originando uma ligação dupla CN e enfraquecendo a ligação C=S, tornando o complexo neutro.

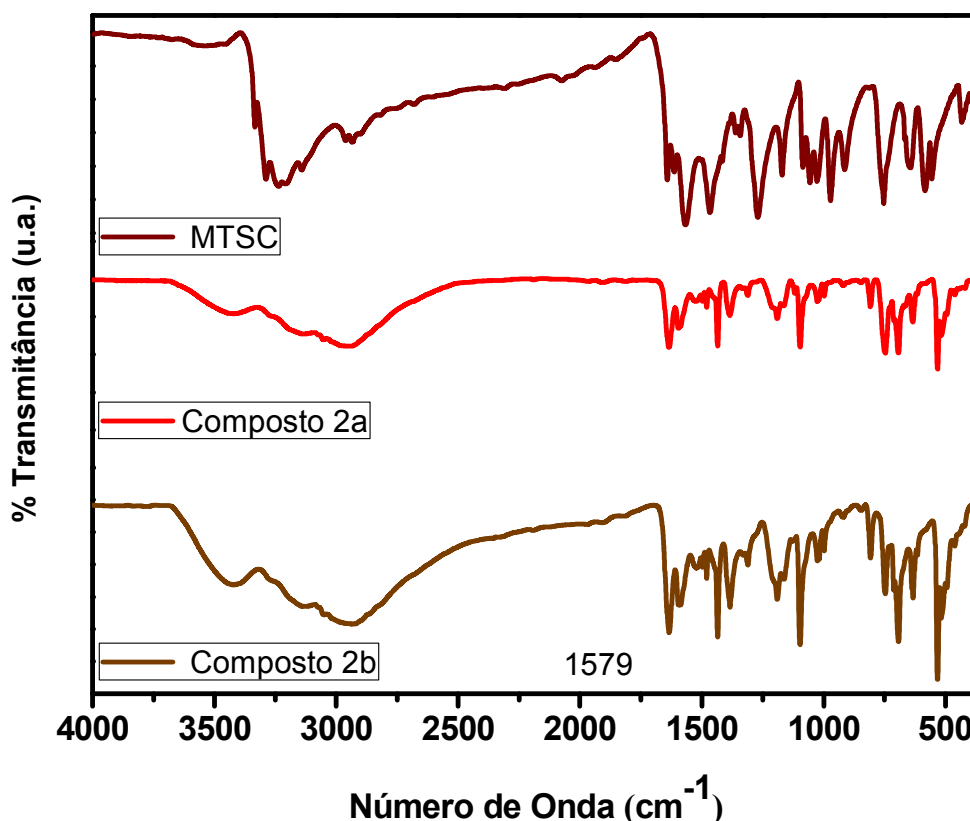
## Estudos Espectroscópicos dos compostos [PdCl(mtsc)(dpt)]Cl (2a) e [PdCl(mtsc)(dpt)] (2b)

### Espectroscopia na Região do Infravermelho

Os espectros no IV dos complexos **2a** e **2b** do ligante 4-metil-3-tiossemicarbazida estão ilustrados na Figura 40.

As absorções no IV mais importantes observadas no espectro do ligante 4-metil-3-tiossemicarbazida (mtsc) são: i) conjunto de bandas na região de 3334-3141  $\text{cm}^{-1}$  atribuído ao estiramento N-H; ii) a banda em 1638  $\text{cm}^{-1}$  associada à deformação angular no plano do grupo  $-\text{NH}_2$  ( $\delta_t\text{NH}_2$ ); iii) a banda de baixa intensidade em 754  $\text{cm}^{-1}$  ao estiramento  $\text{C}=\text{S}$ <sup>73,74</sup>.

Figura 40 - Espectros no infravermelho do ligante livre mtsc e dos compostos **2a** e **2b**.



Fonte: Autor

A análise do espectro no IV do composto **2a** (figura 40) permitiu evidenciar a coordenação da p-toluil-difenilfosfina (dpt)<sup>72</sup> devido à presença de suas bandas nas regiões de 1596-1480  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C}=\text{C}_{\text{aromático}}$ ), 1097 ( $\nu\text{P}$ -fenil) e 747  $\text{cm}^{-1}$  ( $\gamma\text{C}-\text{H}_{\text{aromático}}$ )<sup>72</sup>.

A coordenação *N,S*-quelante da 4-metil-3-tiossemicarbazida (mtsc) é evidenciada pelo deslocamento da banda associada ao modo  $\delta_t\text{NH}_2$ <sup>73</sup> de 1642 (ligante livre) para 1637  $\text{cm}^{-1}$  (**2a**) e 1634  $\text{cm}^{-1}$  (**2b**) bem como pelo deslocamento da banda  $\nu\text{C}=\text{S}$ <sup>73,74</sup> de 754 (ligante livre) para 693  $\text{cm}^{-1}$  (**2a**) e 690  $\text{cm}^{-1}$  (**2b**). Esses deslocamentos são explicados pelo enfraquecimento das ligações C=S e NH<sub>2</sub> no complexo, devido à coordenação *N,S*-quelante frente ao paládio<sup>74,75</sup> discutidos anteriormente. Observando o espectro no IV do complexo **2b** verifica-se a presença de uma banda de baixa intensidade em 1579  $\text{cm}^{-1}$  atribuída ao modo de estiramento C=N<sup>73</sup>. Tais evidências indicam que a ligação CN foi fortalecida após a coordenação e enfraquecendo a ligação C=S, resultado da desprotonação espontânea do ligante.

A tabela 13 mostra as principais bandas e seus respectivos modos vibracionais.

**Tabela 13** - Principais modos vibracionais observados no espectro na região do infravermelho do ligante livre mtsc e dos compostos **2a** e **2b**.

Número de Onda $\text{cm}^{-1}$ Ligante mtsc	Número de Onda $\text{cm}^{-1}$ Composto <b>2a</b>	Número de Onda $\text{cm}^{-1}$ Composto <b>2b</b>	Modo Vibracional Atribuição
3334	3418	3418	$\nu_{\text{as}}\text{N-H}$
3288	3262	3263	$\nu_{\text{s}}\text{N-H}$
3208	3141	3142	$\nu_{\text{as}}\text{NH}_2$
3141	3076	3072	$\nu_{\text{s}}\text{NH}_2$
-	3051	3032	$\nu\text{C-H}_{\text{aromático}}$
2961	2984	2934	$\nu_{\text{as}}\text{CH}_3$
2934	2937	2921	$\nu_{\text{s}}\text{CH}_3$
1642	1637	1634	$\delta_t\text{NH}_2$
-	1596 ; 1523; 1480	1596 ; 1501; 1480	$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{aromático}}$
-	-	1579	$\nu\text{C}=\text{N}$
1385	1374	1384	$\delta\text{CH}_3$
1270	1311	1311	$\nu\text{C-N}$
-	1096	1097	$\nu\text{P-fenil}$
-	747	747	$\gamma\text{C-H}_{\text{aromático}}$
754	693	690	$\nu\text{C-S}$

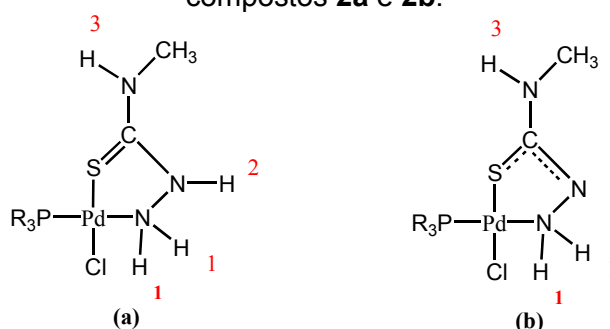
$\nu_{\text{as}}$  = estiramento assimétrico,  $\nu_{\text{s}}$  = estiramento simétrico,  $\delta$  = deformação angular assimétrica no plano  $\delta_t$  = deformação tesoura,  $\gamma$  = deformação fora do plano

Fonte: Autor

Espectroscopia Ressonância Magnética Nuclear

Para a obtenção dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e mapas de contorno gHMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  e COSY o complexo **2a** foi solubilizado em clorofórmio deuterado,  $\text{CDCl}_3$ . Os sinais de RMN de  $^1\text{H}$  foram atribuídos de acordo com a numeração do esquema representado pela figura 41

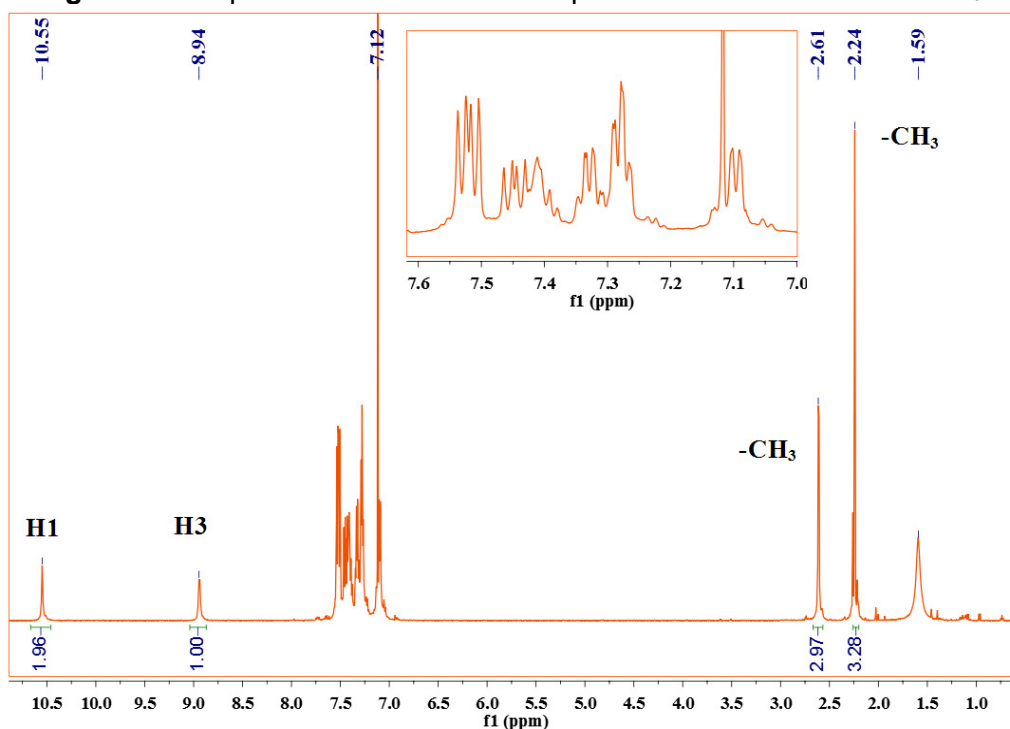
**Figura 41** - Esquema de numeração para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  para os compostos **2a** e **2b**.



Fonte: Autor

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **2a** é mostrado a seguir na figura 42:

**Figura 42** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2a** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$ .



Fonte: Autor

Em 1,59 ppm encontra-se o sinal da água residual proveniente do solvente deuterado e em 7,12 ppm o sinal do clorofórmio (solvente). Analisando o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do complexo **2a**, pode-se observar um simpleto em 10,55 ppm integrando para 2 hidrogênios atribuído aos hidrogênios H1; em 8,94 ppm um simpleto integrando para 1 hidrogênio atribuído ao átomo de hidrogênio H3. Os sinais multipletos encontrados na região entre 7,00 a 7,75 ppm são atribuídos aos hidrogênios dos anéis aromáticos da **dpt** e, também, aos sinais dos núcleos de hidrogênio H2. Os sinais simpletos em 2,24 e 2,61 ppm são atribuídos aos grupos metila da fosfina e do **mtsc**. Verifica-se que a coordenação do ligante ao centro metálico paládio ocorreu porque há deslocamentos dos sinais dos hidrogênios H1, H2 e H3 para regiões mais desblindadas do espectro, originando um anel de 5 membros formado pelos átomos do ligante **mtsc** e o paládio (figura 43). O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2a** é mostrado na figura 44.

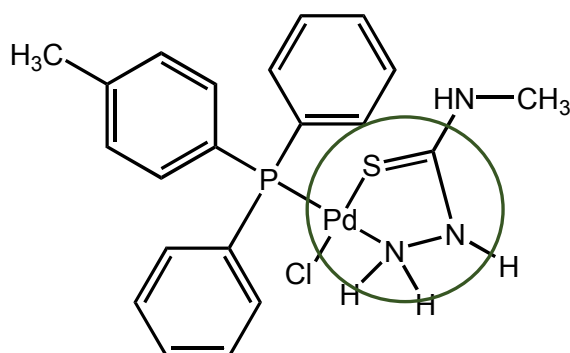
**Tabela 14** - Deslocamentos químicos no RMN  $^1\text{H}$  e suas atribuições para o composto 2a.

Deslocamento Químico (ppm)	Grupo
2,24 (s, 3H)	-CH <sub>3</sub> ligada ao anel aromático
2,61 (s, 3H)	-CH <sub>3</sub> ligada ao nitrogênio
7,00 – 7,75 (m, 16H)	H aromáticos + H2
8,94 (s, 1H)	H3
10,55 (s, 1H)	H1

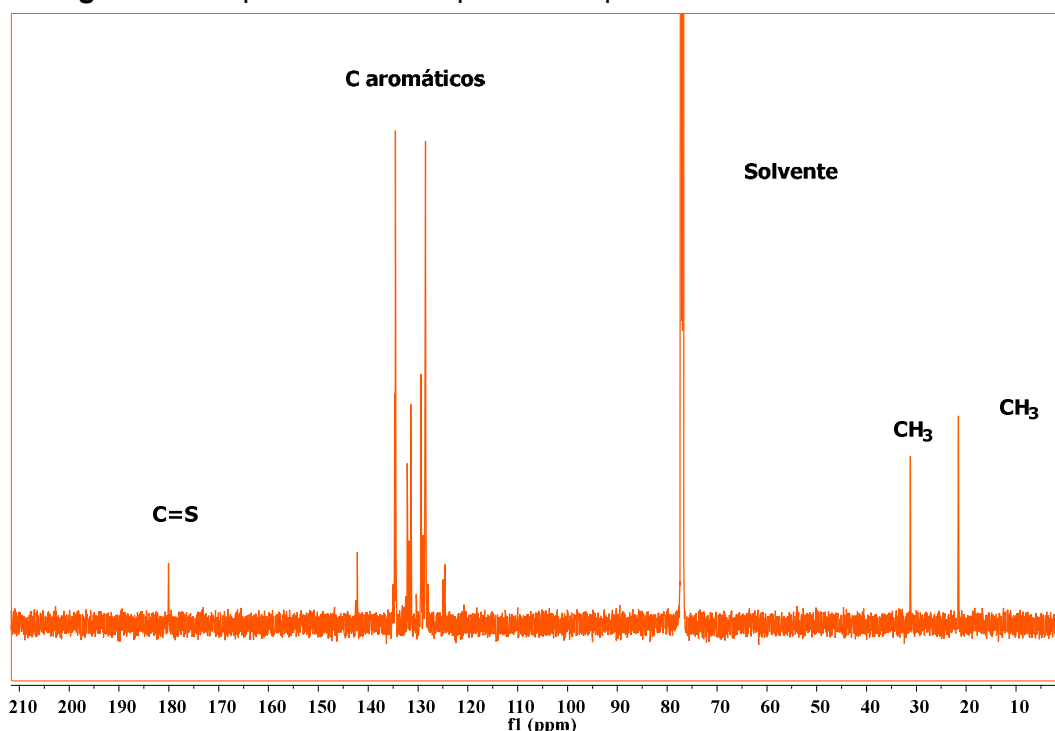
s = simpleto; m = multipeto

Fonte: Autor

**Figura 43** - Ligante mtsc coordenado ao centro metálico formando um ciclo de 5 membros.



Fonte: Autor

**Figura 44** - Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **2a** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$ .

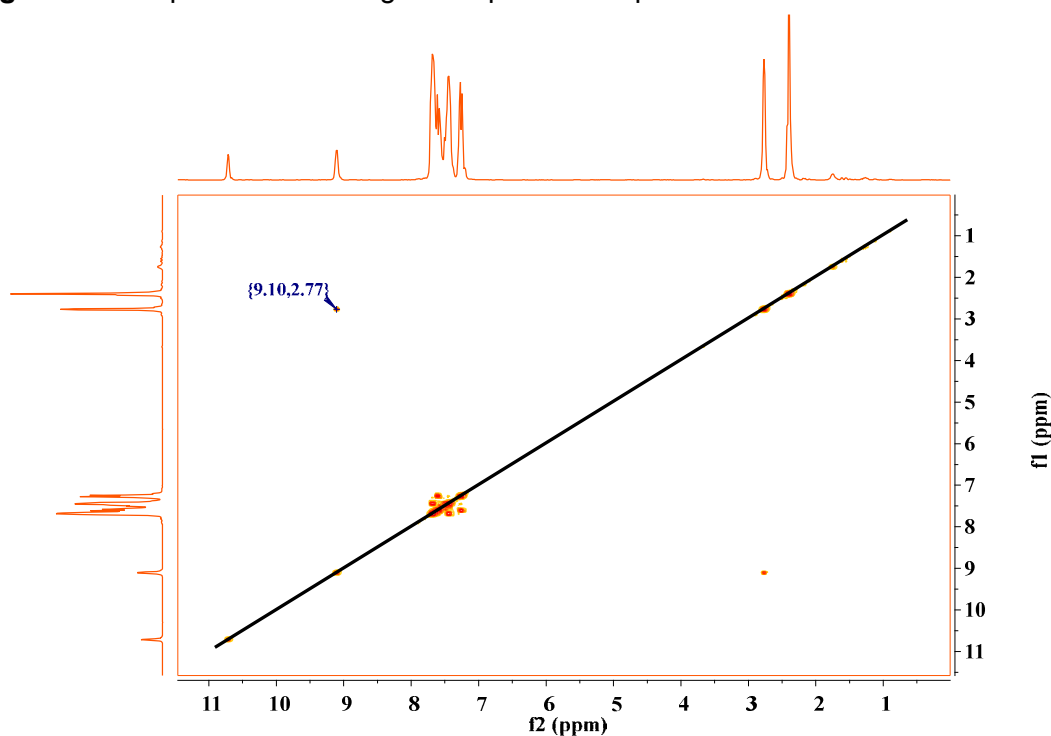
Fonte: Autor

A análise do RMN  $^{13}\text{C}$  mostra sinais diagnósticos relativos aos principais grupos presente na estrutura do complexo **2a**. Os principais sinais são em: 21,56 ppm relativo ao carbono do grupo metila ligada ao anel aromático; 31,19 ppm relativo ao carbono do grupo metila ligado a um átomo eletronegativo como o nitrogênio da mtsc; sinais em 77,00 ppm atribuídos ao carbono do solvente clorofórmio; na faixa entre 124,61 à 142,17 ppm atribuídos aos carbonos dos anéis aromáticos e um sinal em 180,05 ppm atribuído ao carbono C=S. Esse último sinal é importante pois através desse pode-se evidenciar que o ligante não sofreu desprotonação após a sua coordenação. A doação de elétrons e de densidade eletrônica do enxofre para o carbono promove a desblindagem desse núcleo de carbono o que leva ao aparecimento de um sinal em um campo desblindado na faixa de 150 à 200 ppm<sup>73</sup>.

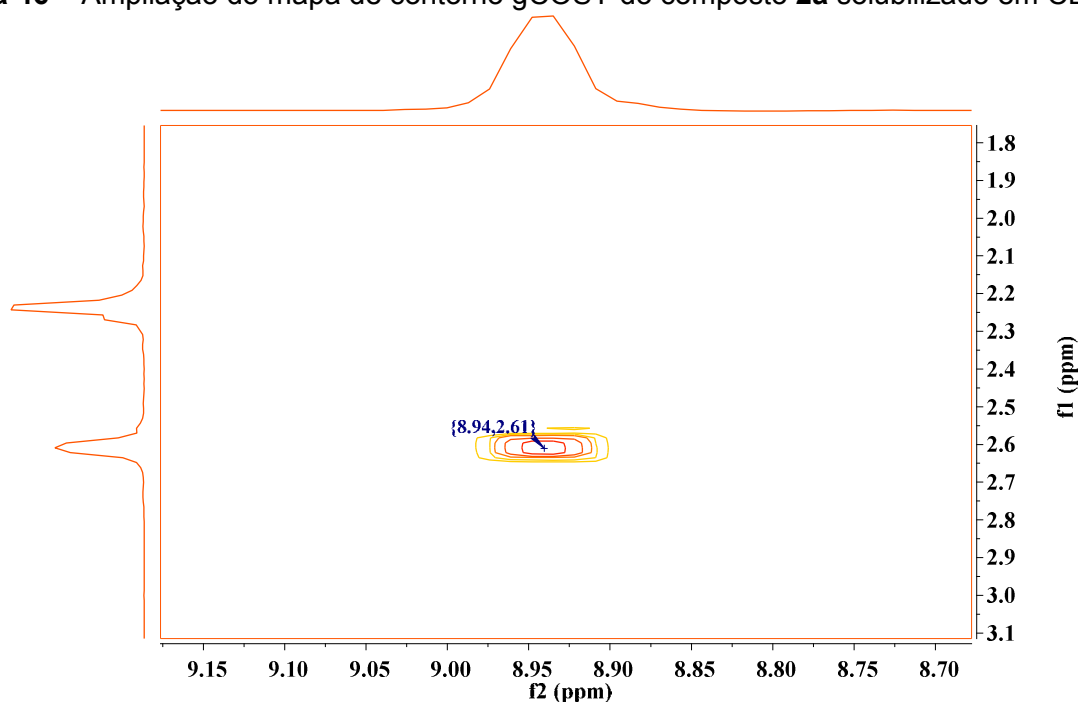
Para identificar claramente que núcleos de  $^1\text{H}$  estão sendo correlacionados foi realizado o espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  Cosy (**CO**rrelation **S**pectroscop**Y**) pois em um sistema de spins AB ou AX, durante um certo tempo, os spins que estão mutuamente acoplados movimentam-se sob a influência dos deslocamentos químicos de ambos os núcleos dando origem a sinais com frequências diferentes. Os sinais fora da diagonal têm

origem na interação entre todos os hidrogênios que tem acoplamento J–J significativo, ou seja, os hidrogênios fora da diagonal relacionam os hidrogênios acoplados. De maneira geral, o experimento COSY permite correlacionar os núcleos de hidrogênios à curta distância ( ${}^2J_{HH}$  e  ${}^3J_{HH}$ ) e até mesmo à média distância ( ${}^4J_{HH}$  e  ${}^5J_{HH}$ ) com baixas intensidades<sup>73,74</sup>. A figura 45 ilustra o mapa de contorno gCOSY para o composto **2a** e a figura 46 a ampliação:

