



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho” - Instituto de Química - Araraquara



Ronan Farias Freire de Souza

**COMPOSTOS DE PALÁDIO(II) CONTENDO ACETOFENONAOXIMA
ORTOMETALADA: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA
ATIVIDADE CITOTÓXICA**

***Araraquara
2017***

Ronan Farias Freire de Souza

**COMPOSTOS DE PALÁDIO(II) CONTENDO ACETOFENONAOXIMA
ORTOMETALADA: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA
ATIVIDADE CITOTÓXICA**

Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, como parte dos requisitos
para obtenção do título de Doutor em Química

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto

Co-orientador: Prof. Dr. Antonio Eduardo Mauro

FICHA CATALOGRÁFICA

S719c Souza, Ronan Farias Freire de
Compostos de paládio(II) contendo acetofenona oxima
ortometalada: síntese, caracterização e avaliação da atividade
citotóxica / Ronan Farias Freire de Souza. –
Araraquara : [s.n.], 2017
232 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto
de Química
Orientador: Adelino Vieira de Godoy Netto
Coorientador: Antonio Eduardo Mauro

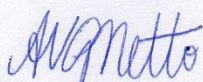
1. Paládio. 2. Quelatos. 3. Agentes antineoplásicos.
4. Compostos de coordenação. 5. Compostos complexos. I. Título.

RONAN FARIAS FREIRE DE SOUZA

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

Araraquara, 14 de setembro de 2017.

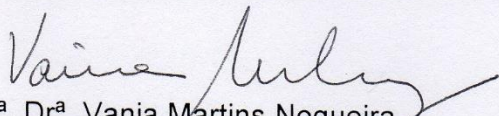
BANCA EXAMINADORA



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



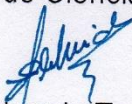
Prof. Dr. Saulo Santesso Garrido
Instituto de Química – UNESP, Araraquara - SP



Profª. Drª. Vania Martins Nogueira
Instituto de Química – UNESP, Araraquara - SP



Drª. Patrícia Bento da Silva
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP, Araraquara - SP



Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida
Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL, Alfenas - MG

1. DADOS PESSOAIS

NOME: Ronan Farias Freire de Souza

E-MAIL: ronan_faria@hotmail.com

DATA DE NASCIMENTO: 21/01/1989

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

NACIONALIDADE: Brasileira

Av. José Gonçalves, 177, Jd. Cruzeiro

NATURALIDADE: São Paulo - SP

Nova Europa - SP - Brasil

FILIAÇÃO:

CEP: 14920-000

MÃE: Maria Elza Farias Freire de Souza

PAI: Jessé Rodrigues de Souza

2. FORMAÇÃO ACADÊMICA

- **2013 - 2017:** DOUTORADO EM QUÍMICA

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

PROJETO: Compostos de paládio(II) contendo acetofenona oxima ortometalada: síntese, caracterização e avaliação da atividade citotóxica.

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

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Antonio Eduardo Mauro.

- **2011 - 2013:** MESTRADO EM QUÍMICA

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

PROJETO: Catalisadores trimetálicos nanoestruturados a base de PtRu para oxidação de metanol.

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Hebe de las Mercedes Villullas.

CO-ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Elisete Aparecida Batista.

- **2007 - 2010:** BACHARELADO EM QUÍMICA

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

PROJETO: Catalisadores nanoestruturados de PtFe/TiO₂-C para as reações de oxidação de metanol e etanol.

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Hebe de las Mercedes Villullas.

3. ATUAÇÃO PROFISSIONAL

- **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO” - UNESP**
 - 09/2015 - 09/2015:* Departamento de Química Geral e Inorgânica.
Enquadramento Funcional: Avaliador de congresso
 - 09/2014 - 01/2015:* Departamento de Química Geral e Inorgânica.
Enquadramento Funcional: Estagiário docente.
 - 06/2009 - 12/2009:* Departamento de Físico-Química.
Enquadramento Funcional: Estagiário em laboratório.
 - 06/2008 - 06/2009:* Extensão Universitária: EMPRODEQUI JR.
Enquadramento Funcional: Diretor de Eventos.
 - 03/2008 - 12/2008:* Departamento de Físico-Química.
Enquadramento Funcional: Estagiário em projeto de extensão.
 - 08/2008 - 09/2008:* Extensão Universitária: Programa de Visita Monitorada.
Enquadramento Funcional: Monitor.
 - 06/2007 - 06/2008:* Extensão Universitária: EMPRODEQUI JR.
Enquadramento Funcional: Gerente de Eventos.
- **LABORATÓRIO NACIONAL DE LUZ SÍNCROTON - LNLS**
 - 2012 - 2012:* Projeto de Pesquisa: DXAS - 12445
Enquadramento Funcional: Pesquisador Colaborador.
 - 2012 - 2012:* Projeto de Pesquisa: SXS - 13536
Enquadramento Funcional: Pesquisador Colaborador.
 - 2011 - 2011:* Projeto de Pesquisa: DXAS - 11691
Enquadramento Funcional: Pesquisador Colaborador.

4. IDIOMAS

INGLÊS: Compreende bem; Fala razoavelmente; Escreve bem; Lê bem.

ESPANHOL: Compreende bem; Fala razoavelmente; Escreve razoavelmente; Lê bem.

5. PRÊMIOS E TÍTULOS

2011: Prêmio Lavoisier de Honra ao Mérito, Conselho Regional de Química IV.

2009: Menção Honrosa, XXII Congresso de Iniciação Científica da UNESP.

2008: Honra ao Mérito, EMPRODEQUI JR.

6. PUBLICAÇÕES

1. SILVA, C. da; RIBEIRO, L. B.; FURUNO, C. C.; CUNHA, G. A. da; SOUZA, R. F. F. de; GODOY NETTO, A. V. de; MAURO, A. E.; FREM, R. C. G.; FERNANDES, J. A.; ALMEIDA PAZ, F. A.; MARINO, L. B.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F. Pyrazolyl Pd(II) complexes containing triphenylphosphine: synthesis and antimycobacterial activity. **Polyhedron**, v. 100, n. 4, p. 10-16, 2015.
2. MORO, A. C.; CUNHA, G. A. da; SOUZA, R. F. F. de; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V. de; CARLOS, I. Z.; RESENDE, F. A.; VARANDA, E. A.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F. C²,N-dimethylbenzylamine cyclopalladated compounds: evaluation of cytotoxic, mutagenic and antitubercular activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, n. 7, p. 2879-2888, 2015.

7. TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS

1. SOUZA, R. F. F. de; GODOY NETTO, A. V. de; MAURO, A. E.; PEREIRA, J. C. M.; GOTO, R. N.; LEOPOLDINO, A. M.; ALMEIDA, E. T. de. Synthesis and cytotoxicity evaluation of cyclopalladated compounds containing acetophenoneoxime. In: Workshop on Infectious Diseases Australia - "Building a task force on infectious disease research", 2015, Araraquara - SP.
 2. SOUZA, R. F. F. de; GODOY NETTO, A. V. de; MAURO, A. E.; PEREIRA, J. C. M.; GOTO, R. N.; LEOPOLDINO, A. M.; ALMEIDA, E. T. de. Síntese e avaliação da atividade citotóxica de ciclopalladados contendo acetofenona oxima. In: 38ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2015, Águas de Lindóia - SP.
 3. SOUZA, R. F. F. de; AMANTÉA, B. E.; VILLULLAS, H. M. Efeitos das interações metal suporte nas reações de oxidação de metanol e ácido fórmico em catalisadores suportados em TiO₂-C In: XX Congresso da Sociedade Iberoamericana de Eletroquímica, 2012, Fortaleza.
 4. SOUZA, R. F. F. de; BATISTA, E. A.; AMANTÉA, B. E.; VILLULLAS, H. M. Effect of the electronic properties of carbon-supported PtFe/TiO₂ catalysts on the activity towards methanol oxidation In: 63rd Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry, 2012, Praga.
 5. SOUZA, R. F. F. de; AMANTÉA, B. E.; VILLULLAS, H. M. Interação metal-suporte em eletrocatalise: estudo comparativo de catalisadores PtFe/C e PtFe/TiO₂-C In: X Encontro Regional de Catálise, 2012, Araraquara.
 6. AMANTÉA, B. E.; SOUZA, R. F. F. de; VILLULLAS, H. M. Efeito das interações metal-suporte na oxidação de metanol e de ácido fórmico In: XXIII Congresso de Iniciação Científica da UNESP, 2011, São Pedro.
-

DADOS CURRICULARES

7. SOUZA, R. F. F. de; GODOI, D. R. M.; VILLULLAS, H. M. Catalisadores nanoestruturados de PtFe/TiO₂-C para oxidação de etanol In: XXII Congresso de Iniciação Científica da UNESP, 2010, Marília.
8. SOUZA, R. F. F. de; CAPELA, M. V.; CAPELA, J. M. V. The Nonparametrics Statistical and the Application of Wilcoxon T Test with the use of Excel in Chemistry In: XX Congresso de Iniciação Científica da UNESP, 2008, São José dos Campos.
9. SOUZA, R. F. F. de; CAPELA, M. V.; CAPELA, J. M. V. Estatística Não-Paramétrica com o Excel In: XXXVIII Semana da Química, 2008, Araraquara.

8. ESTÁGIOS

- **09/2014 - 01/2015:** Estágio docência realizado na disciplina Inorgânica Experimental oferecida aos alunos do segundo ano do curso de Engenharia Química da UNESP de Araraquara durante o segundo semestre do ano letivo de 2014 e ministrada pelo Prof. Dr. José Clayston Melo e Prof. Dr. Marcelo Nalin.
CARGA HORÁRIA: Oito horas semanais
- **06/2009 - 12/2009:** Estágio realizado no Laboratório de Eletrocatalise do departamento de Físico Química do Instituto de Química da UNESP de Araraquara durante o segundo semestre do ano letivo de 2009 sob a supervisão da Prof^a. Dr^a. Hebe de las Mercedes Villullas e Prof^a. Dr^a. Joelma Perez.
CARGA HORÁRIA: Oito horas semanais
- **03/2008 - 12/2008:** Estágio realizado no projeto de extensão “Estatística básica usando planilhas de cálculo” oferecido pelo departamento de Físico-Química do Instituto de Química da UNESP de Araraquara durante o ano letivo de 2008 sob a supervisão da Prof^a. Dr^a. Marisa Veiga Capela.
CARGA HORÁRIA: Quatro horas semanais

9. BOLSAS

- **2013 - 2017:** BOLSA DE DOUTORADO (DR) CONCEDIDA PELA CAPES.
 - **2011 - 2013:** BOLSA DE MESTRADO (MS) CONCEDIDA PELA CAPES.
 - **2009 - 2010:** BOLSA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA (PIBIC) CONCEDIDA PELO CNPQ.
 - **2008 - 2009:** BOLSA DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA CONCEDIDA PELA UNESP.
-

Àqueles que fizeram, fazem e farão
TODA DIFERENÇA...

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus que em sua imensa sabedoria me guia por bons caminhos colocando pessoas especiais para contribuírem com o meu crescimento

Aos meus pais Elza e Jessé pelo incentivo, força e carinho, que me permitiram alcançar esta e todas as minhas demais conquistas.

À minha irmã Renata por sua presença ímpar em minha vida. Sua dedicação e apoio, nas horas boas e ruins, sempre me ajudaram a ver o lado bom das coisas e, principalmente, que o nosso futuro se constrói agora no presente.

Aos meus orientadores Adelino e Mauro pelos ensinamentos e confiança que depositaram em mim ao longo desses anos. A disponibilidade, apoio, conselhos e, posso dizer, que a amizade dos dois foram essenciais para minha formação pessoal e acadêmica. Espelho-me constantemente na paciência, humildade, dedicação e inteligência de vocês.

Aos amigos de trabalho Barbara, Cristiana, Caio, Débora, Elaine, Carol, Caroline, Fillipe, Gabriela, Gislaine, Guilherme, Guilherme A., Jader, Jecika, Jessica, Marcelo, Marcelo F., Nathália, Patrícia, Rafael, Renata, Renan L., Renan Z., Sahra e Thales pelas conversas, pelos momentos de descontração e pela colaboração de cada um de vocês com meu crescimento e trabalho. Peço desculpas se esqueci de citar algum nome, mas saibam que cada um de vocês é peça fundamental em minha vida.

A todos os professores que contribuíram para minha formação profissional, especialmente aos professores do Departamento de Química Geral e Inorgânica.

À Valéria pelas conversas, conselhos e apoio ao longo desses anos.

À Lucinéia e ao Nivaldo pela disponibilidade e disposição em sempre me ajudar com os espectros de RMN.

Às minhas amigas Ana Paula, Juliana, Nathália, Nicole, Sara e Thalita por compartilharem comigo muitos momentos de alegria e alguns tristeza. Vocês são presentes que a UNESP me deu.

Aos professores Andréia Machado Leopoldino, Claudia Bincoletto Trindade, Eduardo Tonon de Almeida, Fernando Rogério Pavan, Saulo Santesso Garrido e Victor Marcelo Deflon pela contribuição com testes e análises deste trabalho.

Ao pessoal da seção de Pós-Graduação pelo empenho em auxiliar sempre que necessário.

Ao pessoal da biblioteca pela prontidão e auxílios ao longo desses anos.

Aos funcionários do Instituto de Química, cujo trabalho permite o funcionamento e sucesso dessa instituição.

À CAPES pela bolsa concedida

E, enfim, a todos que contribuíram de maneira direta ou indireta com este trabalho.

“Continuamos avançando, abrindo novas portas e fazendo coisas novas... porque somos curiosos... e é essa curiosidade que continua nos levando por novos caminhos.”

(Walt Disney)

“Para resolver um problema desse gênero, o essencial é saber raciocinar retrospectivamente. É um processo muito útil, e muito fácil, mas poucos se servem dele.”

(Sherlock Homes em um Estudo em Vermelho, de Arthur Conan Doyle)

Ciclopaladados de paládio(II) são de grande interesse, sobretudo, por suas extensas aplicações em diversas áreas da ciência. Os compostos ciclopaladados constituem uma classe de quelatos de paládio(II) com potencial uso medicinal por apresentarem atividade antitumoral comparável ou superior à da cisplatina (principal agente antineoplásico), além de atividades antimicobacteriana e antiprotozoária. Nesse contexto, o presente trabalho objetivou sintetizar catorze ciclopaladados inéditos do tipo $[Pd(X)(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que $C^2,N\text{-afox}$ = acetofenona oxima, L = tiouréia (**tu**); N -metiltiouréia (**mtu**); N,N' -dimetiltiouréia (**dmtu**); N -feniltiouréia (**ftu**); N,N' -difeniltiouréia (**dftu**); tioacetamida (**taa**) e tiobenzamida (**tbz**) e $X = Cl^-$ ou I^- . Suas estruturas foram propostas por análise elementar de C, H e N, análise térmica (termogravimétrica e diferencial); espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de 1H e ^{13}C . Estudos de difratometria de raios X de monocristal foram realizados para os compostos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, com $L = (tu), (dmtu)$ e (**taa**). A atividade citotóxica *in vitro* foi avaliada frente às linhagens MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano), HepG2 (carcinoma hepatocelular de fígado), Cal27 (carcinoma espinocelular oral), 4T1 (carcinoma mamário murino), B16F10-Nex2 (melanoma murino), A2058 (melanoma humano) e Sk-Mel-110 / Sk-Mel-05 (melanomas metastático humano) demonstrando que os compostos contendo grupos metil e fenil no ligante tiocarbonilado, tendem a ser mais citotóxicos que a cisplatina (fármaco padrão) e que a troca de cloreto por iodeto na esfera de coordenação do paládio favoreceu a atividade dos compostos. Foram realizados ensaios de ciclo celular, revelando que os complexos atuam na fase sub-G1 do ciclo e que as células morrem em sub-G1/G1 sem haver necessariamente a duplicação do DNA e ensaios de hemólise em células sanguíneas saudáveis, indicando que os cloro-complexos em geral não apresentaram ação hemolítica significativa e, além disso, a incorporação dos cloro-complexos, contendo (**tu**), (**dmtu**) e (**dftu**), em sistemas lipídicos nanoestruturados revelou que a seletividade deles frente a HepG2 aumentou três vezes em relação a cisplatina, mostrando promissora a associação desses sistemas aos compostos de paládio(II) no tratamento de câncer.

Palavras-chave: Ciclopaladados. Oximas. Atividade antitumoral. Acetofenona oxima. Ligantes sulfurados.

Cyclometallated Pd(II) compounds are of great interest, specially, for their extensive applications in various science areas. Cyclopalladated compounds consist of a class of palladium(II) chelates with potencial medicinal uses since many of them exhibit antitumor activity comparable or superior to cisplatin (main atineoplastic agent) and significant antimycobacterial and antiprotozoal activities as well. In this context, the present work aimed at to synthesize fourteen novel cyclopalladated species of the type $[\text{Pd}(\text{X})(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{X})(\text{L})]$, where $\text{C}^2, \text{N-afox}$ = acetophenoneoxime, L = thiourea (**tu**); *N*-methylthiourea (**mtu**); *N,N'*-dimethylthiourea (**dmtu**); *N*-phenylthiourea (**ftu**); *N,N'*-diphenylthiourea (**dftu**); thioacetamide (**taa**) and thiobenzamide (**tbz**) and $\text{X} = \text{Cl}^-$ or I^- . Their structures were proposed by C, H and N elemental analysis, thermal analysis (thermogravimetric and differential), infrared spectroscopy, ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy. Single-crystal X-ray diffraction studies were carried out for $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, where $\text{L} = (\text{tu})$, (**dmtu**) and (**taa**). The *in vitro* cytotoxic activity was evaluated against MRC-5 (human lung fibroblast), HepG2 (liver hepatocellular carcinoma), Cal27 (oral adenosquamous carcinoma), 4T1 (mammary carcinoma), B16F10-Nex2 (murine melanoma), A2058 (human melanoma) and Sk-Mel-110 / Sk-Mel-05 (human metastatic melanomas). The results showed that compounds with methyl and phenyl groups in the thiocarbonylated ligand tend to be more cytotoxic than cisplatin (standard drug) and the exchange of chloride by iodide in the palladium coordination sphere favored the compounds activity. Cell cycle assays were performed, revealing that the complexes act on the sub-G1 cycle phase and that the cells die in sub-G1/G1 without necessarily duplicate the DNA and hemolysis assays in healthy blood cells, indicating that chloro-complexes in general didn't show significant hemolytic action. In addition, the incorporation of the chloro-complexes bearing (**tu**), (**dmtu**) and (**dftu**) into nanostructured lipid systems revealed that their selectivity against HepG2 increased three-fold compared to cisplatin, showing that the association of these lipid systems with palladium(II) compounds may be of interest in the cancer treatment.

Keywords: Cyclopalladated. Oximes. Antitumor activity. Acetophenoneoxime. Sulfur ligands.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Formas de crescimento celular.	31
Figura 2 - Ilustração dos tumores malignos e benignos.	31
Figura 3 - Estágios de carcinogênese.	33
Figura 4 - Fases do ciclo celular.	34
Figura 5 - Taxas estimadas para incidência de casos de câncer no mundo, em 2012, para ambos os sexos. Câncer de pele não melanoma excluído.	35
Figura 6 - Distribuição dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016. Câncer de pele não melanoma excluído.	36
Figura 7 - Principais áreas de atuação da química bioinorgânica medicinal.	37
Figura 8 - Tiolatos de ouro empregados no tratamento da artrite reumatóide.	38
Figura 9 - Compostos de mercúrio empregados como antisséptico local.	39
Figura 10 - Representação da entrada da cisplatina na célula e sua ligação com o DNA.	40
Figura 11 - Esquema dos mecanismos de inibição da cisplatina.	41
Figura 12 - Complexos de platina(II) utilizados em tratamento clínico.	42
Figura 13 - Estrutura dos complexos de rutênio NAMI, NAMI-A e KP1019.	43
Figura 14 - Esquema do modo de ação do complexo KP1019.	44
Figura 15 - Compostos de ouro(III) utilizando ligantes polidentados.	45
Figura 16 - Estrutura dos complexos obtidos a partir de uma base de Schiff tridentada.	47
Figura 17 - Esquema de síntese dos complexos catiônicos do tipo $[PdX(PPh_3)(4-MeT)]X$	48
Figura 18 - Estrutura dos complexos de paládio $[Pd(phen)(tu)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ (1), $[Pd(phen)(mtu)_2]Cl_2 \cdot 3H_2O$ (2) e $[Pd(phen)(dmtu)_2]Cl_2 \cdot 3H_2O$ (3).	49
Figura 19 - Representação esquemática do processo de ciclometalação.	51
Figura 20 - Esquema de síntese dos ciclopaladados <i>cis</i> (4) e <i>trans</i> (8).	52
Figura 21 - Representação estrutural dos ciclopaladados $[Pd(S_{(-)}C^2, N-dmpa)(dppe)]Cl$ e $[Pd_2(S_{(-)}C^2, N-dmpa)_2(\mu-dppe)Cl_2]$ (7a).	53
Figura 22 - Mecanismo de ação proposto para o composto 7b em células de leucemia K562.	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 23 - Representação esquemática da síntese dos complexos [Pd ₂ (R ₍₊₎ C ² ,N-dmpa) ₂ (μ-dppf)Cl ₂] e [Pd ₂ (S ₍₋₎ C ² ,N-dmpa) ₂ (μ-dppf)Cl ₂].	55
Figura 24 - Representação geral das estruturas de uma imina e uma oxima.	56
Figura 25 - Esquema de obtenção de oximas a partir de aldeídos e cetonas.	57
Figura 26 - Estrutura de oximas em uso clínico.	58
Figura 27 - Esquema de desfosforilação da enzima acetilcolinesterase pela pralidoxima.	58
Figura 28 - Esquema de grupos funcionais que geram oximas e de grupos que podem ser obtidos a partir delas.	59
Figura 29 - Esquema para reação de Suzuki catalisada por uma amidoxima complexada ao Pd(II).	60
Figura 30 - Modos de coordenação das oximas.	60
Figura 31 - Atividade citotóxica (IC ₅₀) dos compostos [PdCl(C ² ,N-dmba)(tu)] e [PdBr(C ² ,N-dmba)(tu)] frente a LM3 e LP07.	62
Figura 32 - Esquema de síntese para os compostos [Pd(X)(C ² ,N-dmba)(tu)] e [Pd(μ-X)(C ² ,N-dmba)] ₂	63
Figura 33 - Variações introduzidas na estrutura do protótipo [PdCl(C ² ,N-dmba)(tu)].	64
Figura 34 - Reação de síntese do composto [Pd(μ-Cl)(C ² ,N-dmba)] ₂	69
Figura 35 - Reação de transciclometalação.	69
Figura 36 - Reação de clivagem entre o dímero [Pd(μ-Cl)(C ² ,N-afox)] ₂ e o ligante tiocarbonilado.	70
Figura 37 - Reação de substituição do haleto.	71
Figura 38 - Reação de clivagem entre o dímero [Pd(μ-I)(C ² ,N-afox)] ₂ e o ligante tiocarbonilado.	71
Figura 39 - Mecanismo de reação de formação de ciclopaladados através da ativação da ligação C–H aromática.	82
Figura 40 - Reação de transciclometalação em meio de ácido acético e clorofórmio.	83
Figura 41 - Reação de clivagem do precursor dimérico para obtenção dos isômeros A e B.	84