**Figura 45** - Mapa de Contorno gCOSY para o composto **2a** solubilizado em  $CDCl_3$



Fonte: Autor

**Figura 46** – Ampliação do mapa de contorno gCOSY do composto **2a** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$ 

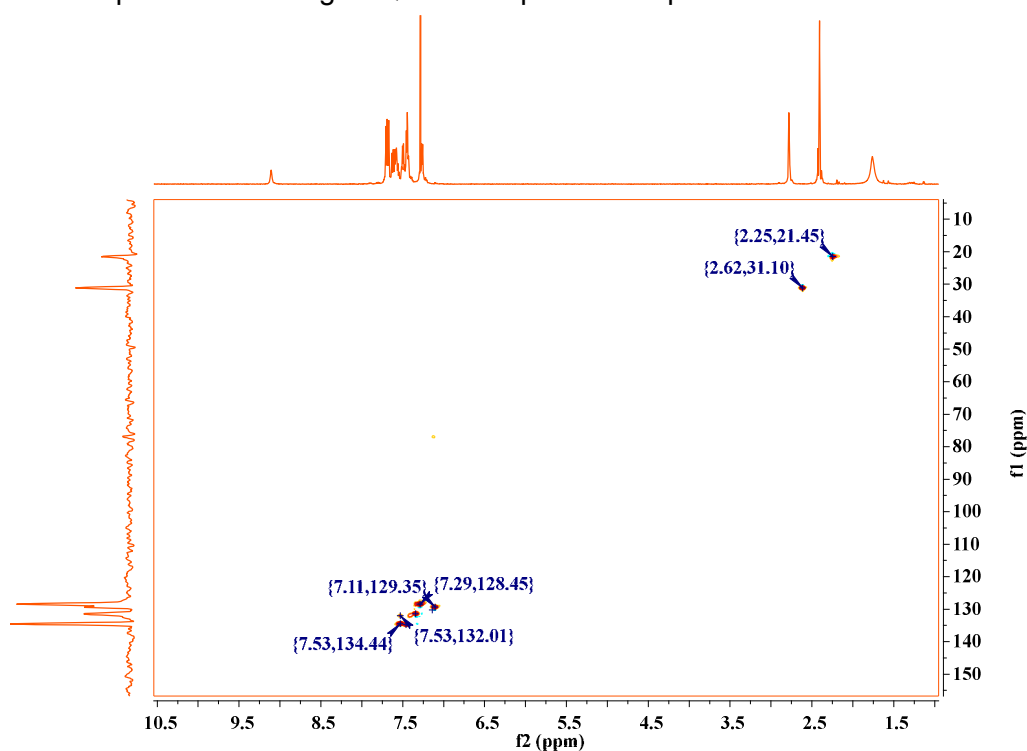
Fonte: Autor

Com o experimento COSY, foi possível observar a correlação entre os hidrogênios do grupo metila do ligante 4-metil-3-tiossemicarbazida em 2,61 ppm com o hidrogênio H3 em 8,94 ppm do grupo NH através de duas ligações ( $^2J_{\text{HH}}$ ). Isso permitiu distinguir os sinais dos hidrogênios dos grupos metilas, visto que, somente os hidrogênios do grupo metila do ligante 4-metil-3-tiossemicarbazida estão próximos o suficiente do hidrogênio H3 do grupo NH para realizar a correlação e, ainda, o sinal deste hidrogênio H3 foi atribuído no experimento de RMN  $^1\text{H}$ , o que torna mais fácil a atribuição do sinal da metila do ligante. E, conseqüentemente, o sinal em 2,24 ppm é atribuído aos hidrogênios do grupo metila do ligante fosfínico. O experimento COSY é de extrema importância, também, para ajudar na atribuição dos hidrogênios dos anéis aromáticos auxiliando as correlações entre núcleos de hidrogênios com os de carbonos nos experimentos HSQC e HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ .

O experimento de mapa de contorno gHSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  foi realizado com o intuito de verificar as correlações ( $^1J_{\text{CH}}$ ) entre os hidrogênios e os carbonos. O experimento HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  correlaciona os núcleos de  $^{13}\text{C}$  com os hidrogênios a eles diretamente ligados (acoplados). A interpretação é simples, pode-se traçar uma linha horizontal ao sinal do carbono até encontrar um pico cruzado e uma linha perpendicular a primeira leva ao hidrogênio a qual se correlaciona. Importante mencionar de que existem apenas 3 possíveis casos para cada átomo de carbono:

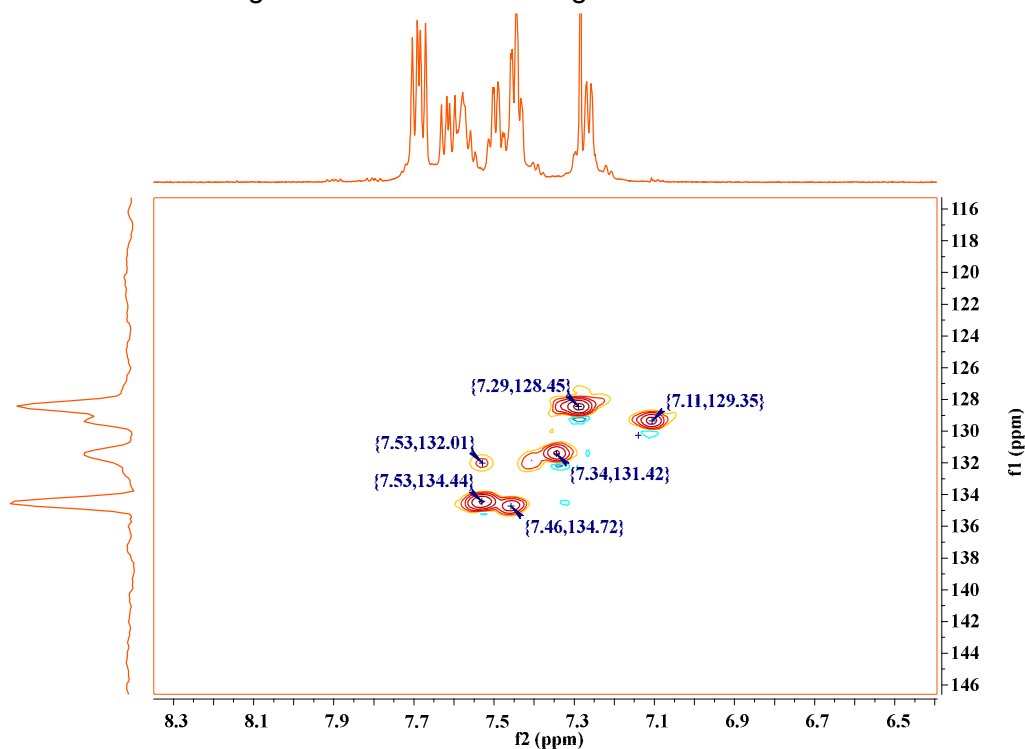
vertical não encontra picos cruzados, o átomo de carbono, não está ligado a hidrogênios; b) se a linha vertical encontra um pico cruzado, o carbono pode estar ligado a um, dois ou três hidrogênios que são equivalentes em deslocamento químico ou coincidem por acaso; c) se a linha vertical encontra dois picos cruzados, então dois hidrogênios geminais magneticamente distintos estão ligados ao carbono<sup>73</sup>. A figura 47 mostra o mapa de contorno gHSQC e a figura 48 sua ampliação para o complexo **2a**.

**Figura 47** - Mapa de contorno gHSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  para o composto **2a** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$



Fonte: Autor

**Figura 48** – Ampliação do mapa de contorno gHSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **2a** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$  na região dos sinais dos hidrogênios dos anéis aromáticos.



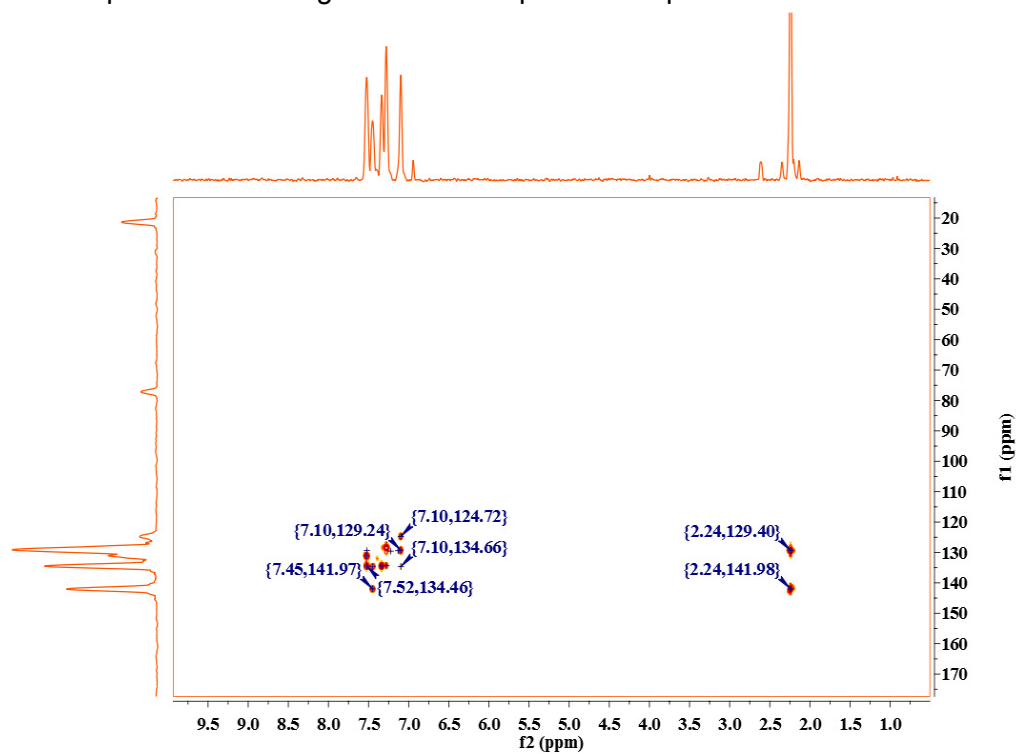
Fonte: Autor

O experimento revela que o hidrogênio em 2,24 ppm está correlacionando com o carbono do grupo metila em 21,49 ppm e os hidrogênios em 2,62 ppm correlacionam com o carbono da outra metila em 31,11 ppm. Os hidrogênios na região entre 7,05 à 7,70 ppm correlacionam com os respectivos carbonos dos anéis aromáticos. Com a ajuda dos experimentos COSY e HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  foi possível atribuir os sinais para cada átomo de hidrogênio e para átomo de carbono dos anéis aromáticos e estão mostradas na tabela 15. Não foi observado nenhum sinal de carbono da metila correlacionando com dois ou mais sinais de hidrogênio, o que leva a crer que os hidrogênios da metila são magneticamente iguais.

O mapa de contorno gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  mostrou correlações entre os hidrogênios da metila do ligante fosfínico com os carbonos “ipso” e orto à “ipso” do anel aromático do ligante fosfínico. Este experimento, assim como o COSY, distinguiu os sinais dos hidrogênios das metilas comprovando a informação obtida pelo COSY. Este experimento foi de muita importância, pois foi possível atribuir os sinais relativos aos hidrogênios e carbonos na região do anel aromático mostrados na

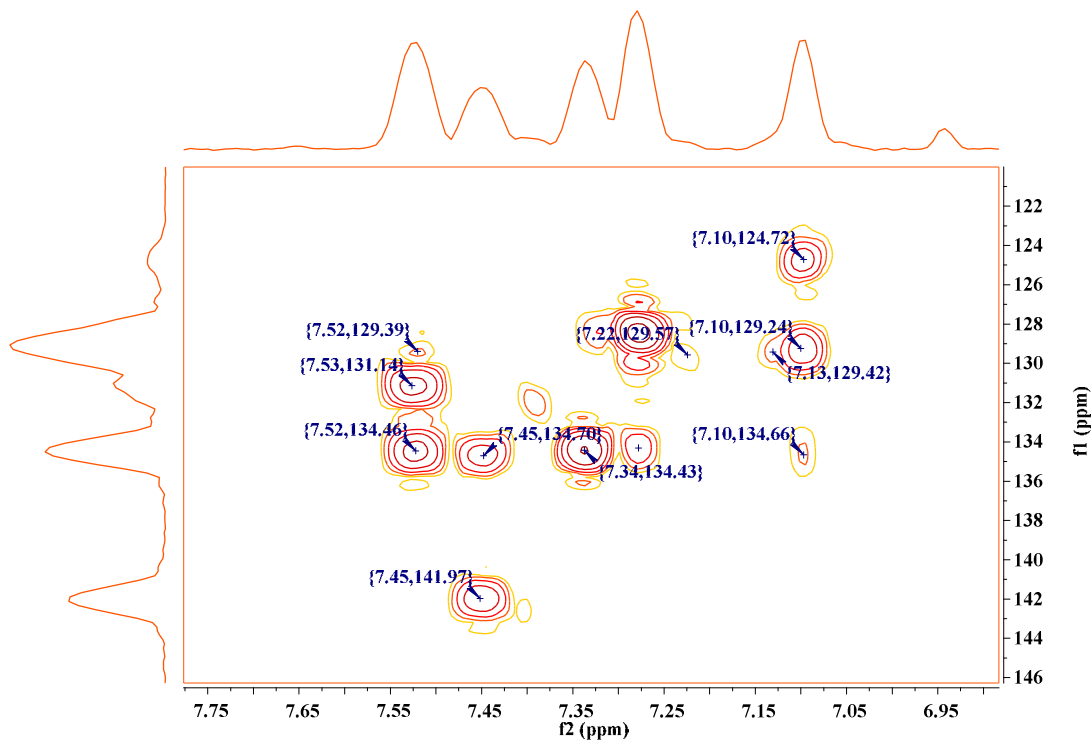
tabela 15. A figura 49 mostra o mapa de contorno gHMBC e a sua ampliação para o composto **2a** mostrada na figura 50.

**Figura 49** - Mapa de Contorno gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  para o composto **2a** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$



Fonte: Autor

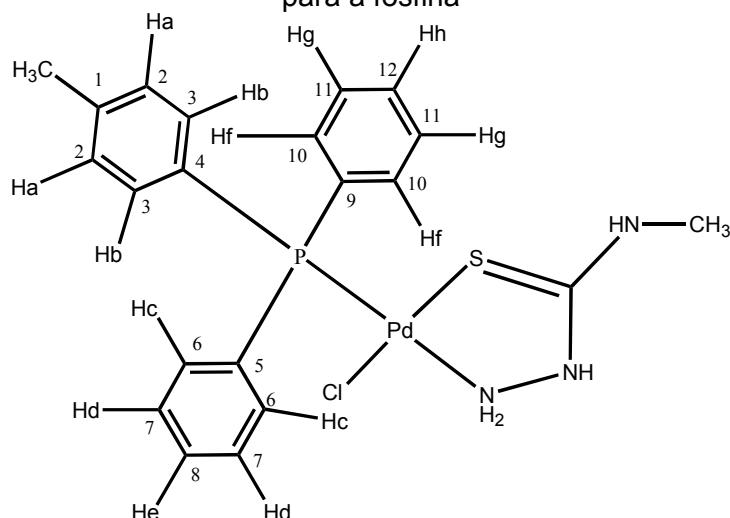
**Figura 50** – Ampliação do mapa de contorno gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **2a** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$  na região dos anéis aromáticos



Fonte: Autor

As principais correlações estão demonstradas no mapa de contorno gHMBC e sua ampliação (figuras 49 e 50) em que mostra as correlações entre os hidrogênios e os carbonos do anéis aromáticos e as correlações entre os hidrogênios da metila ligada ao um dos anéis aromáticos e os carbonos ipso ligado ao grupo metila e orto à este ipso. Os hidrogênios da metila cujo sinal em 2,24 ppm correlacionam com o carbono ipso em 142,02 ppm e com os carbonos orto à ipso em 129,41 ppm. Resumindo,  $^2\text{J}_{\text{CH}}$  entre  $\delta\text{H}$  2,40 (s, 3H) com  $\delta\text{C}$  142,02 e a correlação  $^3\text{J}_{\text{CH}}$  entre  $\delta\text{H}$  2,40 (s, 3H) com  $\delta\text{C}$  129,41. Essa informação é de extrema importância, pois se pode distinguir que o sinal no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em 21,46 ppm é a metila ligada ao anel aromático. A figura 51 mostra a numeração dos hidrogênios e carbonos dos anéis aromáticos do ligante fosfínico para as atribuições mostradas na tabela 15.

**Figura 51** – Esquema de numeração adotado para os átomos de carbono e de hidrogênio para a fosfina



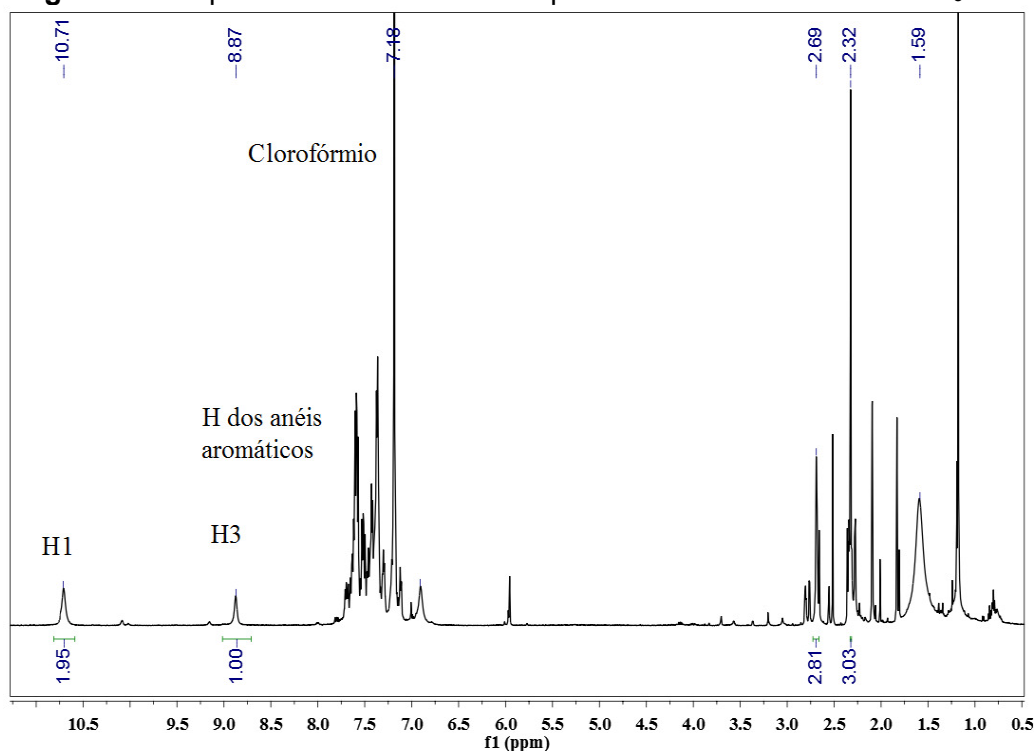
Fonte: Autor

**Tabela 15** - Atribuições dos hidrogênios e carbonos dos anéis aromáticos da *p*-toluil-difenilfosfina para o composto **2a**

Hidrogênio	Deslocamento Químico (ppm)	Carbono	Deslocamento Químico (ppm)
		C1	142,02
Ha	7,45	C2	129,41
Hb	7,10	C3	134,79
		C4	124,72
		C5	134,66
Hc	7,34	C6	128,45
Hd	7,28	C7	131,14
He	7,53	C8	134,46
		C9	132,76
Hf	7,31	C10	130,54
Hg	7,29	C11	131,82
Hh	7,52	C12	132,01

Fonte: Autor

O complexo **2b** foi caracterizado por ressonância magnética nuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) e mapas de contorno (gHSQC e gHMQC). O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **2b** é mostrado a seguir na figura 52:

**Figura 52** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2b** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: Autor

Em 1,59 ppm encontra-se o sinal da água residual proveniente do solvente deuterado e em 7,18 ppm o sinal do clorofórmio (solvente). Os simpletos referentes aos hidrogênios H1 e H3 são observados em 10,71 ppm e 8,87 ppm, respectivamente. Verificou-se que a coordenação do ligante ao centro metálico ocorreu porque há deslocamentos dos sinais dos hidrogênios H1 e H3 para regiões mais desprotegidas do espectro. Em 2,32 e 2,69 ppm dois sinais simpletos integrando para 3 hidrogênios atribuídos aos hidrogênios dos grupos metilas. O experimento COSY irá correlacionar o hidrogênio H3 com o hidrogênio do grupo metila ligado ao anel. Os multipletos na região de 7,12 a 7,64 ppm são atribuídos aos núcleos dos anéis aromáticos da **dpt**. Outros sinais observados são indícios de que há presença de impurezas na solução. A ausência do sinal referente ao núcleo H2 evidencia a desprotonação do ligante **mtsc** após a coordenação, gerando um anel de 5 membros entre o ligante **mtsc** e o paládio representado na figura 53.