LISTA DE FIGURAS

Figura 42 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo [PdCl(C ² ,N-afox)(tu)] (1).....	87
Figura 43 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo [PdCl(C ² ,N-afox)(mtu)] (2).....	88
Figura 44 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo [PdCl(C ² ,N-afox)(dmtu)] (3).....	88
Figura 45 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo [PdCl(C ² ,N-afox)(ftu)] (4).....	89
Figura 46 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo [PdCl(C ² ,N-afox)(dftu)] (5).....	89
Figura 47 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo [PdCl(C ² ,N-afox)(taa)] (6).	90
Figura 48 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo [PdCl(C ² ,N-afox)(tbz)] (7).	91
Figura 49 - Curvas TG dos complexos [PdCl(C ² ,N-afox)(L)], [L = tu (1); mtu (2); dmtu (3); ftu (4); dftu (5); taa (6) e tbz (7)].	93
Figura 50 - Espectros de IV para a acetofenona oxima e para o precursor [Pd(μ-Cl)(C ² ,N-afox)] ₂	94
Figura 51 - Espectro no infravermelho para o ligante tiouréia (tu).	96
Figura 52 - Espectros no infravermelho para os ligantes <i>N</i> -metiltiouréia (mtu) e <i>N,N'</i> -dimetiltiouréia (dmtu).	97
Figura 53 - Espectros no infravermelho para os ligantes <i>N</i> -feniltiouréia (ftu) e <i>N,N'</i> -difeniltiouréia (dftu).	98
Figura 54 - Espectros no infravermelho para os ligantes tioacetamida (taa) e tiobenzamida (tbz).	99
Figura 55 - Espectro no infravermelho para o composto [PdCl(C ² ,N-afox)(tu)] (1).	100
Figura 56 - Híbridos de ressonância da tiouréia.	101
Figura 57 - Espectros de infravermelho para os compostos de (2) e (3) de fórmula geral [PdCl(C ² ,N-afox)(L)], com L = <i>N</i> -metiltiouréia e <i>N,N'</i> -dimetiltiouréia, respectivamente.	102
Figura 58 - Espectros de infravermelho para os compostos de (4) e (5) de fórmula geral [PdCl(C ² ,N-afox)(L)], com L = <i>N</i> -feniltiouréia e <i>N,N'</i> -difeniltiouréia, respectivamente.	103

LISTA DE FIGURAS

Figura 59 - Espectros de infravermelho para os compostos de (6) e (7) de fórmula geral $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, com L = tioacetamida e tiobenzamida, respectivamente.	104
Figura 60 - Esquema de numeração adotado para atribuição dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C para os cloro-complexos.....	106
Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (1).	107
Figura 62 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (1).	108
Figura 63 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{mtu})]$ (2).	109
Figura 64 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{dmu})]$ (3).	110
Figura 65 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{mtu})]$ (2).	111
Figura 66 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{dmu})]$ (3).	112
Figura 67 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{ftu})]$ (4).	113
Figura 68 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{dftu})]$ (5).	114
Figura 69 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{ftu})]$ (4).	115
Figura 70 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{dftu})]$ (5).	116
Figura 71 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{taa})]$ (6).	117
Figura 72 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{taa})]$ (6).	118
Figura 73 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tbz})]$ (7).	119
Figura 74 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tbz})]$ (7).	120
Figura 75 - Mapa de contorno HSQC para o composto (1).....	121

LISTA DE FIGURAS

Figura 76 - Mapa de contorno HMBC e as correlações observadas para o composto (1)	122
Figura 77 - Diagrama ORTEP para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (1)	125
Figura 78 - Diagrama ORTEP para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{dm tu})]$ (3)	126
Figura 79 - Diagrama ORTEP para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{taa})]$ (6)	126
Figura 80 - Estruturas propostas para os compostos de (1) a (7)	130
Figura 81 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (I1)	132
Figura 82 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{mtu})]$ (I2)	133
Figura 83 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{dm tu})]$ (I3)	133
Figura 84 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{ftu})]$ (I4)	134
Figura 85 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{dftu})]$ (I5)	135
Figura 86 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{taa})]$ (I6)	136
Figura 87 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tbz})]$ (I7)	136
Figura 88 - Curvas TG dos complexos $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, $[\text{L} = \text{tu}$ (I1) ; mtu (I2) ; dm tu (I3) ; ftu (I4) ; dftu (I5) ; taa (I6) e tbz (I7)].	138
Figura 89 - Espectros de IV para a acetofenona oxima e para o precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$	139
Figura 90 - Espectro no infravermelho para o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (I1)	142
Figura 91 - Espectros de infravermelho para os compostos de (I2) e (I3) de fórmula geral $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, com $\text{L} = \text{N-metil}iouréia$ e $\text{N,N'-dimetil}iouréia$, respectivamente.	143
Figura 92 - Espectros de infravermelho para os compostos de (I4) e (I5) de fórmula geral $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, com $\text{L} = \text{N-metil}iouréia$ e $\text{N,N'-dimetil}iouréia$, respectivamente.	144

LISTA DE FIGURAS

Figura 93 - Espectros de infravermelho para os compostos de (I6) e (I7) de fórmula geral $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, com L = tioacetamida e tiobenzamida, respectivamente.	145
Figura 94 - Isômeros observados para os compostos do tipo $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$	147
Figura 95 - Comparação entre os espectros de RMN de 1H para os compostos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(tu)]$ (I1) e $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(tu)]$ (1).	148
Figura 96 - Esquema de numeração adotado para atribuição dos sinais de RMN de 1H e ^{13}C para os iodo-complexos.	149
Figura 97 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(tu)]$ (I1).	149
Figura 98 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(tu)]$ (I1).	150
Figura 99 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(mtu)]$ (I2).	151
Figura 100 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(dmtu)]$ (I3).	152
Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(mtu)]$ (I2).	153
Figura 102 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(dmtu)]$ (I3).	154
Figura 103 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(ftu)]$ (I4).	155
Figura 104 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(dftu)]$ (I5).	156
Figura 105 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(ftu)]$ (I4),	157
Figura 106 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(dftu)]$ (I5).	158
Figura 107 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(taa)]$ (I6).	159
Figura 108 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(taa)]$ (I6).	160
Figura 109 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(tbz)]$ (I7).	161

LISTA DE FIGURAS

Figura 110 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tbz})]$ (I7).....	162
Figura 111 - Mapa de contorno HSQC para o composto (I1).....	163
Figura 112 - Mapa de contorno HMBC e as correlações observadas para o composto (I1).	164
Figura 113 - Representação do efeito diamagnético exercido pela ligação $\text{C}=\text{S}$ do composto (I1).	168
Figura 114 - Estruturas propostas para os isômeros majoritários nos compostos (I1) a (I7).	169
Figura 115 - Microplaca contendo os ensaios hemolíticos para os compostos de (1) a (7).	170
Figura 116 - Comparação da atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos de (1) a (7) frente às linhagens de células tumorais 4T1, B16F-Nex2, A2058, Sk-Mel-110 e Sk-Mel-05. Valores de SD omitidos.....	173
Figura 117 - Comparação da atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$ e $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$ frente à linhagem de fibroblasto MRC-5 e célula tumoral HepG2. Valores de DP omitidos.....	177
Figura 118 - Comparação da atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos não encapsulados e encapsulados frente à linhagem de fibroblasto MRC-5 e célula tumoral HepG2. Valores de DP omitidos.....	179
Figura 119 - Comparação da atividade citotóxica (IC_{50}) para os compostos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$ e $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$ frente à linhagem de célula tumoral Cal27. Valores de DP omitidos.....	182
Figura 120 - Ensaio de ciclo celular para os compostos (6) e (3).	183
Figura 121 - Ensaio de ciclo celular para os compostos (I3) e (I5).	184

LISTA DE TABELAS

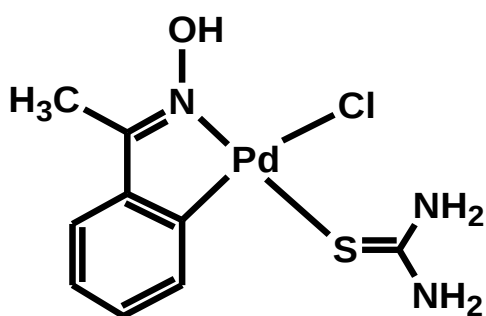
Tabela 1 - Procedência dos reagentes e solventes.....	68
Tabela 2 - Complexos sintetizados e seus respectivos ligantes tiocarbonilados. ...	72
Tabela 3 - Análise elementar para os compostos cloropaladados.	86
Tabela 4 - Dados de análise térmica para os compostos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, [L = tu (1); mtu (2); dmtu (3); ftu (4); dftu (5); taa (6) e tbz (7)].....	92
Tabela 5 - Principais absorções no infravermelho observadas nos espectros da acetofenonaóxima (afox) e do precursor $[Pd(\mu\text{-Cl})(C^2,N\text{-afox})]_2$	95
Tabela 6 - Principais absorções no infravermelho para os ligantes livres e os compostos de (1) a (7).	105
Tabela 7 - Dados obtidos por RMN para o composto (1).	123
Tabela 8 - Dados cristalográficos obtidos para os compostos (1), (3) e (6).....	124
Tabela 9 - Principais ângulos (°) observados para os compostos (1), (3) e (6).....	127
Tabela 10 - Principais comprimentos de ligação (Å) observados para os compostos (1), (3) e (6).	128
Tabela 11 - Análise elementar para os compostos iodopaladados.	131
Tabela 12 - Dados de análise térmica para os compostos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, [L = tu (I1); mtu (I2); dmtu (I3); ftu (I4); dftu (I5); taa (I6) e tbz (I7)].....	137
Tabela 13 - Principais absorções no infravermelho observadas nos espectros da acetofenonaóxima (afox) e do precursor $[Pd(\mu\text{-I})(C^2,N\text{-afox})]_2$	140
Tabela 14 - Principais absorções no infravermelho para os ligantes livres e os compostos (I1) a (I7).....	146
Tabela 15 - Dados obtidos por RMN para o composto (I1).	166
Tabela 16 - Dados obtidos por RMN para o composto (1) e para o isômero minoritário de (I1).....	167
Tabela 17 - Porcentagem de hemólise em função da absorbância a 540 nm para diferentes concentrações de (1) a (7).	171
Tabela 18 - Atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos (1) a (7) frente às linhagens tumorais 4T1, B16F10-Nex2, A2058, Sk-Mel-110 e Sk-Mel-05.	173
Tabela 19 - Atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos (1) a (7) frente à linhagem de fibroblasto MRC-5 e célula tumoral HepG2.....	175

LISTA DE TABELAS

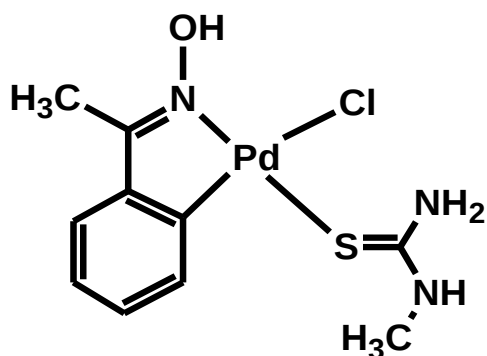
Tabela 20 - Atividade citotóxica (IC ₅₀) dos compostos (I1) a (I7) frente à linhagem de fibroblasto MRC-5 e célula tumoral HepG2.....	176
Tabela 21 - Atividade citotóxica (IC ₅₀) dos compostos não encapsulados e encapsulados frente à linhagem de fibroblasto MRC-5 e célula tumoral HepG2.	178
Tabela 22 - Atividade citotóxica (IC ₅₀) dos compostos de (1) a (7) frente à linhagem de célula tumoral Cal27.	180
Tabela 23 - Atividade citotóxica (IC ₅₀) dos compostos (I1) a (I7) frente à linhagem de célula tumoral Cal27.	181