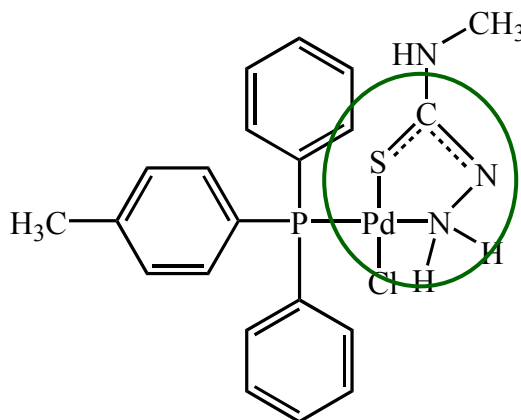
**Tabela 16** - Deslocamentos químicos no RMN  $^1\text{H}$  e suas atribuições para o composto **2b**

Deslocamento Químico (ppm)	Grupo
2,32 (s, 3H)	-CH <sub>3</sub> ligada ao anel aromático
2,69 (s, 3H)	-CH <sub>3</sub> ligada ao nitrogênio
7,12 – 7,64 (m, 14H)	H aromáticos
8,87 (s, 1H)	H3
10,71 (s, 2H)	H1

s = simpleto; m = multipeto

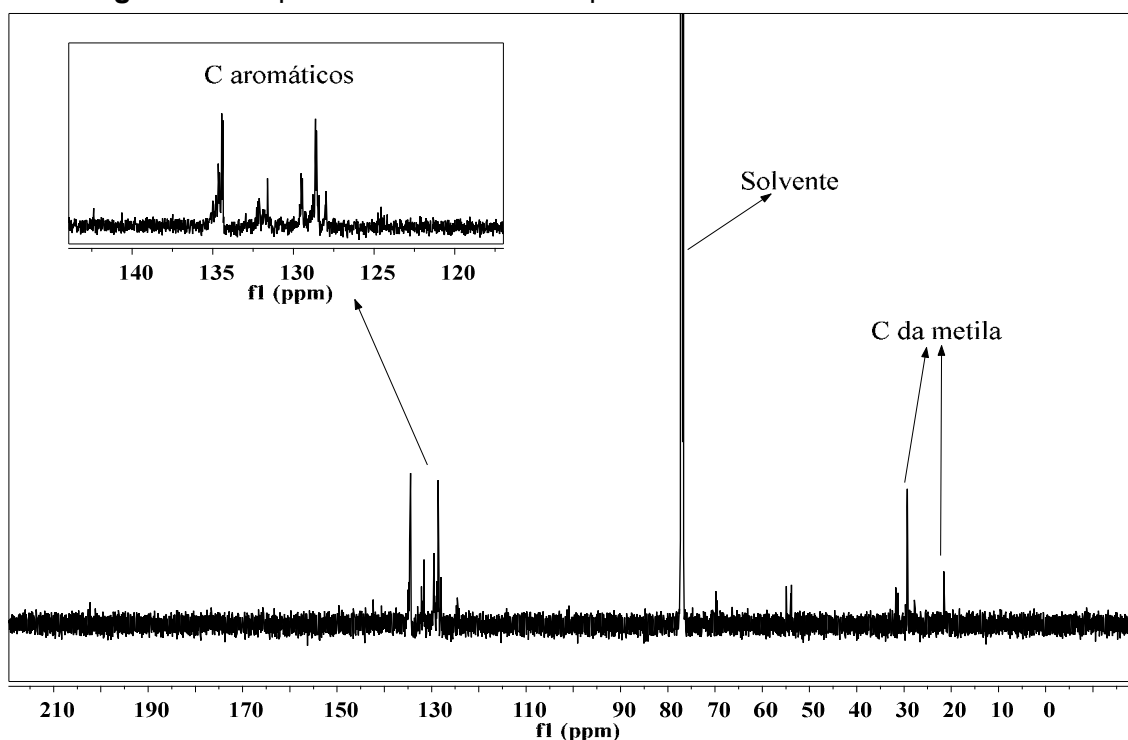
Fonte: Autor

**Figura 53** - Ligante mtsc coordenado ao centro metálico formando um anel de 5 membros



Fonte: Autor

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2b** está ilustrado na figura 54.

**Figura 54** - Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2b** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: Autor

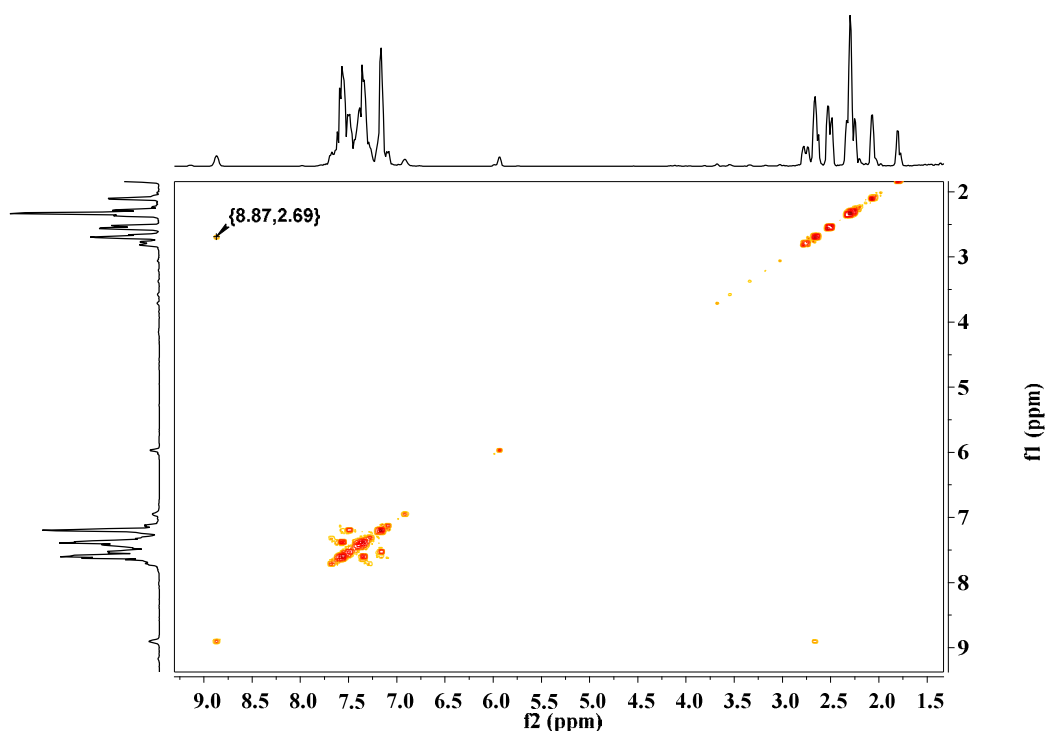
O espectro de RMN de carbono mostra os principais sinais associados aos átomos de carbono do complexo **2b**. Por esse espectro observa-se, primeiramente, que há outras espécies em solução devido à presença de sinais adicionais. Os sinais dos carbonos do produto majoritário são: 21,57 ppm atribuído ao carbono da metila ligada ao anel aromático; 29,14 ppm atribuído ao carbono da metila próximo ao grupo NH e um conjunto de sinais atribuído aos carbonos dos anéis aromáticos na faixa de 123,63 a 141,37 ppm. Não foi observado o sinal referente ao núcleo de  $^{13}\text{C}$  do grupo  $\text{C}=\text{S}$ , que ocorre na faixa de 150 a 200 ppm<sup>73</sup>, sendo um indicio de que a ligação  $\text{C}=\text{S}$  foi consideravelmente enfraquecida. A tabela 17 resume os deslocamentos químicos dos principais grupos observados no espectro do complexo **2b**.

**Tabela 17 - Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 2b**

Deslocamento Químico no espectro RMN $^{13}\text{C}$ do Composto 2b (ppm)	Grupo
21,57	CH <sub>3</sub> ligada ao anel aromático
29,14	CH <sub>3</sub> próxima ao grupo NH
123,63 – 142,27	Carbono dos anéis aromáticos

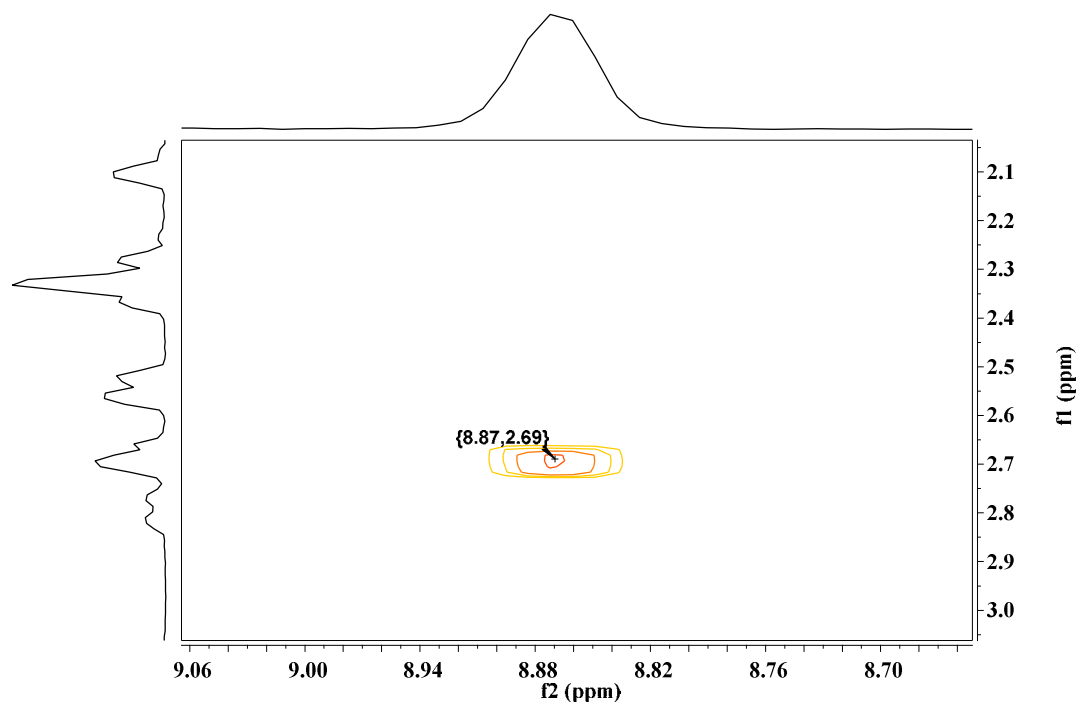
Fonte: Autor

Outro experimento realizado foi o espectro COSY (**C**ORRELATION **S**PECTROSCOPY) que correlaciona os núcleos de  $^1\text{H}$  com os hidrogênios que se encontram a duas, três, quatro ou cinco ligações de distância ( $^2J_{\text{HH}}$ ), ( $^3J_{\text{HH}}$ ), ( $^4J_{\text{HH}}$ ) ou ( $^5J_{\text{HH}}$ ) sendo que as duas últimas correlações originam sinais de baixa intensidade muitas vezes não observadas. As figuras 55 e 56 ilustram o espectro COSY e a sua ampliação para o composto 2b.

**Figura 55 - Mapa de Contorno gCOSY para o composto 2b solubilizado em  $\text{CDCl}_3$** 

Fonte: Autor

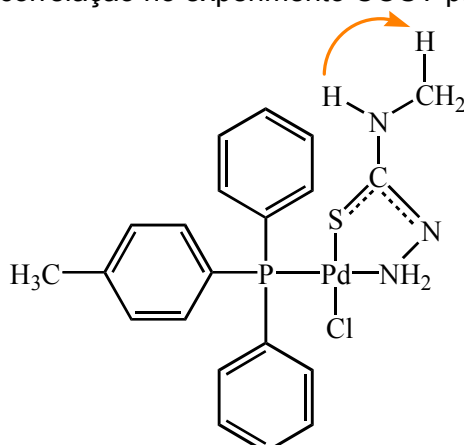
**Figura 56** - Ampliação do Mapa de Contorno gCOSY para o composto **2b** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$



Fonte: Autor

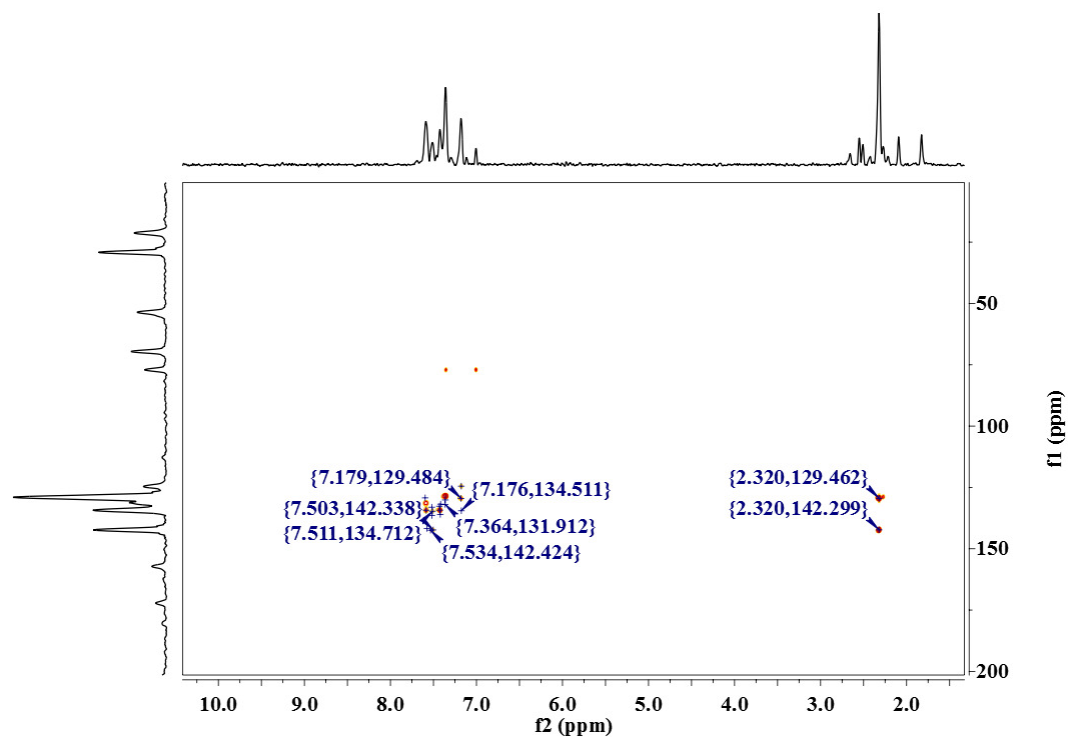
A fim de se conhecer as correlações entre os hidrogênios do composto, o experimento COSY foi realizado. Observamos as correlações entre os hidrogênios aromáticos à duas ( $^2J_{\text{HH}}$ ) e três ( $^3J_{\text{HH}}$ ) ligações. Uma correlação importante foi mostrada na ampliação do espectro onde correlaciona hidrogênios de um grupo metila com o hidrogênio na posição 3 indicando que esse hidrogênio H3 está próximo aos hidrogênios da metila a três ligações ( $^3J_{\text{HH}}$ ). Isso infere que os sinais dos hidrogênios da metila proveniente do ligante 4-metil-3-tiossemicarbazida são encontrados em 2,68 ppm no espectro de RMN  $^1\text{H}$ .

A técnica de COSY foi de extrema importância, pois foi a partir deste experimento que foi possível distinguir os sinais das duas metilas do complexo **2b**. Como o sinal em 2,68 ppm foi atribuído ao sinal dos hidrogênios da metila do ligante, o outro sinal observado no espectro de RMN  $^1\text{H}$  em 2,32 ppm corresponde ao dos hidrogênios da metila do ligante fosfínico. As outras correlações observadas no mapa de contorno, entre 7,0 à 8,0 ppm, são atribuídas aos hidrogênios dos anéis aromáticos que correlacionam entre si à duas e três ligações. Com a ajuda dos experimentos HMBC e HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , mostrados a seguir, é possível atribuir os sinais de hidrogênios e de carbonos do complexo **2b**.

**Figura 57** - Principal correlação no experimento COSY para o composto **2b**

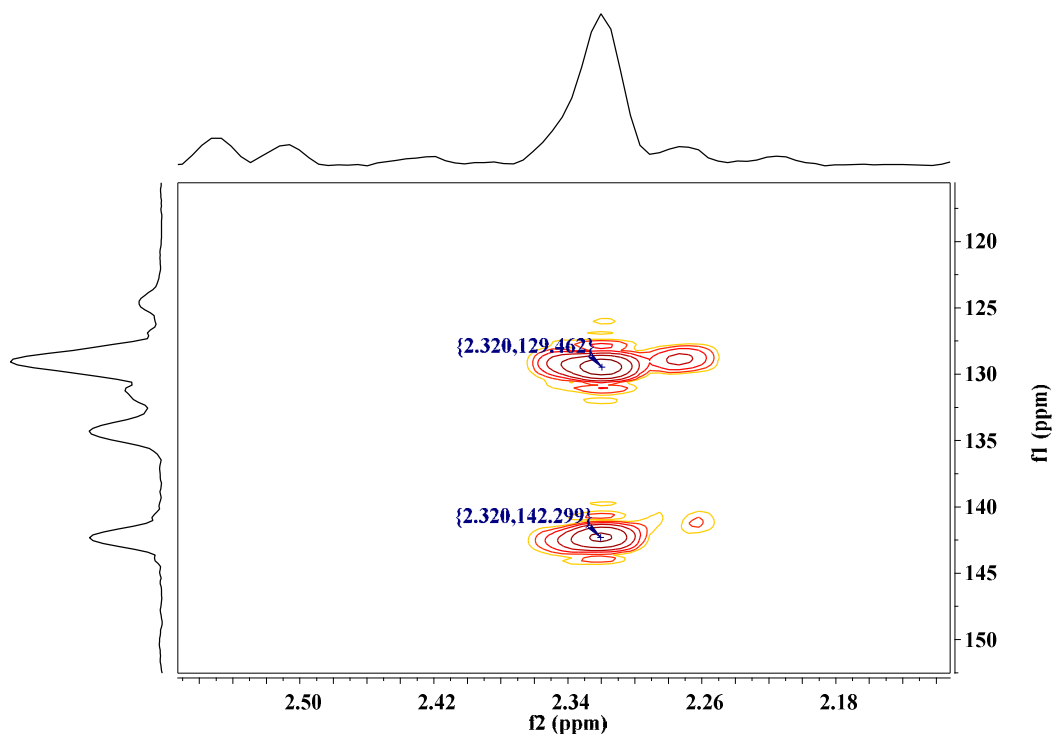
Fonte: Autor

Um outro experimento realizado foi o espectro gHMBC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C que correlaciona núcleos de carbono com hidrogênio à duas ou três ligações. Este experimento foi realizado com o intuito de analisar o grupo metila ligado a um dos anéis do ligante fosfínico **dpt**. O espectro HMBC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C está mostrado na figura 58, a ampliação na região das metilas na figura 59 e a ampliação na região dos aromáticos na figura 60.

**Figura 58** - Mapa de Contorno gHMBC para o Composto **2b** solubilizado em CDCl<sub>3</sub>.

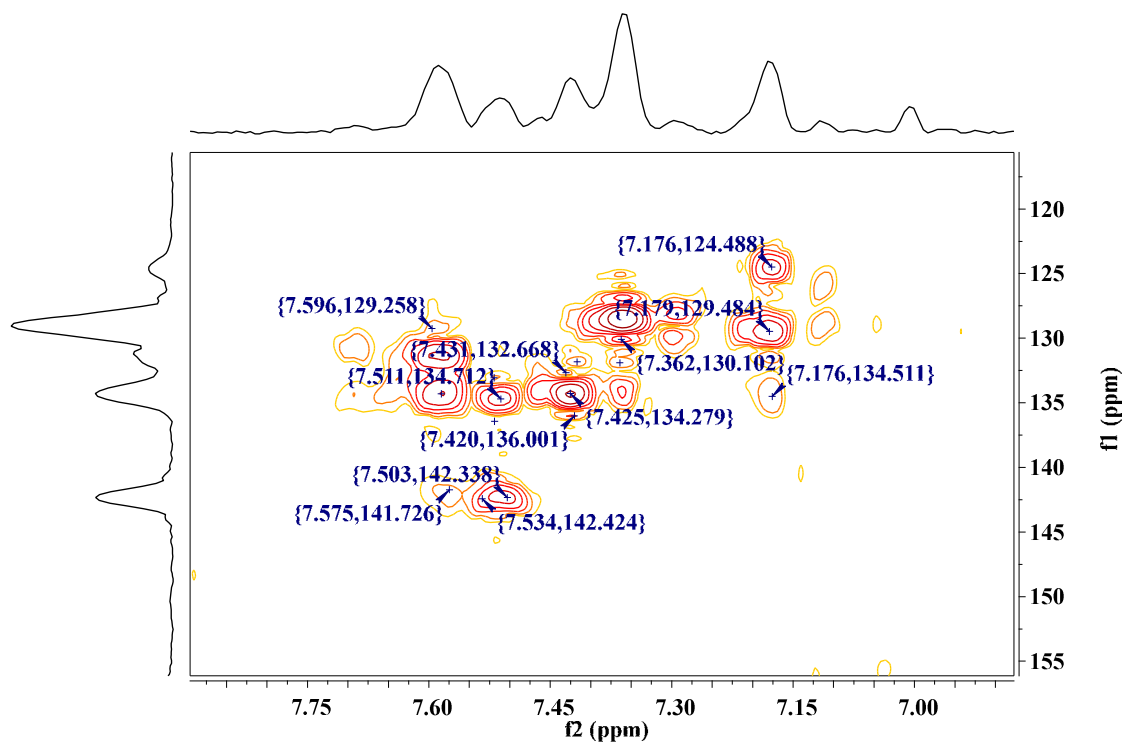
Fonte: Autor

**Figura 59** - Ampliação na região das metilas do mapa de contorno gHMBC para o composto **2b** solubilizado em CDCl<sub>3</sub>



Fonte: Autor

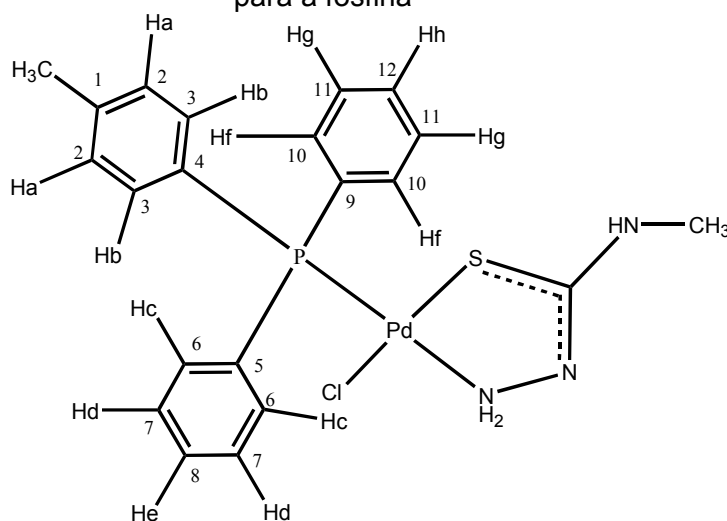
**Figura 60** - Ampliação na região dos aromáticos do mapa de contorno gHMBC para o composto **2b** solubilizado em CDCl<sub>3</sub>



Fonte: Autor

Este experimento foi muito importante porque permitiu analisar o grupo metila ligado ao anel. A partir dos resultados do gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  pode-se evidenciar que os hidrogênios da metila estão correlacionados a um átomo de carbono “ipso” cujo sinal é 142,30 ppm ( $^2J_{\text{CH}}$ ) e a dois átomos de carbono em 129,46 ppm na posição orto em relação ao carbono “ipso” ( $^3J_{\text{CH}}$ ). Como consequência, pode-se atribuir o sinal em 2,328 ppm à metila ligada ao anel no RMN  $^1\text{H}$ . Foi possível atribuir, ainda, os sinais de hidrogênio e de carbonos dos anéis aromáticos com o auxílio do COSY. A tabela 18 mostra as atribuições dos sinais na região dos anéis aromáticos com seus respectivos hidrogênios e carbonos. A figura 61 mostra a numeração dos hidrogênios e carbonos dos anéis aromáticos do ligante fosfínico para as atribuições.

**Figura 61** - Esquema de numeração adotado para os átomos de carbono e de hidrogênio para a fosfina



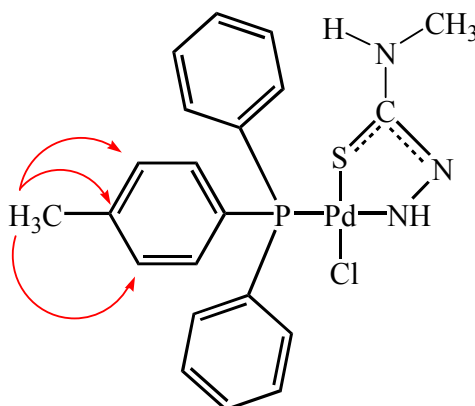
Fonte: Autor

**Tabela 18** - Atribuições dos hidrogênios e carbonos dos anéis aromáticos da *p*-toluil-difenilfosfina para o composto **2b**

Hidrogênio	Deslocamento		Carbono	Deslocamento	
	Químico (ppm)			Químico (ppm)	
			C1		142,30
Ha	7,50		C2		129,46
Hb	7,18		C3		134,67
			C4		124,49
			C5		134,51
Hc	7,36		C6		129,26
Hd	7,28		C7		131,91
He	7,59		C8		134,12
			C9		132,69
Hf	7,35		C10		130,92
Hg	7,30		C11		130,00
Hh	7,58		C12		136,00

Fonte: Autor

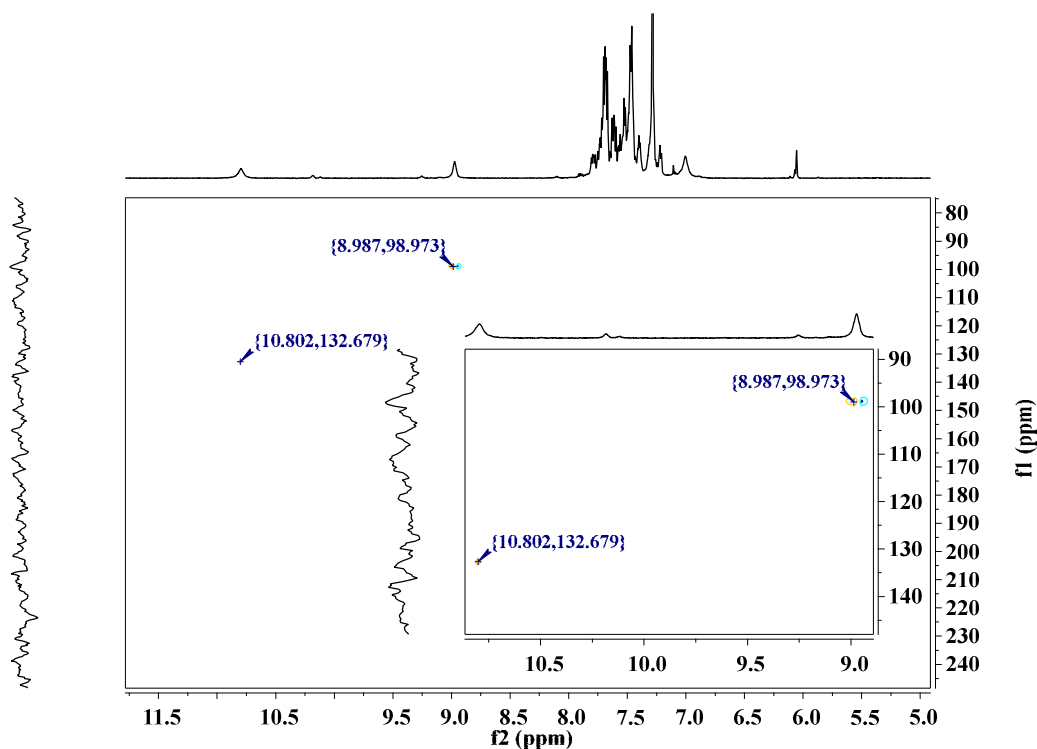
**Figura 62** - Principais correlações no experimento gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  para o composto **2b**



Fonte: Autor

A fim de analisar os hidrogênios ligados aos grupos NH foi realizado o espectro HSQC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  (Figura 63). Este experimento correlaciona os núcleos de  $^{15}\text{N}$  com os hidrogênios a eles diretamente ligados (acoplados), isto é, acoplamentos de uma ligação ( $^1J_{\text{NH}}$ ).

**Figura 63** - Ampliação do mapa de Contorno gHSQC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  para o composto **2b** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$



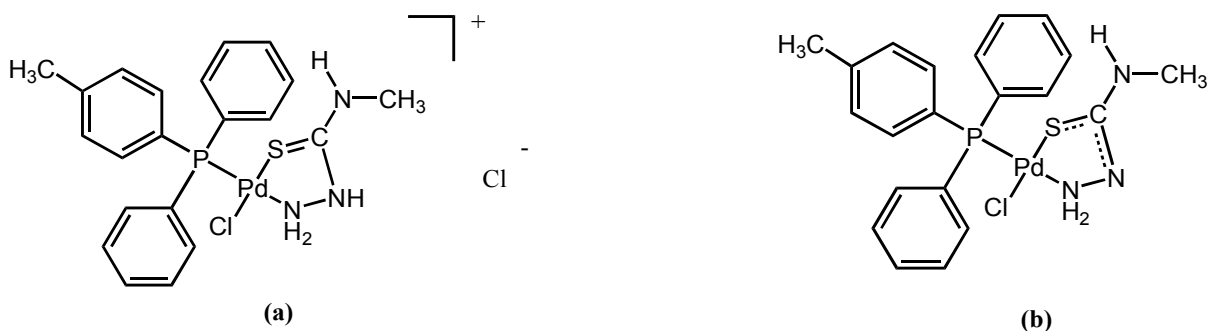
Fonte: Autor

Apesar da baixa resolução no espectro de RMN  $^{15}\text{N}$ , foi possível analisar os hidrogênios dos grupos NH do composto. A correlação direta ( $^1\text{J}_{\text{NH}}$ ) mostra o hidrogênio H3 em 8,987 ppm correlacionando com o nitrogênio em 98,973 ppm. Outra correlação direta é entre o hidrogênio H1 em 10,802 ppm com o nitrogênio em 132,679 ppm. Estas correlações evidenciam o fato de que os hidrogênios estão ligados aos nitrogênios e que não há nenhum indicio de hidrogênio H2 ligado a algum nitrogênio. Esse fato reforça o estudo de que ocorreu a desprotonação do ligante mtsc após a coordenação ao paládio. Por analogia, os demais compostos sintetizados via rota B tiveram seus hidrogênios H1 e H3 atribuídos. Outros experimentos foram realizados (DEPT135, TOCSY, HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ ), porém nenhuma informação adicional foi encontrada.

## Propostas Estruturais

A partir dos resultados obtidos a partir dos dados de análise elementar, espectroscopia no IV e de RMN, pode-se propor a seguinte estrutura (figura 64):

**Figura 64** - Propostas estruturais para os compostos **2a** e **2b**



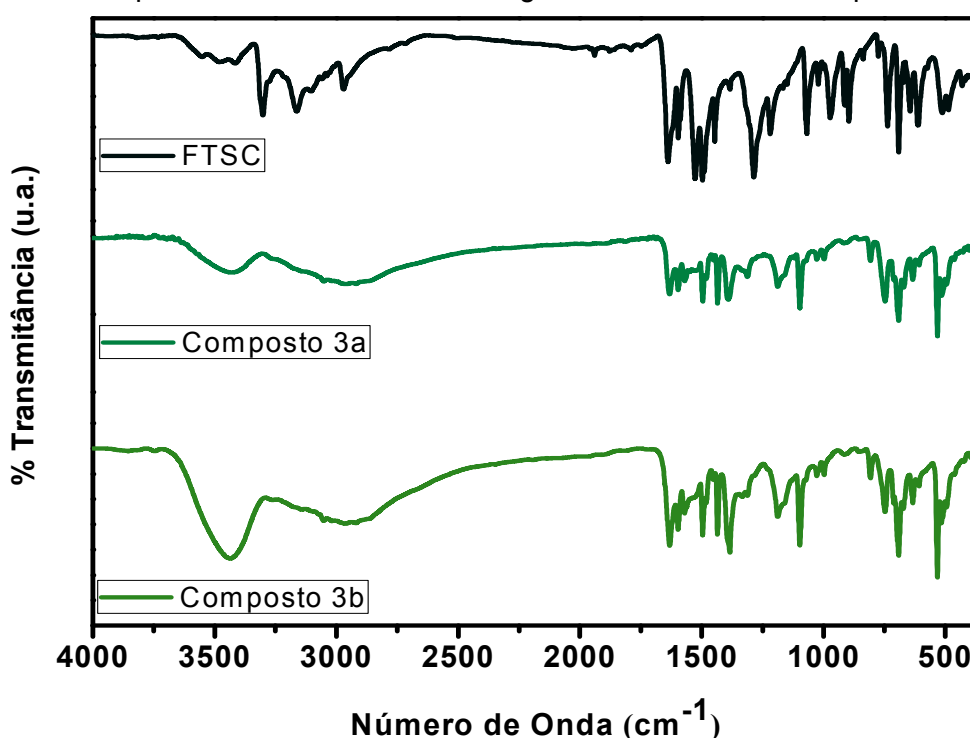
Fonte: Autor

Para o complexo **2a**, espera-se que o ligante mtsc se coordene de modo N,S-quelante ao centro metálico enquanto que a fosfina dpt se coordena *trans* ao átomo de nitrogênio do mtsc. O poliedro de coordenação é completado pelo íon cloreto coordenado *trans* ao átomo de enxofre. A desprotonação do hidrogênio H2 não ocorreu, formando um complexo catiônico com contra-íon cloreto. No caso do composto **2b**, sugere-se que o ligante mtsc desprotonado se coordena de modo bidentado ao paládio via átomo de nitrogênio e via átomo de enxofre. O átomo de P da fosfina **dpt** se encontra *trans* relacionada ao átomo de nitrogênio da **mtsc**. O poliedro é completado pelo íon cloreto coordenado *trans* ao átomo de enxofre, conforme é mostrado na figura 64.

### Estudos Espectroscópicos dos compostos $[\text{PdCl}(\text{ftsc})(\text{dpt})]\text{Cl}$ (3a) e $[\text{PdCl}(\text{ftsc})(\text{dpt})]$ (3b)

Os espectros no IV do complexo **3a**, **3b** e do ligante livre 4-fenil-3-tiossemicarbazida (**ftsc**) estão ilustrados na figura 65. A tabela 19 contempla as principais frequências no IV dos compostos **3a** e **3b** e do ligante **ftsc** e suas atribuições.

Figura 65 - Espectros no infravermelho do ligante livre ftsc e dos compostos 3a e 3b



Fonte: Autor

As principais frequências observadas no espectro do ligante livre, são as duas bandas atribuídas aos estiramentos  $-\text{NH}$ , ocorrendo em 3301 e 3272  $\text{cm}^{-1}$ , os estiramentos assimétrico e simétrico do grupo  $-\text{NH}_2$ , ocorrendo entre 3210 à 3162  $\text{cm}^{-1}$ . Outras bandas importantes são: deformação angular do  $-\text{NH}_2$  em 1638  $\text{cm}^{-1}$ , estiramentos  $\text{C}=\text{C}$  em 1596, 1497 e 1490 e o estiramento  $\text{C}=\text{S}$ <sup>73,74</sup> em 737  $\text{cm}^{-1}$ .

A análise do espectro no IV dos compostos (figura 65) permitiu evidenciar a coordenação da *p*-toluil-difenilfosfina (**dpt**)<sup>72</sup> devido à presença de suas bandas nas regiões de 1597-1497  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C}=\text{C}_{\text{aromático}}$ ), 1097 ( $\nu\text{P}$ -fenil) e 746  $\text{cm}^{-1}$  ( $\gamma\text{C}$ -H<sub>aromático</sub>)<sup>72</sup>. Assim como os outros ligantes tiossemicarbazida e 4-metil-3-tiossemicarbazida, a 4-

fenil-3-tiossemicarbazida apresenta grande parte de suas bandas encobertas pelas absorções do ligante p-toluil-difenilfosfina, devido as suas bandas serem de menor intensidade. Notam-se os deslocamentos das bandas associadas aos modos  $\nu_{as}NH_2$ ,  $\nu_{s}NH_2$  e  $\delta_tNH_2$  para frequências menores no espectro no IV dos compostos **3a** e **3b**. Esse deslocamento é uma consequência da coordenação do átomo de nitrogênio do ligante **ftsc**<sup>73</sup>. Outra importante banda que sofre deslocamento para frequências mais baixas é atribuída ao modo  $\nu C=S$  em  $690\text{ cm}^{-1}$ . O deslocamento destas bandas evidencia a coordenação do ligante da 4-fenil-3-tiossemicarbazida de maneira neutra N,S-bidentada quelante<sup>72</sup>. Tais deslocamentos podem ser explicados pelo enfraquecimento das ligações  $C=S$ <sup>73,74</sup> e  $NH_2$  nos complexos, devido à ligação ao paládio<sup>74,75</sup> fato observado, também, nos outros compostos de mesma explicação. Analisando o espectro no IV do complexo **3b**, observa-se que a banda associada ao estiramento C-N em  $1311\text{ cm}^{-1}$  está deslocada para frequências mais altas em relação a do ligante tsc ( $1286\text{ cm}^{-1}$ ). Além disso, nota-se a presença de uma banda de baixa intensidade em  $1573\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao modo de estiramento  $C=N$ <sup>73</sup>. Essas evidências sugerem que houve um fortalecimento significativo da ligação CN após a coordenação, como resultado da desprotonação espontânea do ligante.

---

**Tabela 19** - Principais modos vibracionais observados no espectro de absorção na região do infravermelho do composto [PdCl(ftsc)(dpt)]Cl (**3a**), [PdCl(ftsc)(dpt)] (**3b**) e suas atribuições.

Número de Onda cm <sup>-1</sup> Ligante ftsc	Número de Onda cm <sup>-1</sup> Composto 3a	Número de Onda cm <sup>-1</sup> Composto 3b	Atribuição
3301	3429	3435	vN-H
3272	3266	3264	vN-H
3210	3151	3144	v <sub>as</sub> NH <sub>2</sub>
3162	3131	3076	v <sub>s</sub> NH <sub>2</sub>
3038	3051	3034	vC-H <sub>aromático</sub>
2970	2961	2937	v <sub>as</sub> CH <sub>3</sub>
2937	2868	2921	v <sub>s</sub> CH <sub>3</sub>
1638	1631	1631	δ <sub>t</sub> NH <sub>2</sub>
1596; 1497; 1490	1597; 1572; 1497	1597; 1497; 1476	vC=C <sub>aromático</sub>
-	-	1571	vC=N
-	1412	1385	δCH <sub>3</sub>
1286	1312	1312	vC-N
-	1097	1097	vP-fenil
747	746	747	γC-H <sub>aromático</sub>
737	690	691	vC=S

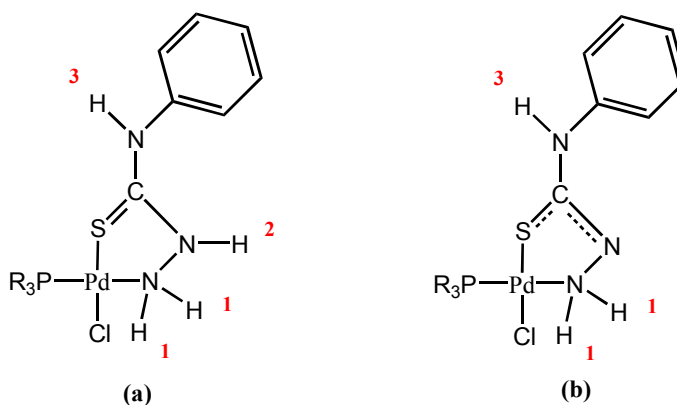
v<sub>as</sub> = estiramento assimétrico, v<sub>s</sub> = estiramento simétrico, δ<sub>as</sub> = deformação angular assimétrica no plano δ<sub>t</sub> = deformação tesoura, γ = deformação fora do plano

Fonte: Autor

### Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Para a obtenção dos espectros de RMN e mapas de contorno, os complexos **3a** e **3b** foram solubilizados em clorofórmio deuterado, CDCl<sub>3</sub>. O esquema de numeração é demonstrada na figura 66.

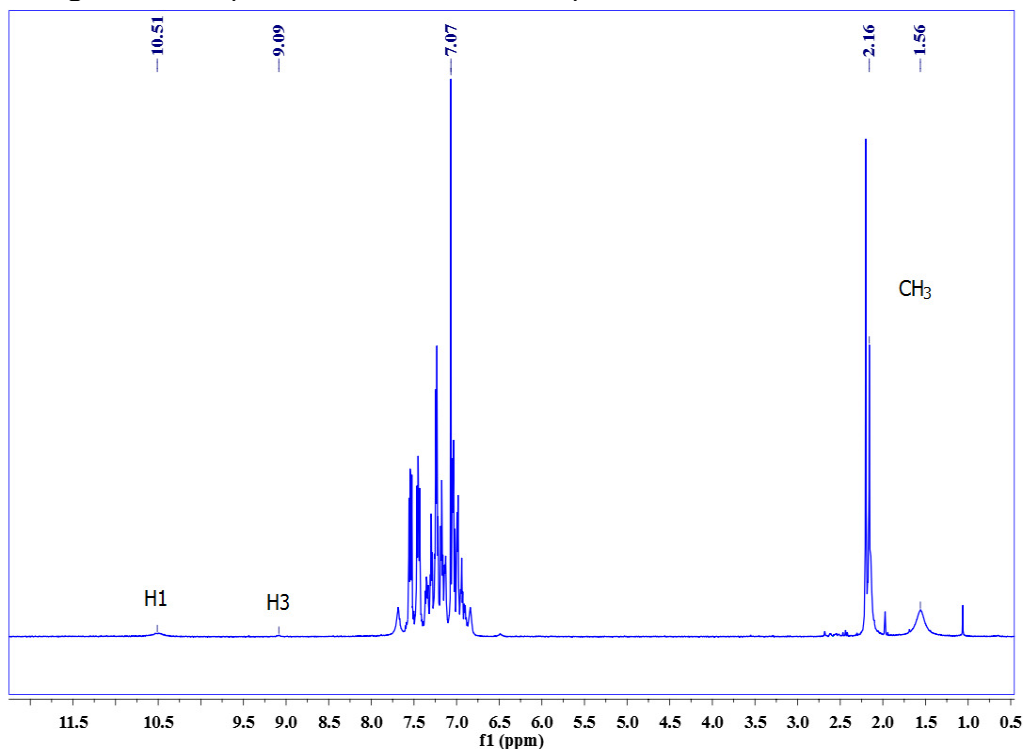
**Figura 66** - Numeração para o RMN <sup>1</sup>H.



Fonte: Autor

Primeiramente é discutido os resultados do composto **3a** através dos experimentos de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  e HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ . A figura 67 mostra o espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o composto **3a**.

**Figura 67** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3a** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$



Fonte: Autor

Analisando o espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o composto **3a**, observa-se sinais do solvente (clorofórmio) em 7,07 ppm e da água proveniente do clorofórmio em 1,56 ppm. Pode-se atribuir os sinais em 2,16 ppm aos hidrogênios do grupo metila ligado ao anel aromático do **dpt**; em 6,90 à 7,70 ppm são observados os multipletos atribuídos aos hidrogênios dos anéis aromáticos do ligante **dpt**; os simpletos em 9,09 e 10,51 ppm correspondem aos hidrogênios H3 e H1, respectivamente. Na comparação entre os espectros do ligante livre **ftsc** com do ligante, observa-se um deslocamento de sinais dos grupos NH para regiões mais desblindadas mostrando de que os hidrogênios desses grupos estão mais desprotegidos magneticamente devido à perda de densidade eletrônica ocasionada pela coordenação do ligante ao paládio. A intensidade dos sinais H1 e H3 é muito pequena em relação a intensidade dos anéis aromáticos não sendo possível a integração. A tabela 20 resume estas atribuições.