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

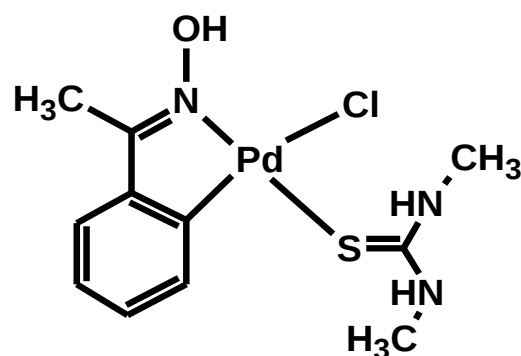
OMS	Organização Mundial da Saúde	HEPES	Tampão orgânico usado em meios de cultura celular
4-MeT	4-metil-3-tiosemicarbazida	NAC	N-acetilcisteína
CCCP	Cianeto de carbonil-3-clorofenilhidrazona	PBS	Tampão fosfato salino
DMSO	Dimetilsulfóxido	RNase	Enzima ribonuclease
dppe	1,2-etanobis(difenilfosfina)	RPMI-1640	Meio de cultura Roswell Park Memorial Institute
dppf	1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno	SFB	Soro fetal bovino
Im	Imidazol	4C11-	Melanoma não metastático
KI	Iodeto de potássio	4T1	Carcinoma mamário murino
phen	1,10-fenantrolina	A2058	Melanoma humano
PI	Iodeto de propídeo	B16F10-Nex2	Melanoma murino
PPh ₃	Trifenilfosfina	Cal27	Carcinoma espinocelular oral
TrxR	Enzima tioredoxina redutase	H ₃₇ Rv	Linhagem de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	Anel ciclometalado	HEK293	Célula embriônica renal
afox	Acetofenona oxima	HepG2	Carcinoma hepatocelular de fígado
C ² ,N-afox	Anel ciclometalado formado a partir da afox	K562	Células de leucemia humana
dmmba	N,N-dimetilbenzilamina	KB	Carcinoma oral humano
C ² ,N-dmmba	Anel ciclometalado formado a partir do dmmba	LM3	Adenocarcinoma mamário murino
dmpa	N,N-dimetil-1-feniletilamina	LMC	Leucemia mielóide crônica
C ² ,N-dmpa	Anel ciclometalado formado a partir do dmpa	LP07	Adenocarcinoma de pulmão murino
dppe	1,2-etanobis(difenilfosfina)	MCF7	Câncer de mama humano sensível a cisplatina
dftu	N,N'-difeniltiouréia	MCF7-R	Câncer de mama humano resistente a cisplatina
dmtu	N,N'-dimetiltiouréia	MRC-5	Fibroblasto de pulmão humano
ftu	N-feniltiouréia	Sk-Mel-05	Melanoma metastático humano
mtu	N-metiltiouréia	Sk-Mel-110	Melanoma metastático humano
taa	Tioacetamida	Tm5	Melanoma metastático
tbz	Tiobenzamida	TG	Análise termogravimétrica
tu	Tiouréia	DTA	Análise térmica diferencial
ATP	Adenosina trifosfato	IV	Espectroscopia no infravermelho
BAX	Proteínas pró apoptóticas	RMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear
DMEM	Meio de cultura Dulbecco's Modified Eagle Medium		
DNA	Ácido desoxirribonucléico		
DTT	Ditiotreitol		
GSH	Glutathiona		



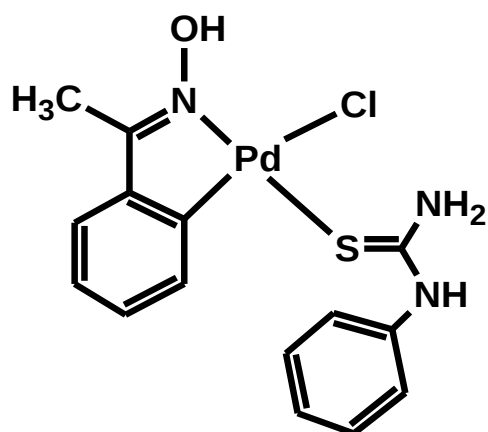
[PdCl(C²,N-afox)(tu)] (1)



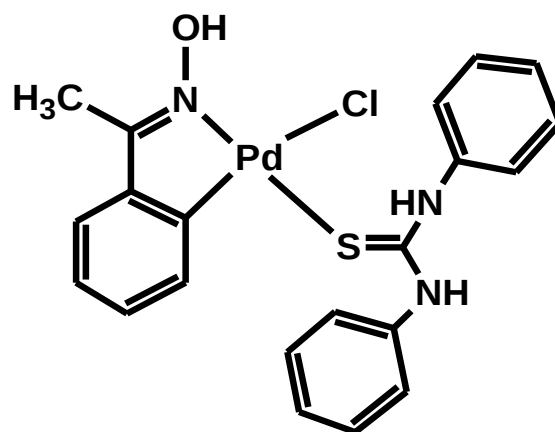
[PdCl(C²,N-afox)(mtu)] (2)



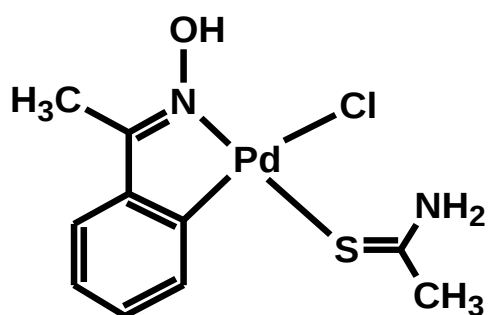
[PdCl(C²,N-afox)(dmtu)] (3)



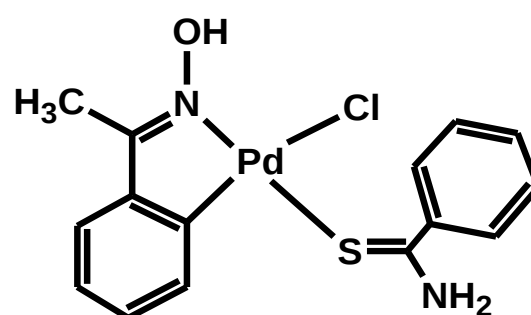
[PdCl(C²,N-afox)(ftu)] (4)



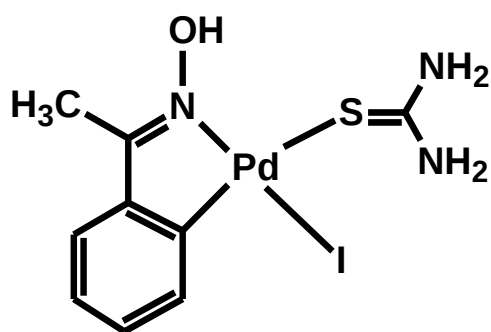
[PdCl(C²,N-afox)(dftu)] (5)



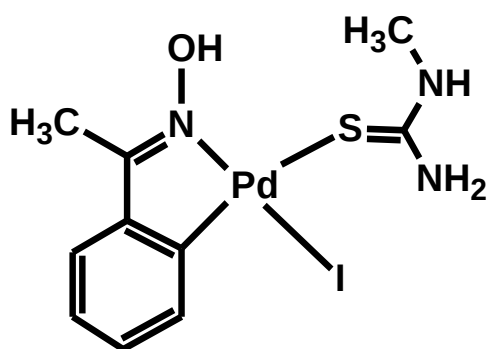
[PdCl(C²,N-afox)(taa)] (6)



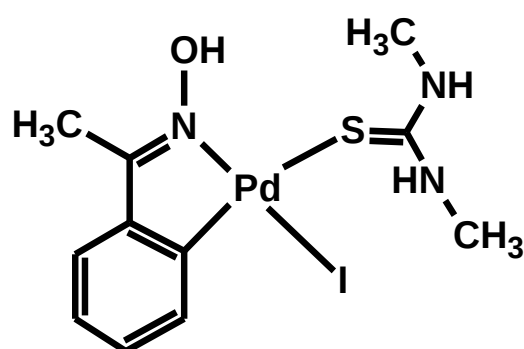
[PdCl(C²,N-afox)(tbz)] (7)



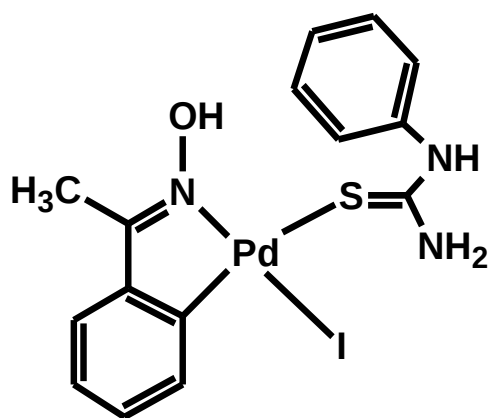
[PdI(C²,N-afox)(tu)] (I1)



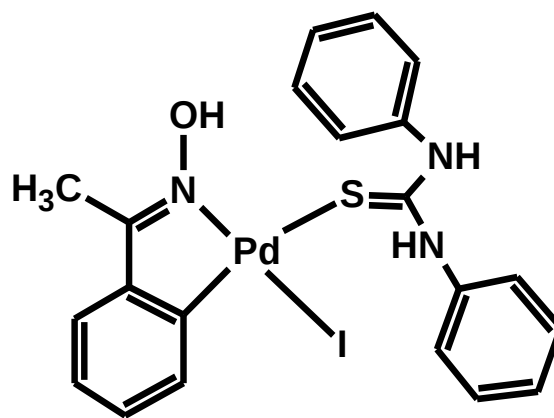
[PdI(C²,N-afox)(mtu)] (I2)



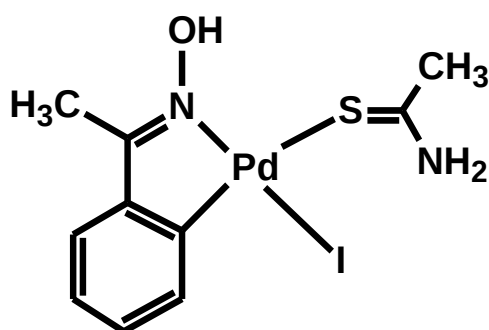
[PdI(C²,N-afox)(dmtu)] (I3)



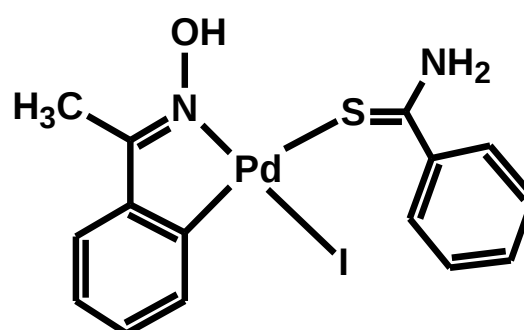
[PdI(C²,N-afox)(ftu)] (I4)



[PdI(C²,N-afox)(dftu)] (I5)



[PdI(C²,N-afox)(taa)] (I6)



[PdI(C²,N-afox)(tbz)] (I7)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	29
1.1	ASPECTOS EM TORNO DO CÂNCER.....	30
1.2	QUÍMICA BIOINORGÂNICA MEDICINAL	37
1.3	COMPLEXOS METÁLICOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER.....	42
1.4	COMPLEXOS DE PALÁDIO(II) COMO AGENTES ANTITUMORAIS	46
1.5	CICLOPALADADOS COMO AGENTES ANTITUMORAIS	51
1.6	CONSIDERAÇÕES SOBRE OXIMAS	56
1.7	CICLOPALADADOS CONTENDO OXIMAS	61
2	OBJETIVOS	65
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	66
3	METODOLOGIA.....	67
3.1	REAGENTES E SOLVENTES.....	68
3.2	SÍNTESE DO PRECURSOR DIMÉRICO $[Pd(\mu-Cl)(C^2,N-AFOX)]_2$	69
3.3	SÍNTESE DOS COMPOSTOS CLOROPALADADOS	70
3.4	SÍNTESE DOS COMPOSTOS IODOPALADADOS	71
3.5	COMPOSTOS CICLOPALADADOS SINTETIZADOS.....	72
3.6	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS ORTOPALADADOS	72
3.6.1	<i>Análise Elementar de C, H e N</i>	<i>73</i>
3.6.2	<i>Análise Térmica (TG e DTA).....</i>	<i>73</i>
3.6.3	<i>Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV)</i>	<i>73</i>
3.6.4	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....</i>	<i>73</i>
3.7	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X POR MONOCRISTAL	74
3.8	ENSAIOS BIOLÓGICOS	74
3.8.1	<i>Ensaio Hemolítico</i>	<i>74</i>
3.8.2	<i>Ensaio de Citotoxicidade frente à 4T1 e Melanomas</i>	<i>75</i>
3.8.3	<i>Ensaio de Citotoxicidade frente à HepG2 e MRC-5</i>	<i>77</i>
3.8.4	<i>Sistemas Lipídicos Nanoestruturados Aplicado na Avaliação da Citotoxicidade frente à HepG2 e MRC-5.....</i>	<i>78</i>
3.8.5	<i>Ensaio de Citotoxicidade frente à Cal27</i>	<i>79</i>
3.8.6	<i>Análise do Ciclo Celular por Citometria de Fluxo</i>	<i>80</i>

4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	81
4.1	CICLOPALADADOS DO TIPO $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$	85
4.1.1	<i>Análise Elementar de C, H e N</i>	86
4.1.2	<i>Análise Térmica.....</i>	86
4.1.3	<i>Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)</i>	94
4.1.4	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....</i>	106
4.1.5	<i>Difratometria de raios X por Monocristal</i>	124
4.1.6	<i>Proposta Estrutural.....</i>	129
4.2	CICLOPALADADOS DO TIPO $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$	131
4.2.1	<i>Análise Elementar de C, H e N</i>	131
4.2.2	<i>Análise Térmica.....</i>	132
4.2.3	<i>Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)</i>	139
4.2.4	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....</i>	147
4.2.5	<i>Proposta Estrutural.....</i>	166
4.3	ENSAIOS BIOLÓGICOS	170
4.3.1	<i>Ensaio Hemolíticos</i>	170
4.3.2	<i>Ensaio de Citotoxicidade frente à 4T1 e Melanomas</i>	172
4.3.3	<i>Ensaio de Citotoxicidade frente à HepG2 e MRC-5</i>	174
4.3.4	<i>Sistemas Lipídicos Nanoestruturados Aplicado na Avaliação da Citotoxicidade frente à HepG2 e MRC-5.....</i>	178
4.3.5	<i>Ensaio de Citotoxicidade frente à Cal27</i>	180
4.3.6	<i>Análise do Ciclo Celular por Citometria de Fluxo</i>	183
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	185
	REFERÊNCIAS	189

APÊNDICES202

APÊNDICE A - Mapas de contorno HSQC para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7), respectivamente.....203

APÊNDICE B - Mapas de contorno HMBC para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7), respectivamente.....206

APÊNDICE C - Tabelas resumindo os dados obtidos por RMN para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7), respectivamente.209