**Tabela 20** - Alguns deslocamentos químicos no espectro de RMN  $^1\text{H}$  e suas atribuições.

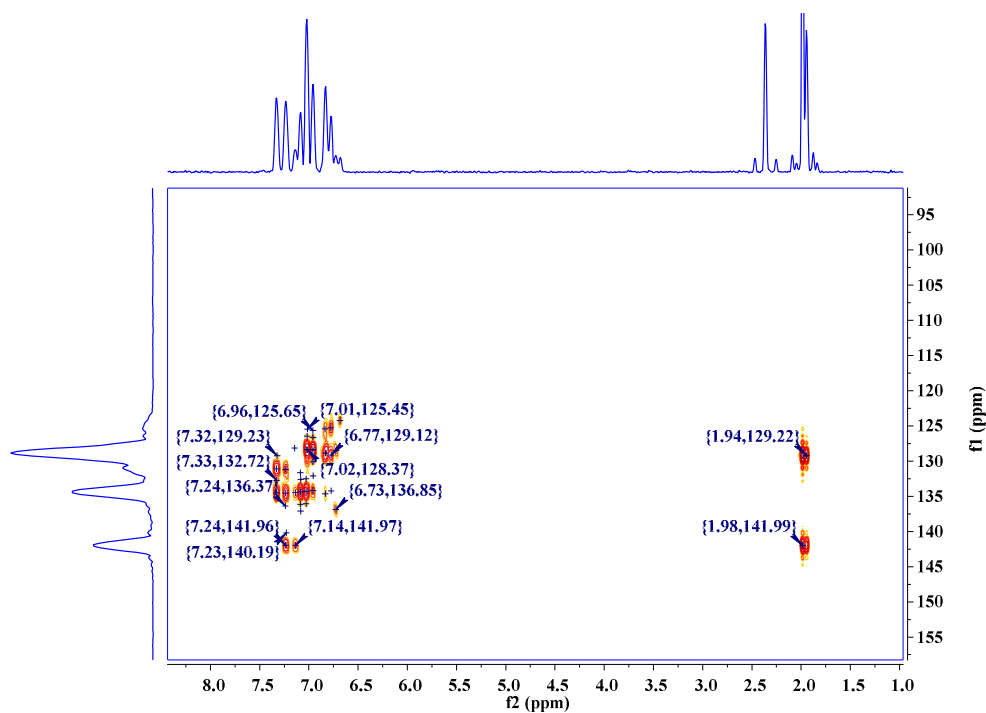
Deslocamento Químico (ppm)	Grupo atribuído
10,51	H1 grupo NH
9,09	H3 grupo NH
6,90 – 7,70	H aromáticos + H2
2,16	H metila ligado ao anel

s = simpleto; m = multipeto

Fonte: Autor

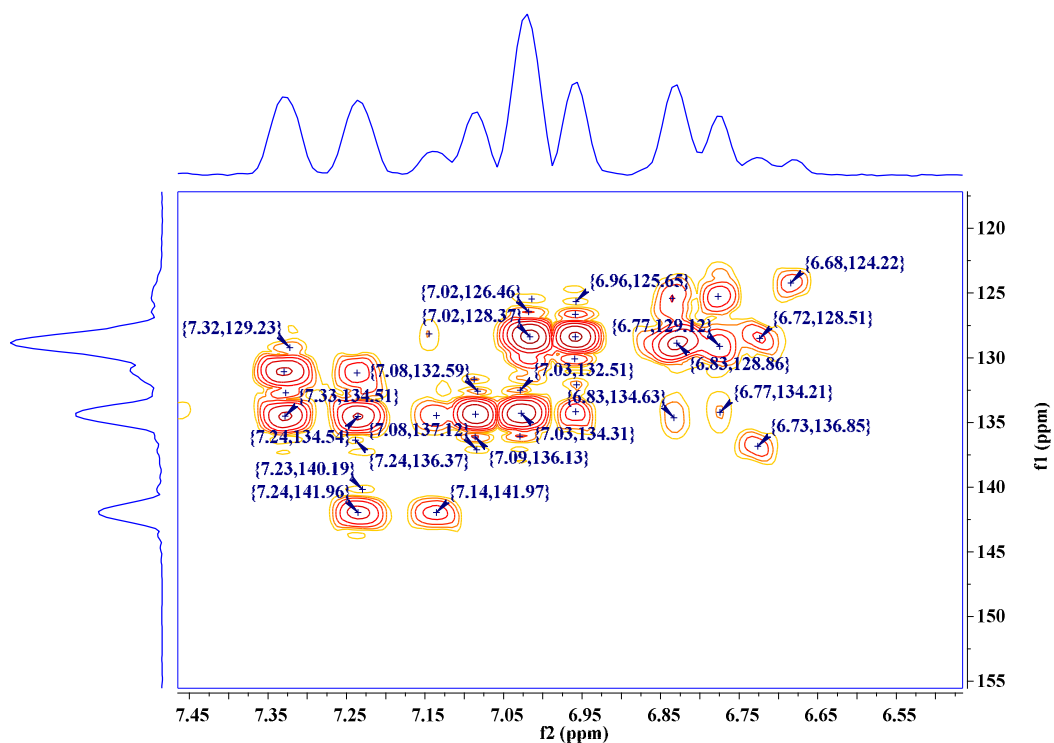
Foram realizados outros experimentos e entre eles o mapa de contorno gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ . Por esse experimento foi comprovado que os hidrogênios em 2,16 ppm são os hidrogênios do grupo metila ligado ao anel aromático pois correlacionam com os carbonos ipso em 141,97 ppm a 2 ligações ( $^2\text{J}_{\text{CH}}$ ) e com os carbonos orto a ipso em 129,21 e 129,15 ppm e não foi observado correlações ( $^4\text{J}_{\text{CH}}$ ), apesar de que no espectro pode surgir estas correlações. A seguir, as figuras 68 e 69 ilustram o mapa de contorno gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  para o complexo **3a** e na figura 72 as correlações:

**Figura 68** - Mapa de contorno gHMBC para o composto **3a** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$



Fonte: autor

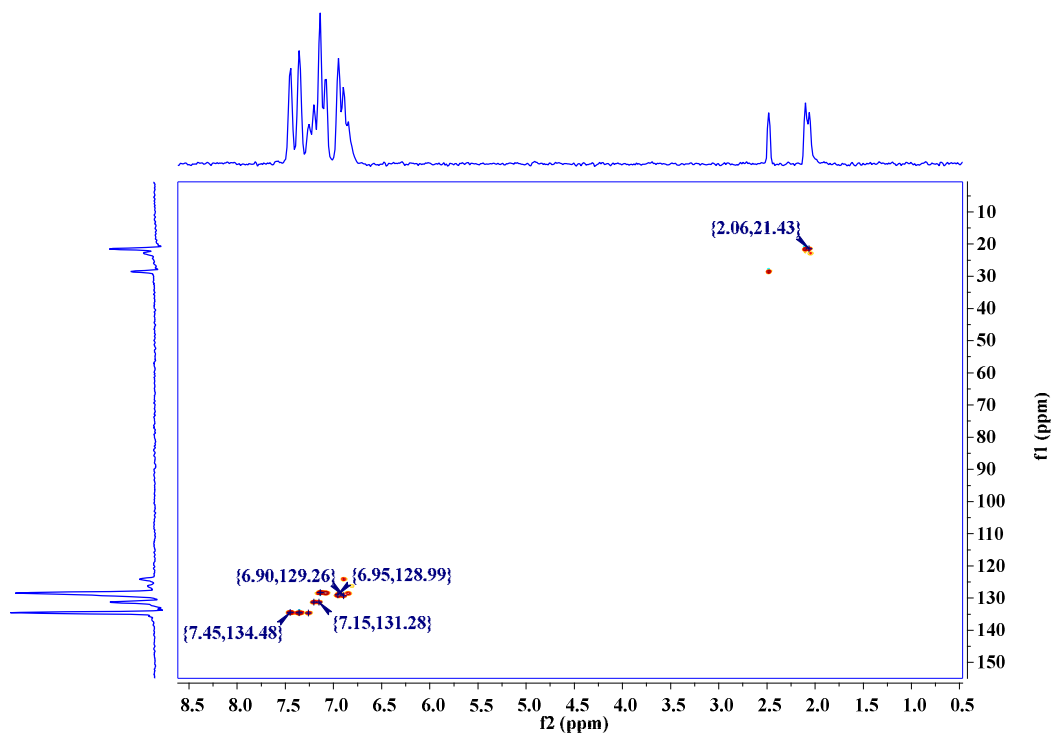
**Figura 69** – Ampliação do mapa de contorno gHMBC do composto **3a** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$



Fonte: Autor

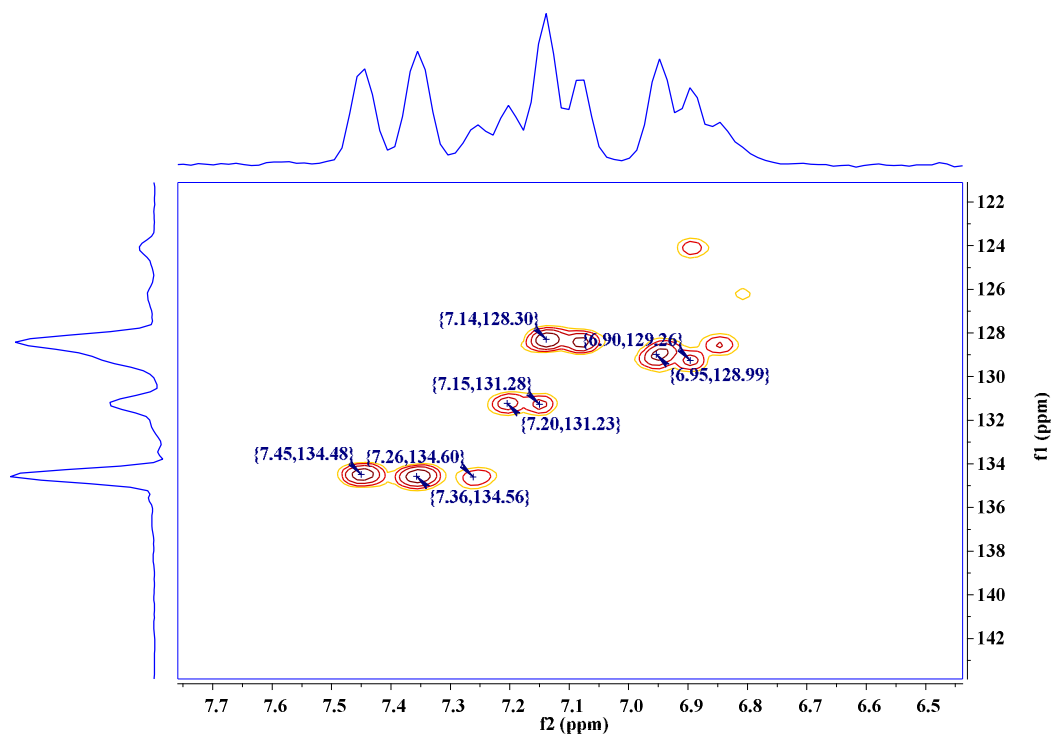
Outro experimento realizado foi o mapa de contorno gHSQC mostrados nas figuras 70 e 71, no qual mostra as correlações diretas entre os hidrogênio com os carbonos, ou seja, correlações à uma ligação entre hidrogênios e carbonos ( $^1J_{\text{CH}}$ ).

Figura 70 - Mapa de contorno gHSQC para o composto **3a** solubilizado em CDCl<sub>3</sub>



Fonte: Autor

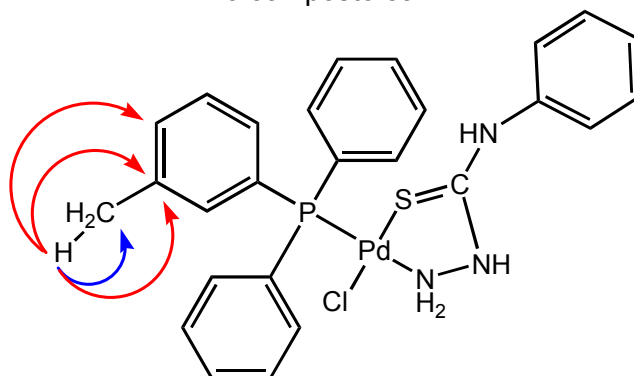
Figura 71 – Ampliação do mapa de contorno gHSQC do composto **3a** solubilizado em CDCl<sub>3</sub> na região dos hidrogênios dos anéis aromáticos



Fonte: Autor

O mapa de contorno mostra a correlação direta entre os átomos de hidrogênio em 2,16 ppm com o carbono em 21,43 ppm indicando que este conjunto de sinais realmente são os hidrogênios da metila ligada ao anel. A figura 72 representa o esquema de correlações entre os hidrogênios a uma ligação (azul) e a duas ou três ligações (vermelho).

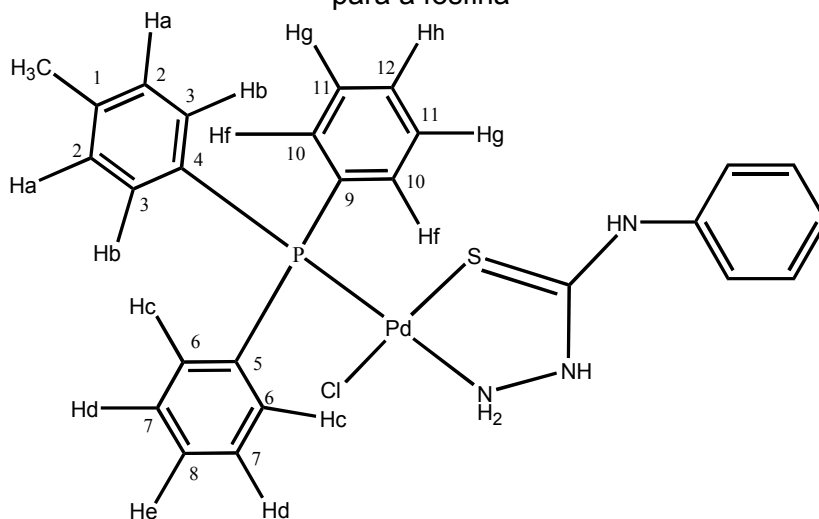
**Figura 72** - Correlações entre os hidrogênios e carbonos no mapa de contorno gHSQC para o composto 3a.



Fonte: Autor

Através das técnicas COSY, HSQC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C e HMBC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C foi possível atribuir os sinais de hidrogênio e de carbono dos anéis aromáticos do ligante fosfínico. A tabela 21 mostra as atribuições dos sinais de hidrogênio e de carbono.

**Figura 73** - Esquema de numeração adotado para os átomos de carbono e de hidrogênio para a fosfina



Fonte: Autor

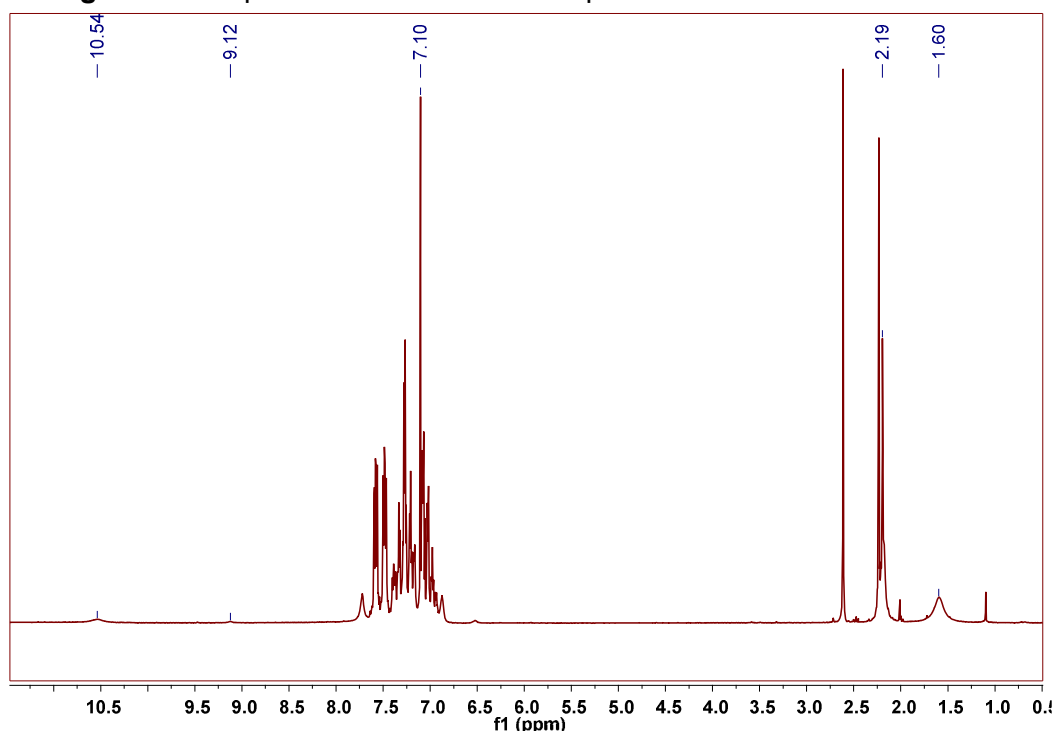
**Tabela 21** – Atribuições dos sinais de hidrogênio e carbono dos anéis aromáticos do ligante fosfínico

Hidrogênio	Deslocamento Químico (ppm)	Carbono	Deslocamento Químico (ppm)
		C1	141,97
Ha	7,14	C2	129,21
Hb	7,02	C3	134,45
		C4	125,42
		C5	134,12
Hc	6,78	C6	129,23
Hd	7,33	C7	134,56
He	7,45	C8	134,63
		C9	130,95
Hf	6,77	C10	131,18
Hg	7,32	C11	134,61
Hh	7,43	C12	134,58

Fonte: Autor

As técnicas de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , mapas de contorno gHMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  e gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  foram realizadas para o composto **3b** a fim de se obter a provável estrutura e assim como nos demais compostos, o complexo **3b** foi solubilizado em clorofórmio deuterado,  $\text{CDCl}_3$ .

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  é uma importante técnica para identificar os grupos NH presentes da estrutura, os anéis aromáticos e grupo metila. A figura 66 ilustrou o esquema de numeração dos hidrogênios e o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **3b** é mostrado a seguir na figura 74:

Figura 74 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** solubilizado em  $\text{CDCl}_3$ 

Fonte: Autor

Em 1,60 ppm encontra-se o sinal da água residual proveniente do solvente e em 7,10 ppm o sinal do clorofórmio (solvente). O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do complexo **3b** apresenta os sinais simpletos típicos dos núcleos H1 e H3 em 10,54 ppm e 9,12 ppm, respectivamente. Cabe mencionar que o deslocamento desses sinais para regiões mais desblindadas do espectro indica a coordenação do ligante **ftsc**. A presença dos anéis aromáticos da fosfina (**dpt**) e da 4-fenil-3-tiossemicarbazida (**ftsc**) é evidenciada pelo aparecimento de um conjunto de multipletos na região entre 6,87 a 7,77 ppm. Analogamente ao composto **2a**, a ausência do sinal associado ao átomo de H2 sugere a desprotonação do ligante **ftsc** após a coordenação, formando um anel de 5 membros (figura 75). O simpleto em 2,19 ppm é atribuído ao grupo metila ligado ao anel aromático da fosfina **dpt**. A presença do sinal em 2,61 ppm indica evidência a presença de uma segunda espécie em solução. A partir do espectro já é possível a determinação da estrutura do composto. A tabela 22 resume os principais deslocamentos químicos no espectro. Assim como no composto **3a**, a integração entre os hidrogênios H1, H3 e dos aromáticos não pode ser feita, já que a intensidade dos sinais H1 e H3 é muito pequena em relação a intensidade dos anéis aromáticos.

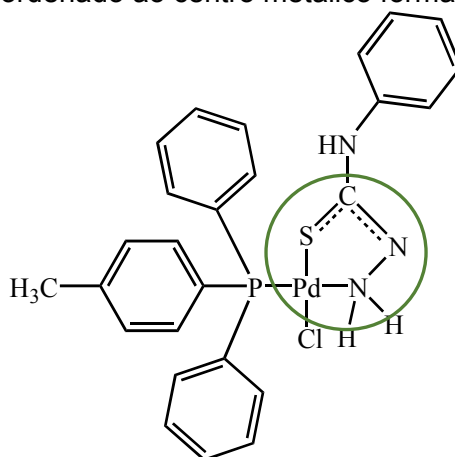
**Tabela 22** - Principais deslocamentos químicos no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** e suas atribuições.

Deslocamento Químico (ppm)	Grupo atribuído
10,54	H1 grupo NH
9,12	H3 grupo NH
6,87 – 7,77	H aromáticos
2,19	H metila ligado ao anel

s = simpleto; m = multiplete

Fonte: Autor

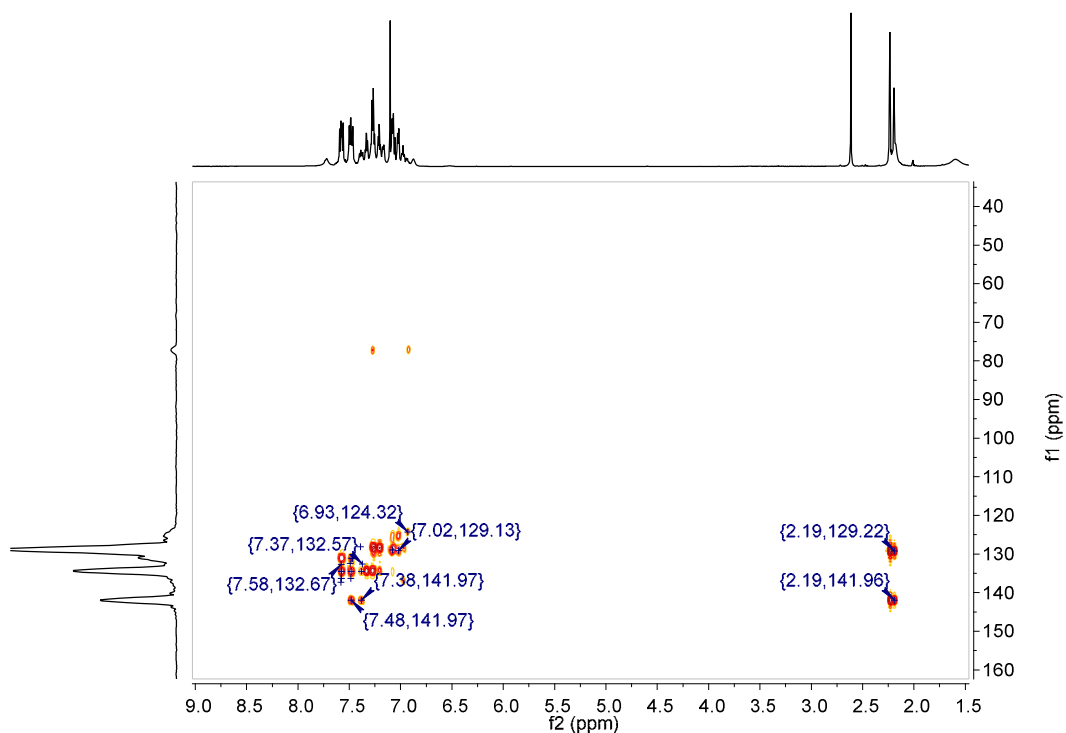
**Figura 75** - Ligante ftsc coordenado ao centro metálico formando um anel de 5 membros.



Fonte: Autor

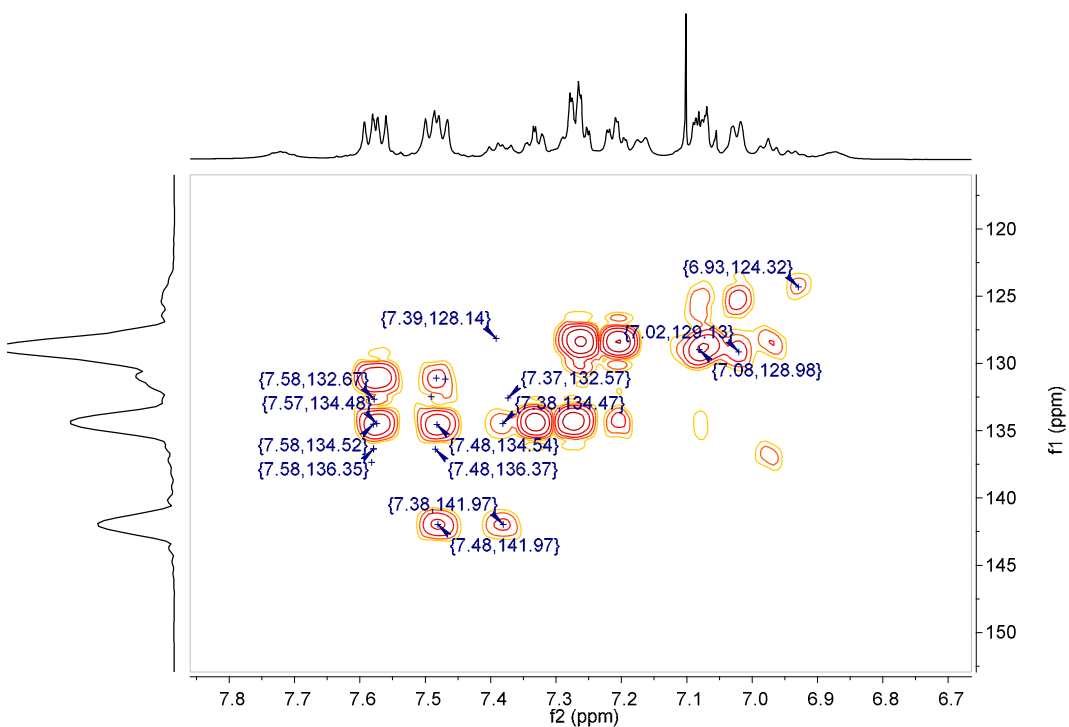
O experimento HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  pode ser usado para atribuir os sinais do espectro de um núcleo (o hidrogênio ou o carbono) uma vez que os sinais do espectro do outro núcleo já são conhecidos e pode ser de ajuda na atribuição do espectro de ambos os núcleos, mesmo quando uma atribuição parcial de um ou de ambos é indisponível. Tal experimento também dá acesso a informações químicas que os espectros de nenhum núcleo podem fornecer sozinho. Esta técnica correlaciona núcleos de carbono com hidrogênio a duas ou três ligações. Foi realizado o experimento gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  para o complexo **3b** com o intuito de analisar o grupo metila ligado a um dos anéis do ligante fosfínico **dpt**. A figura 76 mostra o mapa de contorno gHMBC do composto **3b** enquanto a figura 77 a ampliação do mapa de contorno na região dos aromáticos.

Figura 76 - Mapa de contorno gHMBC para o composto **3b** solubilizado em CDCl<sub>3</sub>



Fonte: autor

Figura 77 - Ampliação na região dos aromáticos no mapa de contorno gHMBC do composto **3b** solubilizado em CDCl<sub>3</sub>.



Fonte: Autor

Neste experimento correlaciona-se os hidrogênios com os carbonos à duas ( $^2J_{CH}$ ) e três ligações ( $^3J_{CH}$ ). Este experimento foi muito importante para identificar o grupo metila ligado ao anel aromático da fosfina. Observa-se que o sinal do hidrogênio dessa metila está correlacionado com um carbono “ipso” e dois carbonos vizinhos a este carbono no anel aromático da fosfina (posição orto). Observa-se que estes carbonos também estão correlacionados com os hidrogênios da metila. Resumindo,  $\delta_H$  2,19  $\leftrightarrow$   $\delta_C$  129,22;  $\delta_H$  2,19  $\leftrightarrow$   $\delta_C$  141,96 (C ipso). Os átomos de carbono sem átomos de hidrogênio adjacentes têm os processos de relaxação muito lentos, fazendo com que os sinais sejam de baixa intensidade no espectro de  $^{13}C$  e isso ocorre com o carbono ipso em todos os espectros dos compostos. Encontramos no mapa de contorno uma correlação entre o hidrogênio H3 cujo sinal em 2,63 ppm com o carbono C=S em 173,21 ppm à duas ligações ( $^2J_{CH}$ ), esta correlação sugere a presença do ligante livre **ftsc** pois o hidrogênio H3 se deslocou pouco, com isso, o grupo C=S identificado no espectro de  $^{13}C$  não faz parte da estrutura do complexo. As correlações estão mostradas na tabela 23 e na figura 80.

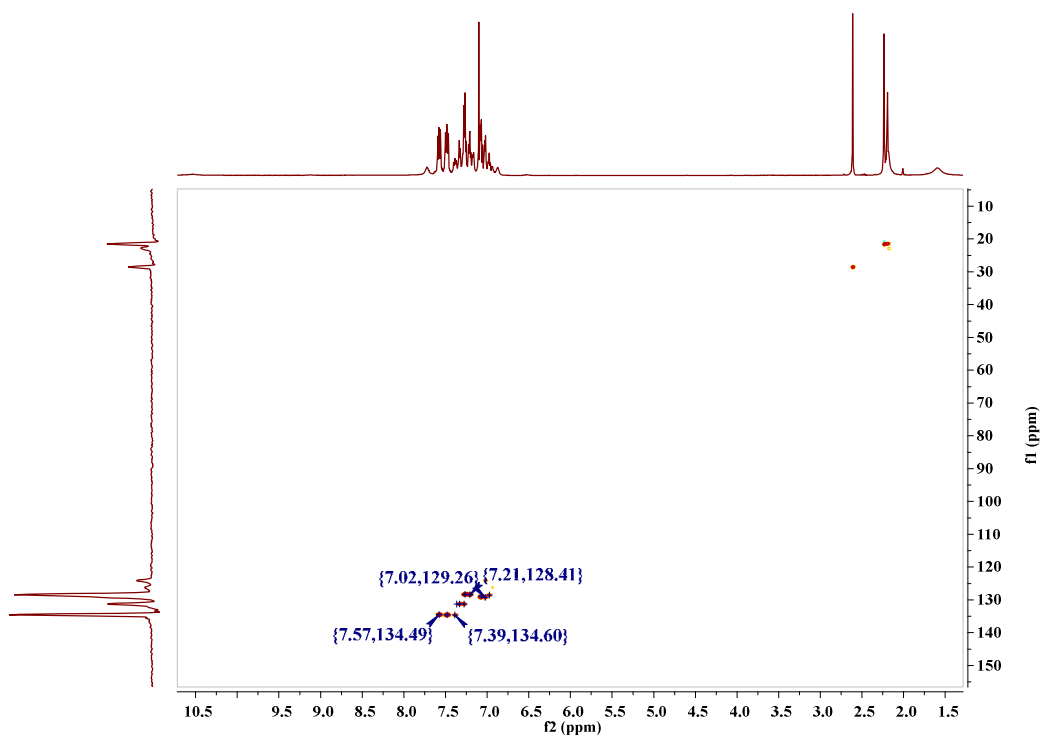
**Tabela 23** - Correlações entre os hidrogênios da metila

Deslocamento Químico (ppm)	
$^1H$	$^{13}C$
2,41 (metila)	129,15 (orto à “ipso”)
2,41 (metila)	141,99 (“ipso”)

Fonte: Autor

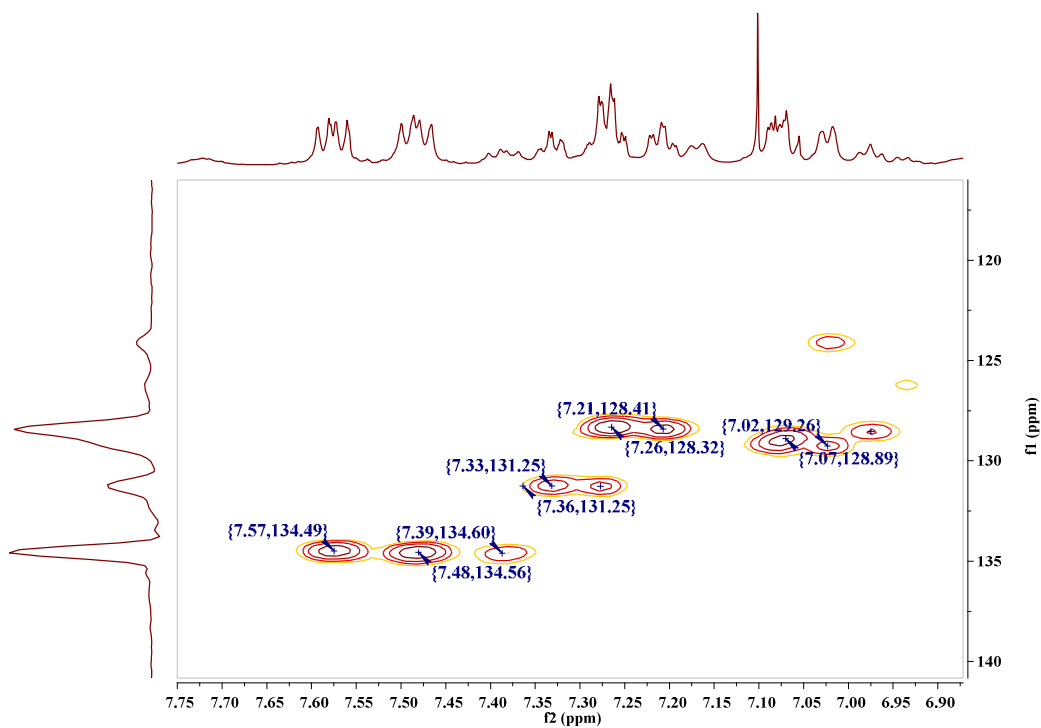
Outro experimento realizado foi o mapa de contorno gHSQC mostrado na figura 78 e a ampliação na figura 79 no qual mostra as correlações diretas entre os hidrogênio com os carbonos, ou seja, correlações à uma ligação entre hidrogênios e carbonos ( $^1J_{CH}$ ).

Figura 78 - Mapa de contorno gHSQC para o composto **3b** solubilizado em CDCl<sub>3</sub>



Fonte: Autor

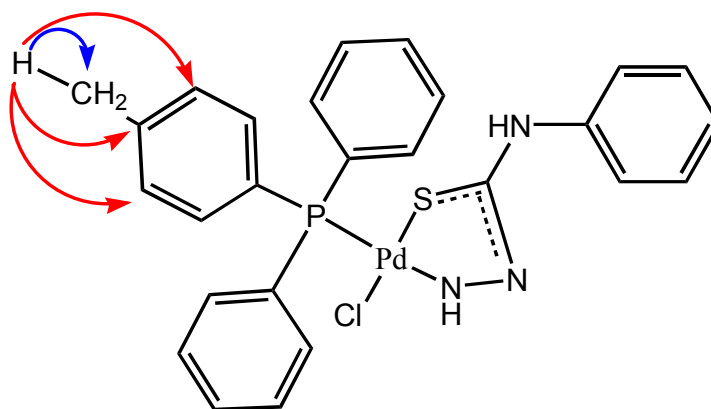
Figura 79 – Ampliação do mapa de contorno gHSQC do composto **3b** solubilizado em CDCl<sub>3</sub> na região dos sinais de hidrogênio dos anéis aromáticos



Fonte: Autor

O mapa de contorno mostra claramente que os hidrogênios do grupo metila em 2,40 ppm estão correlacionados com o carbono em 21,53 ppm. Mostram, também, as correlações entre os hidrogênios dos anéis aromáticos e seus respectivos carbonos à  $^1J_{CH}$ . A análise dos dados mostrou também que o hidrogênio associado ao sinal em 2,79 ppm pertence a um nitrogênio do ligante não coordenado e, conseqüentemente, o grupo C=S não pertence ao complexo uma vez que observou-se a ausência de correlação desse sinal correlacionado com carbonos.

**Figura 80** - Representação das correlações observadas nos mapa de contornos gHMQC e gHSQC.

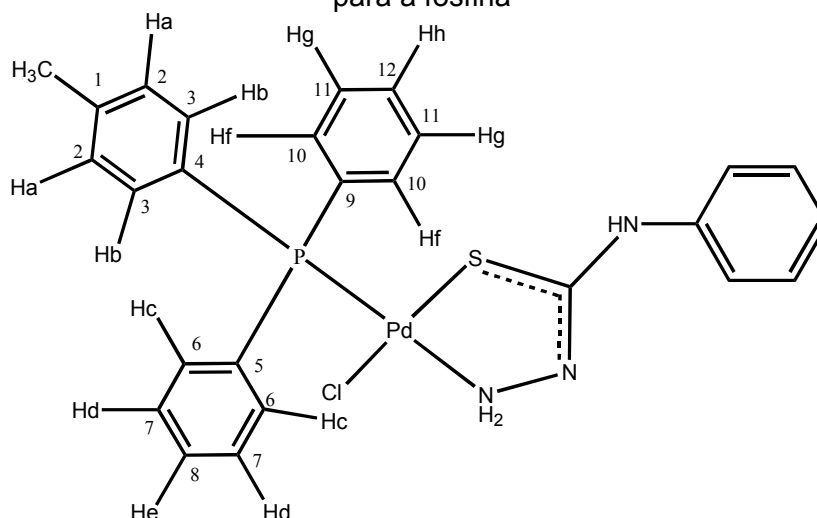


Fonte: Autor

Através dos experimentos COSY, HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  e HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  foi possível atribuir os sinais dos hidrogênios e dos carbonos dos anéis aromáticos do ligante *p*-toluidil-difenilfosfina coordenado ao centro metálico paládio. Não foi possível atribuir os hidrogênios e carbonos do anel aromático do ligante 4-fenil-3-tiossemicarbazida, pois não há nenhuma correlação foi observada entre o carbono C=S com algum hidrogênios do anel aromático do ligante e, também, nenhuma correlação entre o hidrogênio H3 com o carbono do anel aromático no ligante 4-fenil-3-tiossemicarbazida. A tabela 24 mostra as atribuições dos sinais de hidrogênio e de carbono no ligante fosfínico.

Através das técnicas COSY, HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  e HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  foi possível atribuir os sinais de hidrogênio e de carbono dos anéis aromáticos do ligante fosfínico. A tabela 24 mostra as atribuições dos sinais de hidrogênio e de carbono.

**Figura 81** - Esquema de numeração adotado para os átomos de carbono e de hidrogênio para a fosfina



Fonte: Autor

**Tabela 24** – Atribuições dos sinais de hidrogênio e de carbono dos anéis aromáticos do ligante fosfínico no composto 3b

Hidrogênio	Deslocamento Químico (ppm)	Carbono	Deslocamento Químico (ppm)
		C1	141,96
Ha	7,02	C2	129,22
Hb	7,38	C3	134,60
		C4	124,32
		C5	134,97
Hc	7,48	C6	131,10
Hd	7,33	C7	132,72
He	7,58	C8	136,37
		C9	132,57
Hf	7,49	C10	131,16
Hg	7,36	C11	132,47
Hh	7,57	C12	136,30

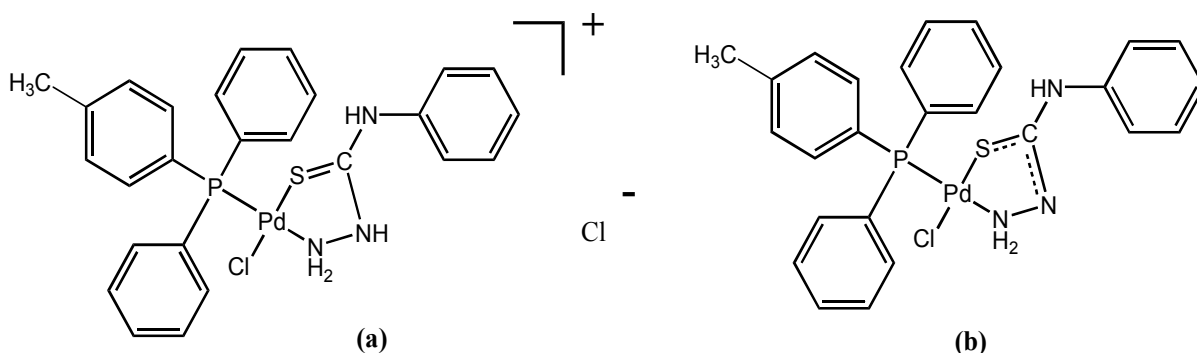
Fonte: Autor

Outros experimentos de RMN  $^{15}\text{N}$ , dept 135, gHSQC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ , gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ , gCOSY foram realizados e não foram relevantes para a elucidação estrutural do composto.

## Propostas Estruturais

A partir dos resultados de análise elementar e de espectroscopia no IV e de RMN, sugere-se as seguintes estruturas para os complexos **3a** e **3b** (figura 82).

Figura 82 - Proposta estrutural para o compostos **3a** e **3b**.



Fonte: Autor

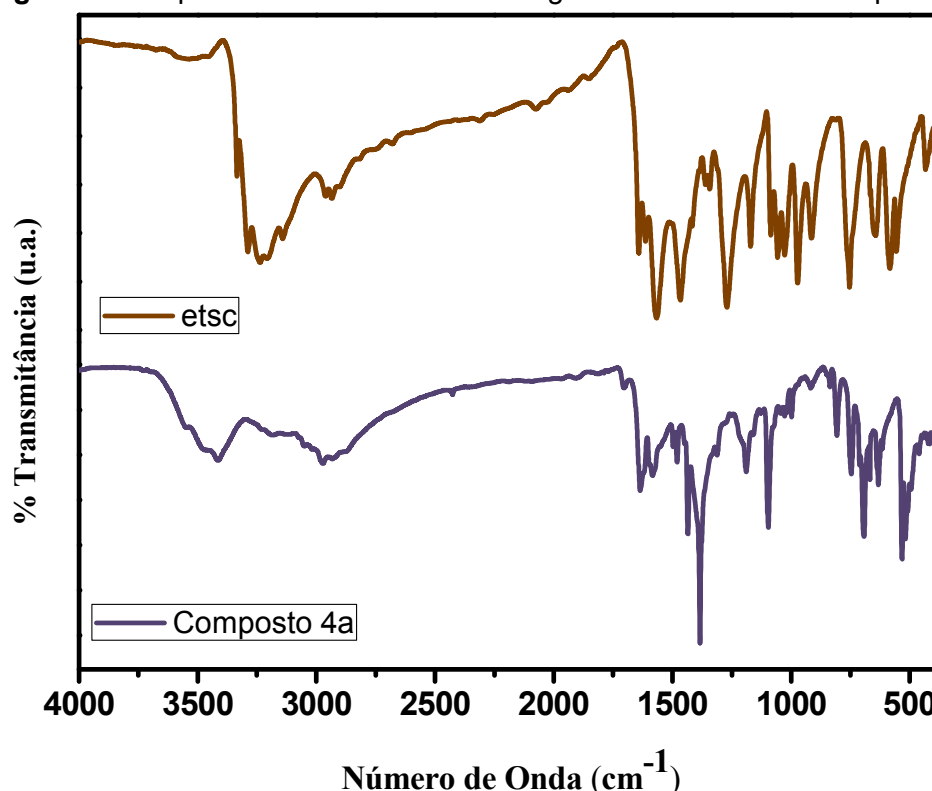
É esperada para o composto **3a** uma estrutura com geometria quadrado planar ao redor do átomo de paládio, com a coordenação de uma molécula do ligante ftsc de modo neutro e bidentado pelos átomos de enxofre e nitrogênio do grupo NH<sub>2</sub>, por uma molécula do ligante fosfínico **dpt**, coordenada *trans* ao nitrogênio e completando os sítios de coordenação do paládio com o íon cloreto. Além disso, é esperada a presença de outro cloreto atuando como contra íon. Para o complexo **3b**, o ligante **ftsc** também se coordena ao paládio de modo bidentado via átomo de nitrogênio e via átomo de enxofre porém aniônico. A fosfina **dpt** se coordena *trans* ao átomo de nitrogênio como consequência do efeito *trans*<sup>42</sup>. O poliedro de coordenação é completado pelo íon cloreto posicionado *trans* ao átomo de enxofre. O ligante **ftsc** sofre ainda uma desprotonação do H<sub>2</sub> após a sua coordenação ao paládio levando a um aumento do caráter duplo da ligação C-N e uma consequente diminuição do caráter duplo da ligação C=S.

## Estudos Espectroscópicos do composto [PdCl(etsc)(dpt)] (4a)

### Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros no IV do complexo **4a** e do ligante livre **tsc** estão ilustrados na figura 83. A tabela 25 contempla as principais frequências no IV do ligante e do composto **4a** e suas atribuições.

Figura 83 - Espectro de infravermelho do ligante livre etsc e do composto **4a**



Fonte: Autor

A análise do espectro no IV do Composto **4a** (figura 83) permitiu evidenciar a coordenação da p-toluil-difenifosfina (**dpt**)<sup>72</sup> devido à presença de suas bandas nas regiões de 1597-1480  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C}=\text{Caromático}$ ), 1096 ( $\nu\text{P-fenil}$ ) e 745  $\text{cm}^{-1}$  ( $\gamma\text{C-Haromático}$ )<sup>72</sup>, bem como do ligante 4-etil-3-tiossemicarbazida e parte de suas bandas estão encobertas pelas absorções do ligante p-toluil-difenifosfina, pois suas bandas são menos intensas. As principais bandas deslocadas no espectro do complexo que nos permite evidenciar a coordenação do ligante sulfurado são: estiramentos assimétricos e simétricos do grupo  $-\text{NH}_2$  na região de 3142  $\text{cm}^{-1}$  e

3100  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Nota-se que no espectro do Composto **4a** houve um deslocamento para frequências menores indicando uma possível coordenação pelo átomo de nitrogênio. O mesmo fenômeno acontece com a deformação angular do grupo  $\text{NH}_2$  que ocorre em 1635  $\text{cm}^{-1}$  no complexo e em 1642  $\text{cm}^{-1}$  no ligante livre. Outra importante banda que sofre deslocamento para baixa frequência é atribuída ao estiramento  $\nu\text{C}=\text{S}$  ocorrendo em 693  $\text{cm}^{-1}$  para o complexo e em 754  $\text{cm}^{-1}$  para o ligante. O deslocamento destas bandas evidencia a coordenação do ligante 4-etil-3-tiossemicarbazida de maneira neutra bidentada ao átomo de paládio via átomo de enxofre e pelo átomo de nitrogênio do grupo  $\text{NH}_2$ <sup>73</sup>.

**Tabela 25** - Principais modos vibracionais observados no espectro na região do infravermelho do ligante livre etsc e do composto **4a**

Número de Onda $\text{cm}^{-1}$ Ligante etsc	Número de Onda $\text{cm}^{-1}$ Composto <b>4a</b>	Modo Vibracional
3334	3414	$\nu\text{N-H}$
3288	3233	$\nu\text{N-H}$
3209	3188	$\nu_{\text{as}}\text{NH}_2$
3142	3100	$\nu_{\text{s}}\text{NH}_2$
-	3050	$\nu\text{C-H}_{\text{aromático}}$
2962	2963	$\nu_{\text{as}}\text{CH}_3$
2934	2933	$\nu_{\text{s}}\text{CH}_3$
1642	1635	$\delta_{\text{t}}\text{NH}_2$
-	1597 ; 1583; 1480	$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{aromático}}$
1436	1436	$\delta\text{CH}_2$
1385	1383	$\delta\text{CH}_3$
1188	1189	$\nu\text{C-N}$
-	1097	$\nu\text{P-fenil}$
-	748	$\gamma\text{C-H}_{\text{aromático}}$
754	693	$\nu\text{C}=\text{S}$

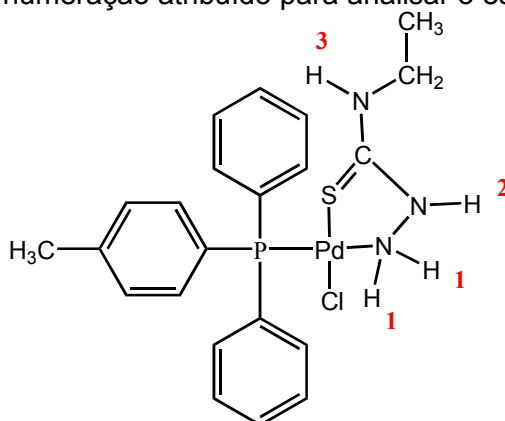
$\nu_{\text{as}}$  = estiramento assimétrico,  $\nu_{\text{s}}$  = estiramento simétrico,  $\delta_{\text{as}}$  = deformação angular assimétrica no plano  $\delta_{\text{t}}$  = deformação tesoura,  $\gamma$  = deformação fora do plano

Fonte: autor

### Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

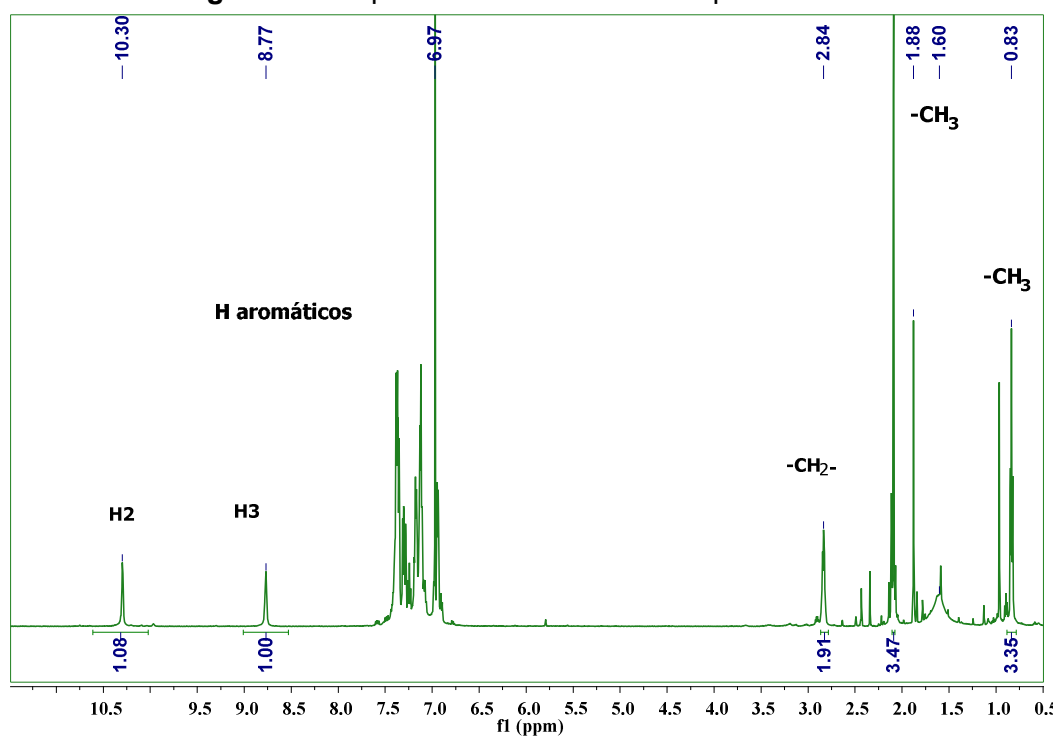
Para a obtenção dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  e mapas de contorno gHMQC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ , gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ , o complexo **4a** foi solubilizado em clorofórmio deuterado,  $\text{CDCl}_3$ . Os sinais de RMN de  $^1\text{H}$  foram atribuídos de acordo com a numeração do esquema representado pela Figura 84.

**Figura 84** - Esquema de numeração atribuído para analisar o espectro de RMN  $^1\text{H}$



O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **4a** é mostrado a seguir na figura 85:

**Figura 85** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a**



Fonte: Autor

Pelo espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a** mostra os sinais típicos da água residual em 1,60 ppm e do clorofórmio em 6,97 ppm dos hidrogênios H2 e H3 da etsc em 10,38 e 8,77 ppm, respectivamente. Comparando os espectros do ligante livre (**etsc**) com o do complexo **4a**, observa-se o deslocamento de sinais relativos aos hidrogênios dos grupos NH para campo mais baixo, indicando a coordenação do ligante **etsc**. Na região de 6,91 - 7,60 ppm, observa-se um conjunto de sinais

multiplete atribuído aos hidrogênios dos anéis aromáticos da **dpt**. O simpleto em 1,88 ppm atribuído aos hidrogênios da metila ligado ao anel aromático do ligante **dpt**. A presença do substituinte etila é detectada pelo aparecimento de um conjunto de sinais quinteto em 2,84 ppm (-CH<sub>2</sub>-) e um tripleto em 0,83 ppm (-CH<sub>3</sub>). Aplicando a regra n+1 (acoplamento de spins simples) para os sinais pode-se prever a quantidade de hidrogênios vizinhos aos grupos, o grupo -CH<sub>2</sub>- é um quinteto então está próxima a 4 hidrogênios vicinais (3 do grupo metila e 1 do grupo NH) e o grupo -CH<sub>3</sub> é um tripleto e indica que os seus hidrogênios estão próximas à 2 hidrogênios do grupo metileno. Observam-se ainda sinais adicionais que indicam a existência de traços de uma outra espécie em solução (provavelmente um isômero do composto **4a**). A tabela 26 mostra os deslocamentos químicos e as suas atribuições.

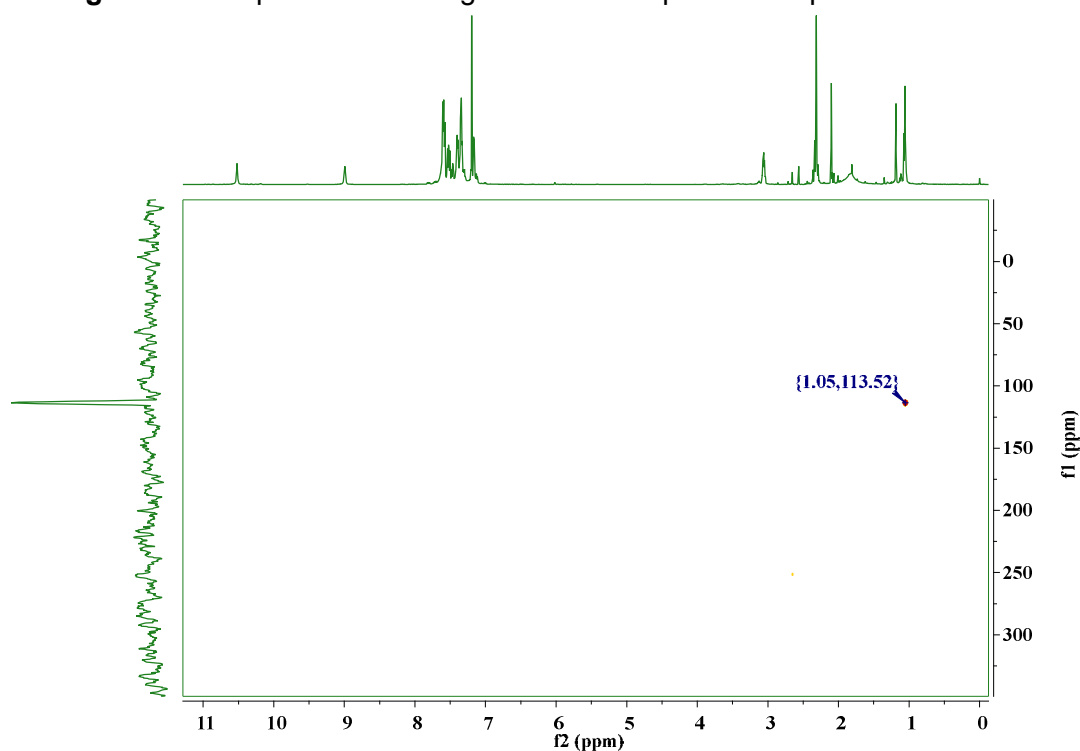
**Tabela 26** - Alguns deslocamentos químicos no espectro de RMN <sup>1</sup>H do complexo **4a** e suas atribuições.

Deslocamento Químico (ppm)	Atribuição
10,38 (s, 1H)	H2 grupo NH
8,77 (s, 1H)	H3 grupo NH
6,91 – 7,60 (m, 14H)	H aromáticos + H1 grupo NH
2,84 (q, 2H)	H grupo -CH <sub>2</sub> -
1,88 (s, 3H)	H metila ligado ao anel
0,83 (t, 3H)	H grupo metila ligado à etila

s = simpleto; t = tripleto; q = quinteto; m = multiplete

Fonte: Autor

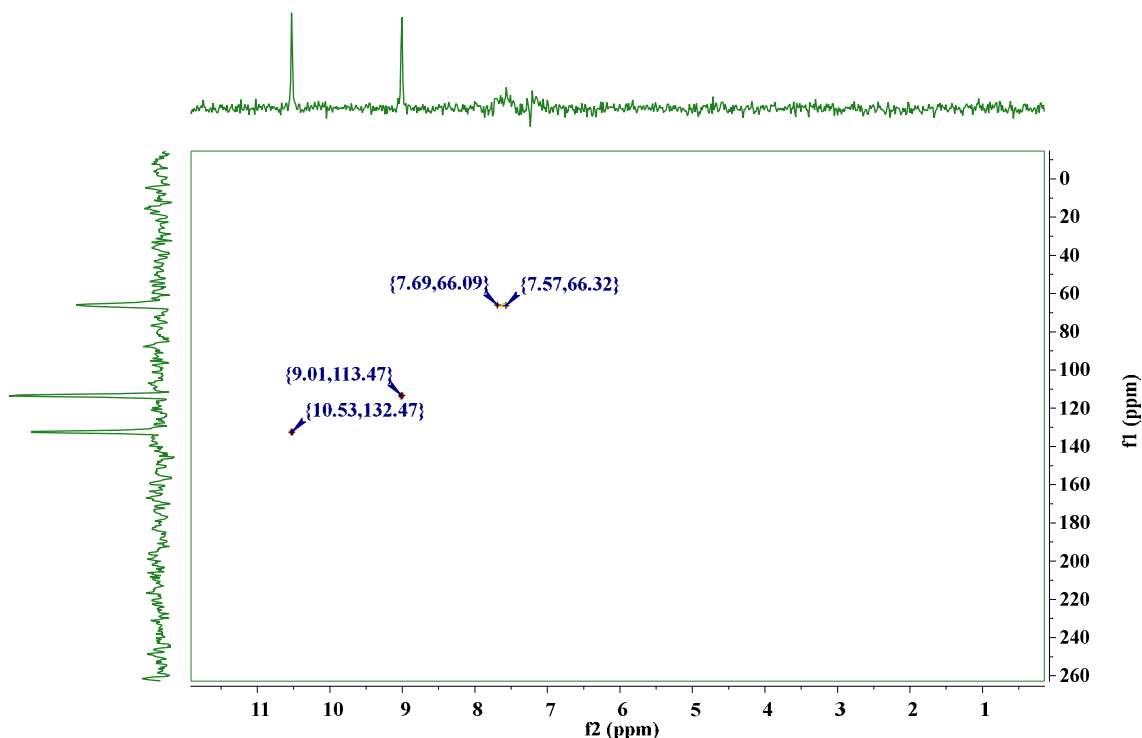
Foram realizados outros experimentos e entre eles o mapa de contorno gHMBC <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N. Por esse experimento foi identificado os hidrogênios da metila ligado ao grupo metila em 1,05 ppm que correlacionam com o nitrogênio em 113,52 ppm a 3 ligações (<sup>3</sup>J<sub>NH</sub>). A seguir, na figura 86, é ilustrado o mapa de contorno gHMBC <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N para o complexo **4a**:

Figura 86 - Mapa de contorno gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  para o complexo 4a

Fonte: Autor

Outro experimento realizado foi o HSQC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  que correlaciona diretamente os hidrogênios com os nitrogênios, ou seja, correlação à  $^1J_{\text{NH}}$  entre os hidrogênios e os carbonos. Neste experimento, as correlações entre hidrogênios e nitrogênios são:  $\delta_{\text{H}} 7,57 \leftrightarrow \delta_{\text{N}} 66,32$ ;  $\delta_{\text{H}} 2,57 \leftrightarrow \delta_{\text{N}} 66,09$ ;  $\delta_{\text{N}} 9,01 \leftrightarrow \delta_{\text{N}} 113,47$ ;  $\delta_{\text{H}} 10,53 \leftrightarrow \delta_{\text{N}} 132,47$ . As duas primeiras correlações sugerem que o ligante não sofreu desprotonação após a coordenação ao paládio. A figura 87 mostra o mapa de contorno gHSQC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ .

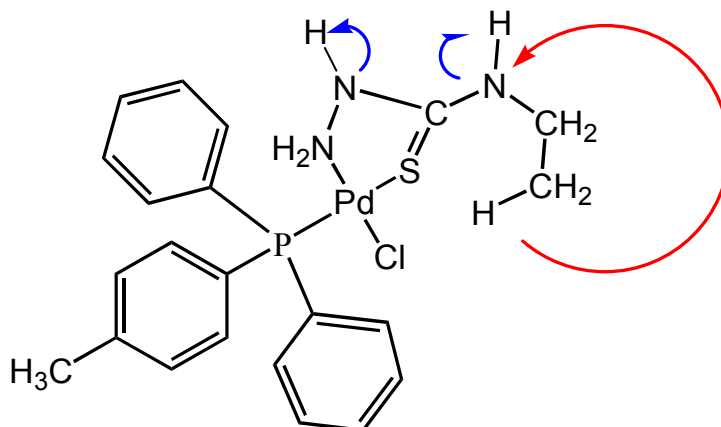
Figura 87 - Mapa de contorno gHSQC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  para o complexo 4a



Fonte: Autor

Analisando os mapas de contorno, observa-se que o nitrogênio em 113,52 ppm correlaciona com o hidrogênio H3 em 9,01 ppm à uma ligação e correlaciona com 1,05 ppm à três ligações. Estas correlações evidenciam que os hidrogênios em 1,05 ppm são os hidrogênios da metila ligada ao grupo etila. As correlações estão mostradas na figura 88.

Figura 88 - Correlações entre átomos de hidrogênios e nitrogênios para o composto 4a

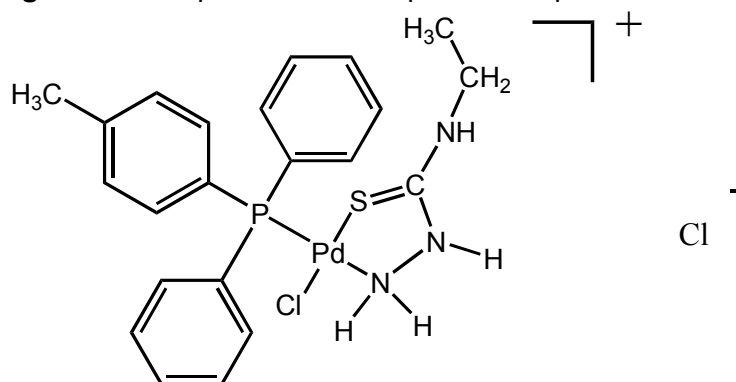


Fonte: Autor

## Proposta Estrutural

Após as análises dos experimentos, a proposta estrutural para o complexo **4a** é apresentada na figura 89:

Figura 89 - Proposta estrutural para o composto **4a**



Fonte: Autor

Espera-se um ambiente quadrado planar ao redor do átomo de paládio, com sua esfera de coordenação ocupada por uma molécula do ligante 4-etil-3-tiossemicarbazida, coordenado de maneira neutra bidentada pelos átomos de enxofre e nitrogênio do grupo NH<sub>2</sub>, uma molécula de **dpt**, coordenada *trans* ao nitrogênio e o quarto sítio de coordenação é ocupado por um íon cloreto. Além disso, é esperada a presença de outro cloreto atuando como contra íon.

### Atividade Citotóxica

Os complexos **1b**, **2b**, **3b** e **4a** foram submetidos a ensaios biológicos visando avaliar seus potenciais citotóxicos e analisar as atividades antiproliferativa frente a células tumorais murinas: LM3 (adenocarcinoma mamário).

O valor de IC<sub>50</sub> é uma medida da eficácia de uma substância na inibição de uma função biológica, pois indica a concentração necessária que um composto induza à morte 50% das células estudadas, no caso as células tumorais LM3. Para a determinação do IC<sub>50</sub> para os compostos **1b**, **2b**, **3b** e **4a** (Tabela 27), foi utilizado o software Graphpad Prism 6.

**Tabela 27** - Valores de IC<sub>50</sub> para os compostos 1b, 2b, 3b e 4a frente à LM3

Composto	Massa Molar (g mol <sup>-1</sup> )	IC <sub>50</sub> (μmol L <sup>-1</sup> )
<b>1b</b>	506,992	4,69 ± 1,93
<b>2b</b>	521,007	1,84 ± 1,03
<b>3b</b>	583,023	1,18 ± 0,33
<b>4a</b>	536,031	1,78 ± 0,72
Cisplatina	298,956	30,3 ± 3,72

Fonte: Autor

Observando os resultados para a linhagem LM3 mais detalhadamente, evidencia-se a potencialidade destes compostos, visto que a atividade de todos eles foi consideravelmente maior do que a da cisplatina, um dos fármacos usados atualmente no tratamento do câncer. Todos os compostos de paládio(II) mostraram valores de IC<sub>50</sub> na faixa de 0,85 – 6,62 μM. Comparando-se as concentrações de IC<sub>50</sub> dos complexos neutros **1b** e **2b**, verifica-se que a substituição de um átomo de H (**1b**) por um grupo metila (**2b**) no N4 da tiossemicarbazida não resultou em um aumento significativo da citotoxicidade. Por outro lado, a substituição de um átomo de H (**1b**) por um grupo fenila (**3b**) resulta em um incremento significativo na atividade citotóxica.

Comparando a citotoxicidade do complexo catiônico [PdCl(dpt)(etsc)]Cl (**4a**) (etsc = 4-etil-3-tiossemicarbazida) com a de outros complexos de paládio da série [PdX(PPh<sub>3</sub>)(L)]X (L = mtsc, ftsc; X = Cl Br, I, SCN)<sup>52</sup>, verificou-se que o complexo **4a**

apresentou um nível de citotoxicidade comparável ao composto mais ativo da série  $[\text{PdX}(\text{PPh}_3)(\text{L})]\text{X}$ , o iodo-complexo  $[\text{PdI}(\text{PPh}_3)(4\text{-PhT})]\text{I}$  (tabela 28).

**Tabela 28** - Valores de  $\text{IC}_{50}$  de complexos da série  $[\text{PdX}(\text{PPh}_3)(\text{L})]\text{X}$  (L = mtsc, ftsc; X = Cl, Br, I, SCN) e do  $[\text{PdCl}(\text{dpt})(\text{etsc})]\text{Cl}$  (**4a**)<sup>52</sup> frente a linhagem LM3

Compostos	$\text{IC}_{50}$
$[\text{PdCl}(\text{dpt})(\text{etsc})]\text{Cl}$ ( <b>4a</b> )	1,78 ± 0,72
$[\text{PdCl}(\text{PPh}_3)(\text{mtsc})]\text{Cl}$	5,92±0,59
$[\text{PdBr}(\text{PPh}_3)(\text{mtsc})]\text{Br}$	6,05±0,76
$[\text{PdI}(\text{PPh}_3)(\text{mtsc})]\text{I}$	3,22±0,84
$[\text{Pd}(\text{SCN})(\text{PPh}_3)(\text{mtsc})]\text{SCN}$	5,55±0,20
$[\text{PdCl}(\text{PPh}_3)(\text{ftsc})]\text{Cl}$	8,57±1,21
$[\text{PdBr}(\text{PPh}_3)(\text{ftsc})]\text{Br}$	8,84±2,80
$[\text{PdI}(\text{PPh}_3)(\text{ftsc})]\text{I}$	2,79±0,58
$[\text{Pd}(\text{SCN})(\text{PPh}_3)(\text{ftsc})]\text{SCN}$	4,61±1,69
mtsc	>100
ftsc	>100
Cisplatina	30,3±3,72

Outros experimentos de citotoxicidade deverão ser realizados para avaliar se o tipo da fosfina empregada (**dpt**) e da tiossemicarbazida (**etsc**) potencializou a atividade citotóxica do complexo **4a** em relação aos demais da série  $[\text{PdX}(\text{PPh}_3)(\text{L})]\text{X}$ .

## CONCLUSÕES

Neste trabalho foram sintetizados 7 compostos de paládio(II) contendo os ligantes N-S doadores: tiossemicarbazida, 4-metil-3-tiossemicarbazida, 4-etil-3-tiossemicarbazida, 4-fenil-3-tiossemicarbazida e o ligante fosfínico: p-toluidil-difenilfosfina. Estes compostos foram caracterizados através das técnicas de infravermelho, análise elementar, ponto de fusão RMN e mapas de contorno. A partir dos dados obtidos da espectroscopia no IV, foi possível inferir a coordenação N,S-quelante aniônica das tiossemicarbazidas frente ao centro metálico, devido ao deslocamento de bandas características ( $\nu_{C=S}$  e  $\nu_{C-N}$ ) no espectro de infravermelho dos compostos em comparação ao espectro dos ligantes livres.

Um fato interessante e de bastante relevância está no procedimento experimental, em que, a ordem de adição dos ligantes interfere no produto final. Quando se adiciona as tiossemicarbazidas juntamente com o ligante fosfínico em uma mesma solução, obtém-se compostos catiônicos de fórmula geral  $[PdCl(dpt)(L)]Cl$  {L = tsc (**1a**), mtsc (**2a**), ftsc (**3a**), etsc (**4a**)} nos quais o ligante N-S quelante (L) se coordena sem sofrer desprotonação. Por outro lado, quando se adiciona primeiramente a tiossemicarbazida e o ligante fosfínico após 5 minutos de reação, observou a formação de compostos de colorações diferentes dos anteriores (**1a-4a**). A análise espectroscópica desses produtos indicou que a tiossemicarbazida sofreu uma desprotonação do H<sub>2</sub> após a coordenação e, como consequência, resultou em complexos neutros de fórmula geral  $[PdCl(dpt)(L)]$  {L = tsc (**1b**), mtsc (**2b**), ftsc (**3b**)}.

Através das técnicas de RMN e mapa de contorno foi possível propor uma estrutura plausível para os compostos e para esses. Foi possível observar a desprotonação do H<sub>2</sub> do ligante após a coordenação e, como consequência, a formação de uma dupla ligação entre o carbono e o nitrogênio e o enfraquecimento da ligação C=S nos compostos **1b-3b**.

Após a caracterização completa, a citotoxicidade de todos os complexos foi avaliada frente a linhagem tumoral de adenocarcinoma mamário (LM3). Os resultados mostraram que os compostos contendo ligantes quelatos tiveram um

---

ótimo desempenho em destruir as células cancerosas, sendo mais ativos que a cisplatina.

## PERSPECTIVAS

Outros experimentos deverão ser realizados a fim de se obter uma completa caracterização dos compostos estudados entre eles: espectrometria de massas, medidas de condutância, análise térmica, difração de raio-X.

Novos ensaios biológicos deverão ser feitos com o intuito de se obter o maior número de informações em relação as potencialidades antitumorais dos compostos estudados frente à outras linhagens de células tumorais. Investigar e realizar ensaios destes compostos frente à uma cultura de bactérias, por exemplo, bactérias causadoras da tuberculose.

Testar a atividade dos complexos sintetizados e caracterizados frente à células saudáveis para determinar os índices de seletividade (IS) e terapêutico (IT).

Avaliar a capacidade de interação dos compostos com o plasmídeo circular por eletroforese em gel de agarose para verificar se a sua atividade biológica se deve, pelo menos em parte, à sua interação com o DNA.

Estudar e avaliar a capacidade inibitória destes complexos frente às diversas enzimas entre elas a topoisomerase, sabe-se que alguns complexos de paládio(II) interagem com essa enzima.

Sintetizar, caracterizar e avaliar a atividade biológica de novos compostos de paládio(II) substituindo o ligante Cl por Br, I e SCN formando compostos de fórmulas  $[PdX(L)(dpt)]X$  e  $[PdX(L)(dpt)]$  (L = tsc, mtsc, etsc, ftsc; X = Br, I, SCN).

---

---

## REFERÊNCIAS

- 1 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Câncer**. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <[www1.inca.gov.br/conteúdo\\_view.asp?id=322](http://www1.inca.gov.br/conteúdo_view.asp?id=322)>. Acesso em: 21 maio 2014.
- 2 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2014**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2014. 126 p. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>>. Acesso em: 26 jun. 2014.
- 3 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Perguntas e respostas sobre quimioterapia**. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/cancer/PDF/perguntas\\_qt.pdf](http://www.inca.gov.br/cancer/PDF/perguntas_qt.pdf)>. Acesso em: 21 maio 2014.
- 4 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Quimioterapia**. 2014. Disponível em: <[www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=101](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101)>. Acesso em: 20 maio 2014.
- 5 FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H. A química na terapia do câncer. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 13-18, 2005.
- 6 SMITH, A. Study of the effect of electric fields on *E. coli*. In: \_\_\_\_\_. **Cisplatin**: the invention of an anticancer drug. Kennesaw State University, 2005. (Chemcase.com). Disponível em: <<http://chemcases.com/cisplat/cisplat01.htm>>. Acesso em: 21 maio 2014.
- 7 ROCHA, F. V.; BARRA, C. V.; MAURO, A. E.; CARLOS, I. Z.; NAUTON, L.; GHOZZI, M. E.; GAUTIER, A.; MOREL, L.; GODOY NETTO, A. V. Synthesis, characterization, X-ray structure, DNA cleavage, and cytotoxic activities of palladium(II) complexes of 4-phenyl-3-thiosemicarbazide and triphenylphosphane. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2013, n. 25, p. 4499-4505, 2013.
- 8 BITTENCOURT, M. O. Cisplatina. In: WANNMACHER, L. [Org.]. **Fármacos usados em neoplasia**. [S. l.]: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro\\_eletronico/neoplasia.html#\\_Cisplatina](http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/neoplasia.html#_Cisplatina)>. Acesso em: 29 abr. 2014.
- 9 UNIVERSIDADE DO PORTO. Faculdade de Farmácia. **Mecanismos de resistência**. 2014. Disponível em: <<http://cisplatina.paginas.sapo.pt/resistencia.html>>. Acesso em: 29 abr. 2014.
- 10 BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. Uma visão da química bioinorgânica medicinal. **Química Nova**, v. 30, n. 8, p. 2062-2067, 2007.

11 COHEN, S. M. New approaches for medicinal applications of bioinorganic chemistry. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 11, n. 2, p. 115-120, 2007.

12 MORRIS, R. E.; AIRD, R. E.; MURDOCH, P. S.; CHEN, H.; CUMMINGS, J.; HUGHES, N. D.; PARSONS, S.; PARKIN, A.; BOYD, G.; JODRELL, D. I.; SADLER, P. J. Inhibition of cancer cell growth by ruthenium(II) arene complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 22, p. 3616-3621, 2001.

13 DONNELLY, P. S.; LIDDELL, J. R.; PATERSON, B. M.; CATER, M. A.; SAVVA, M. S.; MOT, A. I.; JAMES, J. L.; TROUNCE, I. A.; WHITE, A. R.; CROUCH, P. J. An impaired mitochondrial electron transport chain increases retention of the hypoxia imaging agent diacetyl-bis(4-methylthiosemicarbazone)copper(II). **PNAS**, v. 109, n. 1, p. 47-52, 2012.

14 PRISECARU, A.; MCKEE, V.; HOWE, O.; ROCHFORD, G.; McCANN, M.; COLLERAN, J.; POUR, M.; BARRON, N.; GATHERGOOD, N.; KELLETT, A. Regulating bioactivity of Cu<sup>2+</sup> bis-1,10-phenanthroline artificial metallonucleases with sterically functionalized pendant carboxylates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 21, p. 8599-8615, 2013.

15 GURLEY, L.; BELOUKHINA, N.; BOUDREAU, K.; KLEGERIS, A.; McNEIL, W. S. The synthesis and characterization of a series of cobalt(II) beta-ketoaminate complexes and their cytotoxic activity towards human tumor cell lines. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 105, n. 6, p. 858-866, 2011.

16 LALIA-KANTOURI, M.; GDANIEC, M.; CHOLI-PAPADOPOULOU, T.; BADOUNAS, A.; PAPADOPOULOS, C. D.; CZAPIK, A.; GEROMICHALOS, G. D.; SAHPAZIDOU, D.; TSITOUROUDI, F. Effect of cobalt(II) complexes with dipyritydylamine and salicylaldehydes on cultured tumor and non-tumor cells: synthesis, crystal structure investigations and biological activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 117, p. 25-34, 2012.

17 GONCALVES, A. C.; MORAIS, T. S.; ROBALO, M. P.; MARQUES, F.; AVECILLA, F.; MATOS, C. P.; SANTOS, I.; TOMAZ, A. I.; GARCIA, M. H. Important cytotoxicity of novel iron(II) cyclopentadienyl complexes with imidazole based ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 129, p. 1-8, 2013.

18 ARI, F.; ULUKAYA, E.; SARIMAHMUT, M.; YILMAZ, V.T. Palladium(II) saccharinate complexes with bis(2-pyridylmethyl)amine induce cell death by apoptosis in human breast cancer cells in vitro. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 11, p. 3016-3021, 2013.

19 ROCHA, F. V.; BARRA, C. V.; GODOY NETTO, A. V.; MAURO, A. E.; CARLOS, I. Z.; FREM, R. C. G.; ANANIAS, S. R.; QUILLES, M. B.; STEVANATO, A.; ROCHA, M. C. da. 3,5-dimethyl-1-thiocarbamoylpyrazole and its Pd(II) complexes: synthesis, spectral studies and antitumor activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 1698-1702, 2010.

---

- 20 SILVA, T.; FIUZA, S.; MARQUES, M.; PERSSON, L.; OREDSSON, S. Increased breast cancer cell toxicity by palladination of the polyamine analogue N<sup>1</sup>, N<sup>11</sup> - bis(ethyl)norspermine. **Amino Acids**, v. 46, n. 2, p. 339-352, 2014.
- 21 PRANCZK, J.; JACEWICZ, D.; WYRZYKOWSKI, D.; CHMURZYNSKI, L. Platinum(II) and palladium(II) complex compounds as anti-cancer drugs. Methods of cytotoxicity determination. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 10, n. 1, p. 2-9, 2014.
- 22 SOUZA, R. A.; STEVANATO, A.; TREU FILHO, O.; GODOY NETTO, A. V.; MAURO, A. E.; CASELLANO, E. E.; CARLOS, I. Z.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F. Antimycobacterial and antitumor activities of Palladium(II) complexes containing isonicotinamide (isn): X-ray structure of trans-[Pd(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(isn)<sub>2</sub>]. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 11, p. 4863-4868, 2010.
- 23 PRABHAKARAN, R.; KALAIVANI, P.; POORNIMA, P.; DALLEMER, F.; HUANG, R.; VIJAYA PADMA, V.; NATARAJAN, K. Synthesis, DNA/protein binding and in vitro cytotoxic studies of new palladium metallothiosemicarbazones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 6742-6742, 2013.
- 24 NEWKOME, G. R. Antitumor agents. Synthesis of novel cis-palladium complexes and their action on supercoiled DNA. **Journal of the American Chemistry Society**, v. 102, n. 13, p. 4551-4552, 1980.
- 25 LEMOS, S. C. **Compostos de paládio (II): síntese, caracterização e investigação da atividade antitumoral**. 2012. 144 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2012.
- 26 ROGÉRIO, A. P. **Síntese, caracterização e investigação das atividades biológicas de compostos ciclopaladados**. 2013. 87 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2013.
- 27 RODRIGUES, E. G.; SILVA, L. S.; FAUSTO, D. M.; HAYASHI, M. S.; DREHER, S.; SANTOS, E. L.; PESQUERO, J. B.; TRAVASSOS, L. R.; CAIRES, A. C. F. Cyclopalladated compounds as chemotherapeutic agents: antitumor activity against a murine melanoma cell line. **International Journal of Cancer**, v. 107, n. 3, p. 498-504, 2003.
- 28 CAIRES, A. C. F.; ALMEIDA, E. T.; MAURO, A. E.; HEMERLY, J. P.; VALENTINI, S. R. Síntese e atividade citotóxica de alguns azido-ciclopaladados estabilizados com ligantes bifosfínicos. **Química Nova**, v. 22, n. 3, p. 329-334, 1999.
- 29 MIESSLER, G. L.; TARR, D. A. **Inorganic chemistry**. 3rd ed. Upper Seddle River: Pearson Prentice Hall, 2004. 706 p.
-

- 30 ALI, M. A. ; MIRZA, A. H.; BUTCHER, R. J.; TARAFDER, M. T. H.; KEAT, T. B.; ALI, A. M. Biological activity of palladium(II) and platinum(II) complexes of the acetone Schiff bases of S-methyl- and S-benzylthiocarbamate and the X-ray crystal structure of the [Pd(asme)<sub>2</sub>] (asme=anionic form of the acetone Schiff base of S-methylthiocarbamate) complex. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 92, n. 3/4, p. 141-148, 2002.
- 31 DAS, M.; LIVINGSTONE, S. E. Cytotoxic action of some transition metal chelates of schiff bases derived from s-methylthiocarbamate. **Brazilian Journal of Cancer**, v. 37, n. 3, p. 466-469, 1978.
- 32 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. 384-1397, 2009.
- 33 CAIRES, A. C. F. Recent advances involving palladium (II) complexes for the cancer therapy. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 5, p. 484-491, 2007.
- 34 GAO, E.; LIU, C.; ZHU, MI.; LIN, HU.; WU, Q.; LIU, L. Current development of Pd(II) complexes as potential antitumor agents. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 3, p. 356-368, 2009.
- 35 ELGAZWY, A-S. S. H.; ISMAIL, N. S. M.; ATTA-ALLAH, S. R.; SARG, M. T.; SOLIMAN, D. H. S.; ZAKI, M. Y.; ELGAMAS, M. A. Palladacycles as antimicrobial agents. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 23, p. 3967-3981, 2012.
- 36 CAIRES, A. C. F.; ALMEIDA, E. T. de; MAURO, A. E.; HEMERLY, J. P.; VALENTINI, S. R. Síntese e atividade citotóxica de alguns azido-ciclopaladados estabilizados com ligantes bifosfínicos. **Química Nova**, v. 22, n. 3, p. 329-334, 1999.
- 37 PEARSON, R. G. Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: fundamental principles. **Journal of Chemical Education**, v. 45, p. 581-587, 1968.
- 38 KUDUK-JAWORSKA, J.; PUSZKO A.; KUBIAK, M.; PEŁCZYŃSKA, M. Synthesis, structural, physico-chemical and biological properties of new palladium(II) complexes with 2,6-dimethyl-4-nitropyridine. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 98, p. 1447-1456, 2004.
- 39 EL-METWALLY, N. M.; AL-HAZMI, G. A. A. Spectroscopic evaluation for VO(II), Ni(II), Pd(II) and Cu(II) complexes derived from thiosemicarbazide: a special emphasis on EPR study and DNA cleavage. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 107, p. 289-295, 2013.
- 40 CAVARZAN, D. A. **Síntese, caracterização e atividade catalítica de complexos de rutênio (II) com carbonilos, fosfinas, aminas, iminas e hidretos**. 2010. 87 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.
-

- 41 QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Complexos fosfínicos e suas aplicações na medicina. **Química Nova**, v. 19, p. 651-659, 1996.
- 42 GUNATILLEKE, S. S.; BARRIOS, A. M. Inhibition of lysosomal cysteine proteases by a series of Au(I) complexes: a detailed mechanistic investigation. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, p. 3933-3937, 2006.
- 43 GUNATILLEKE, S. S.; BARRIOS, A. M. Tuning the Au(I)-mediated inhibition of cathepsin B through ligand substitutions. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, p. 555-563, 2008.
- 44 GUNATILLEKE, S. S.; OLIVEIRA, C. A. de; McCAMMON, J. A.; BARRIOS, A. M. Inhibition of cathepsin B by Au(I) complexes: a kinetic and computational study. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 13, p. 555-561, 2008.
- 45 PEARSON, R. G. Hard and soft acids and bases part II. **Journal of Chemical Education**, v. 45, p. 643-648, 1968.
- 46 HUHEEY, J. E.; KEITER, E. A.; KEITER, R. L. Coordination chemistry: reactions, kinetics and mechanisms. In:\_\_\_\_\_. **Inorganic chemistry: principles of structure and reactivity**. 4th ed. New York: HarperCollins College Publishers, 1993. v. 4, p. 537-576.
- 47 HALDER, S.; PENG, S.; LEE, G.; CHATTERJEE, T.; MUKHERJEE, A.; DUTTA, S.; SANYALD, U.; BHATTACHARYA, S. Synthesis, structure, spectroscopic properties and cytotoxic effect of some thiosemicarbazone complexes of palladium. **New Journal of Chemistry**, v. 32, p. 105-114, 2008.
- 48 MAIA, P. I. S.; GRAMINHA, A.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; BATISTA, A. A.; BACK, D. F.; LANG, E. S.; ELLENA, J.; LEMOS, S. S.; SELISTRE-DE-ARAÚJO, H. S.; DEFLON, V. 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, p. 1177-1186, 2010.
- 49 SINDHUJA, E.; RAMESH, R.; DHARMARAJ, N.; LIU, Y. DNA/protein interaction and cytotoxicity of palladium(II) complexes of thiocarboxamide ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 416, p. 1-12, 2014.
- 50 ROCHA, F. V.; BARRA, C. V.; MAURO, A. E.; GARRIDO, S. S.; CARLOS, I. Z.; NAUTON, L.; EL GHOZZI, M.; GAUTIER, A.; MOREL, L.; GODOY NETTO, A. V. Palladium(II) complexes with N,S-donor ligand: synthesis, cytotoxicity, DNA interaction and topoisomerase II inhibition. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 19, p. S364-S364, 2014.
- 51 PERES, L. A. B.; DELFINO, V. D.; MOCELIN, A. J.; TUTIDA, L. A.; FAVERO, M. E.; MATSUO, T. Padronização do teste do MTT em modelo de preservação a frio como instrumento de avaliação da viabilidade celular renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 30, n. 1, p. 48-53, 2008.
-

- 52 ROCHA, F. V. **Síntese, caracterização e estudo da atividade antitumoral de complexos de paládio(II) com ligantes sulfurados e trifenilfosfina**. 2013. 145 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2013.
- 53 SARKANJ, J.; MOLNAR, M.; CACIC, M.; GILLE, L. 4-Methyl-7-hydroxycoumarin antifungal and antioxidant activity enhancement by substitution with thiosemicarbazide and thiazolidinone moieties. **Food Chemistry**, v. 139, p. 488-495, 2013.
- 54 SOUSA-PEREIRA, D.; GOULART, C. M.; REIS, C. M. dos; ECHEVARRIA, A. Síntese e avaliação da atividade anticorrosiva de tiossemicarbazida e tiossemicarbazona 4-N-(*p*-metóxifenil) substituídas. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 4, p. 770-785, 2013.
- 55 HE, J.; WANG, X.; ZHAO, X.; LIANG, Y. J.; HE, H.; FU, L. Synthesis and antitumor activity of novel quinazoline derivatives containing thiosemicarbazide moiety. **European Journal Medicinal Chemistry**, v. 54, p. 925-930, 2012.
- 56 SIWEK, A.; STACZEK, P.; STEFAŃSKA, J. Synthesis and structure–activity relationship studies of 4-arylthiosemicarbazides as topoisomerase IV inhibitors with Gram-positive antibacterial activity. Search for molecular basis of antibacterial activity of thiosemicarbazides. **European Journal Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 5717-5726, 2011.
- 57 THOMAS, K. D.; ADHIKARI, A. V.; TELKAR, S.; CHOWDHURY, I. H.; MAHMOOD, R.; PAL, N. K.; ROW, G.; SUMESH, E. Design, synthesis and docking studies of new quinoline-3-carbohydrazide derivatives as antitubercular agents. **European Journal Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 5283-5292, 2011.
- 58 KUMAR, R. S.; IDHAYADHULLA, A.; NASSER, A. J. A.; SELVIN, J. Synthesis and anticoagulant activity of a new series of 1,4-dihydropyridine derivatives. **European Journal Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 804-810, 2011.
- 59 FONSECA, A. S. **Síntese e caracterização de ligantes nitrogenados derivados de isatina, 4-benziltiossemicarbazida e seus complexos com metais d<sup>10</sup>**. 2009. 144 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Escola de Química e Alimentos, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, 2009.
- 60 ROMULO, T. P.; GÓES, A. J. S.; LIMA, J. G.; FARIA, A. R.; ALVES, A. J.; AQUINO, T. M. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1030-1037, 2005.
- 61 FARIAS, R. L. **Síntese e caracterização da (3',4'-metilenodiox)acetofenona tiossemicarbazona**. 2013. 86 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2013.
-

- 62 MATESANZ, A. I.; SOUZA, P. Unprecedented Pt(II) complex of an asymmetric 2,6-diacetylpyridine bis (N-4-substituted thiosemicarbazone) ligand. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 27, p. 5-8, 2013.
- 63 BITTENCOURT, V. C. D.; GERVINI, V. C.; BRESOLIN, L.; LOCATELLI, A.; OLIVEIRA, A. B. 1-(2,4,6-Trioxo-1,3-diazinan-5-ylidene)thiosemicarbazide. **Acta Crystallographica Section E: Structure Report Online**, v. 68, n. 4, 2012. Paginação irregular. DOI: 10.1107/S1600536812012007.
- 64 PEDERZOLLI, F. R. S.; BRESOLIN, L.; CARRATU, V. S.; LOCATELLI, A.; OLIVEIRA, A. B. 1-(5-Bromo-2-oxoindolin-3-ylidene)thio-semicarbazide acetonitrile monosolvate. **Acta Crystallographica Section E: Structure Report Online**, v. 67, n. 7, 2011. Paginação irregular. DOI: 10.1107/S1600536811023786.
- 65 ORYSYK, S. I.; BON, V. V.; OBOLENTSEVA, O. O.; ZBOROVSKII, Y. L.; ORYSYK, V. V.; PEKHNYO, V. I.; STANINETS, V. I.; VOVK, V. M. Synthesis, structural and spectral characterization of Zn(II) complexes, derived from thiourea and thiosemicarbazide. **Inorganica Chimica Acta**, v. 382, p. 127-138, 2012.
- 66 YOUSSEF, N. S.; EL-SEIDY, A. M. A.; SCHIAVONI, M.; CASTANO, B.; RAGAINI, F.; GALLO, E.; CASELLI, A. Thiosemicarbazone copper complexes as competent catalysts for olefin cyclopropanations. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 714, p. 94-103, 2012.
- 67 EL-METWALLY, N. M.; AL-HAZMI, G. A. A. Spectroscopic evaluation for VO(II), Ni(II), Pd(II) and Cu(II) complexes derived from thiosemicarbazide: a special emphasis on EPR study and DNA cleavage. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 107, p. 289-295, 2013.
- 68 LOBANA, T. S.; SHARMA, R.; BAWA, G.; KHANNA, S. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals-An overview. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, p. 977-1055, 2009.
- 69 VALLE, E. M. A.; NASCIMENTO, F. B.; FERREIRA, A. G.; BATISTA, A. A.; MONTEIRO, M. C. R.; MACHADO, S. P.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E.; AZEVEDO, E. R. Sobre uma degenerescência acidental nos deslocamentos químicos de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em complexos difosfínicos de rutênio. **Química Nova**, v. 31, n. 4, p. 807-812, 2008.
- 70 VON POELHSITZ, G. **Nitrosilo e complexos de rutênio com ligantes bifosfínicos**: espectroscopia, eletroquímica, estudo da reatividade e liberação de NO. 2005. 284 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2005.
- 71 FREM, R. C. G. **Complexos de níquel(0)**: síntese, reatividade e fotoluminescência. 1992. 252 f. Tese (Doutorado em Química Inorgânica) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 1992.
- 
-

72 ARENDSE, M. J.; GREEN, I. R.; KOCH, K. R. Synthesis and spectral studies of platinum complexes of parasubstituted 4-phenylthiosemicarbazides. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 53, n. 10, p. 1537-1545, 1997.

73 SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric identification of organic compounds**. 7th ed. New York: John Wiley & Sons, 2005.

74 PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, GEORGE S. **Introdução a espectroscopia**. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 716 p.

75 NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds**. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, 1997. 400 p.

76 YONEDA, J. D.; LEAL, K. Z.; SEIDL, P. R.; AZEREDO, R. B. V.; KLEINPETER, E. Cânfora: um bom modelo para ilustrar técnicas de RMN. **Química Nova**, v. 30, n. 8, p. 2053-2056, 2007.

77 VIEIRA, L. de; REY, N. A. Síntese de novos complexos de platina(II) com atividade antitumoral. In: SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA PUC-RIO, 19., 2011, Rio de Janeiro. **Resumos**...Rio de Janeiro: PUC-Rio, 2011. 2 p.  
Disponível em: <[http://www.puc-rio.br/pibic/relatorio\\_resumo2011/Relatorios/CTC/QUI/QUI-Lucas%20de%20Moraes%20Sartori%20Vieira.pdf](http://www.puc-rio.br/pibic/relatorio_resumo2011/Relatorios/CTC/QUI/QUI-Lucas%20de%20Moraes%20Sartori%20Vieira.pdf)>. Acesso em: 15 jun. 2014.

---