APÊNDICE D - Mapas de contorno HSQC para os complexos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = N-metiltiouréia (12); N,N'-dimetiltiouréia (13); N-feniltiouréia (14); N,N'-difeniltiouréia (15); tioacetamida (16) e tiobenzamida (17), respectivamente.212

APÊNDICE E - Mapas de contorno HMBC para os complexos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = N-metiltiouréia (12); N,N'-dimetiltiouréia (13); N-feniltiouréia (14); N,N'-difeniltiouréia (15); tioacetamida (16) e tiobenzamida (17), respectivamente215

APÊNDICE F - Tabelas resumindo os dados obtidos por RMN para os complexos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = N-metiltiouréia (12); N,N'-dimetiltiouréia (13); N-feniltiouréia (14); N,N'-difeniltiouréia (15); tioacetamida (16) e tiobenzamida (17), respectivamente218

APÊNDICE G - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-Afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral 4T1 (Carcinoma Mamário Murino).....221

APÊNDICE H - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral B16F10-Nex2 (melanoma murino).222

APÊNDICE I - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral A2058 (melanoma humano).....223

SUMÁRIO

APÊNDICE J - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral Sk-Mel-110 (melanoma metastático humano).	224
APÊNDICE K - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral Sk-Mel-05 (melanoma metastático humano).	225
APÊNDICE L - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano).	226
APÊNDICE M - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral HepG2 (carcinoma hepatocelular de fígado).	227
APÊNDICE N - Viabilidade celular para os complexos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (11); N-metiltiouréia (12); N,N'-dimetiltiouréia (13); N-feniltiouréia (14); N,N'-difeniltiouréia (15); tioacetamida (16) e tiobenzamida (17) frente à linhagem MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano).	228
APÊNDICE O - Viabilidade celular para os complexos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (11); N-metiltiouréia (12); N,N'-dimetiltiouréia (13); N-feniltiouréia (14); N,N'-difeniltiouréia (15); tioacetamida (16) e tiobenzamida (17) frente à linhagem tumoral HepG2 (carcinoma hepatocelular de fígado).	229
APÊNDICE P - Viabilidade celular para os complexos encapsulados $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N,N'-dimetiltiouréia (3) e N,N'-difeniltiouréia (5) frente às linhagens MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano) e HepG2 (carcinoma hepatocelular de fígado).	230
APÊNDICE Q - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral Cal27 (carcinoma espinocelular oral).	231
APÊNDICE R - Viabilidade celular para os complexos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (11); N-metiltiouréia (12); N,N'-dimetiltiouréia (13); N-feniltiouréia (14); N,N'-difeniltiouréia (15); tioacetamida (16) e tiobenzamida (17) frente à linhagem tumoral Cal27 (carcinoma espinocelular oral).	232

1 INTRODUÇÃO



Uma doença antiga e de causas desconhecidas chegou a ser tratada durante séculos clandestinamente. Seu relato mais antigo data de 2625 anos a.C. quando Imhotep, considerado um grande médico egípcio, expôs suas percepções a respeito de diferentes enfermidades, como a “massa saliente no peito”, densa e que se espalhava sorrateiramente sob a pele, cuja terapia era inexistente (GARÓFOLO et. al., 2004; MUKHERJEE, 2010; PANATO et. al., 2007).

Por volta de 440 a.C, Heródoto, grande historiador grego, relata o caso de Atossa, rainha da Pérsia em 500 a.C., que no meio do seu reinado descobriu um caroço que sangrava em seu peito, e envergonhada para buscar ajuda enfaixou as mamas para escondê-las, até o dia em que não suportando mais a dor pediu para que um escravo as arrancasse com uma faca (MUKHERJEE, 2010).

Hipócrates, por volta de 380 a.C, denomina a doença de *Karkinos*, do grego “caranguejo”, por apresentar estranhos vasos sanguíneos inchados que o fez lembrar um caranguejo enterrado na areia. Posteriormente, a mesma doença foi denominada por *Onkos*, do grego “volume” (MUKHERJEE, 2010).

Com o tempo ela cresceu se desenvolveu e em vastas proporções transfigurou-se de modo letal. Atualmente, conhecida por câncer tornou-se objeto de estudo de diversas áreas da ciência, visto que é uma das principais causas de mortalidade ao redor do mundo (CASTIONE; GARCIA; SOUSA, 2010; MUKHERJEE, 2010).

1.1 ASPECTOS EM TORNO DO CÂNCER

Câncer é o nome dado ao conjunto de mais de cem doenças que apresentam um crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgão de diferentes regiões do corpo. Ele está associado aos vários tipos de células do organismo e é diferenciado de acordo com sua velocidade de crescimento ou sua capacidade de invadir, tecidos e órgãos vizinhos ou distantes (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2012).

Sua forma de crescimento pode ou não ser controlada, como mostra a Figura 1.

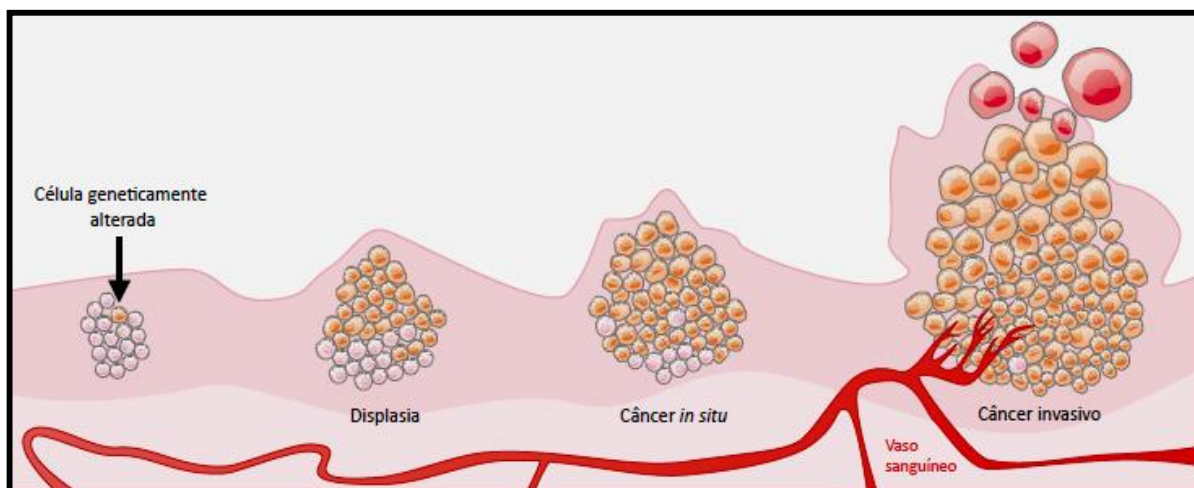


Figura 1 - Formas de crescimento celular.
Fonte: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2012.

Quando controlado (displasia, hiperplasia ou metaplasia), o crescimento se caracteriza por um aumento localizado e limitado, onde as células sofrem pequenas alterações em suas funções devido à ação de diferentes estímulos, que quando são cessados tem seu efeito revertido. Já, quando o crescimento celular ocorre de modo não controlado, as células modificadas continuam crescendo de modo autônomo (câncer *in situ* e câncer invasivo), denominado de tumores (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2012).

Os tumores podem ser definidos por malignos ou benignos, como ilustrado na Figura 2.

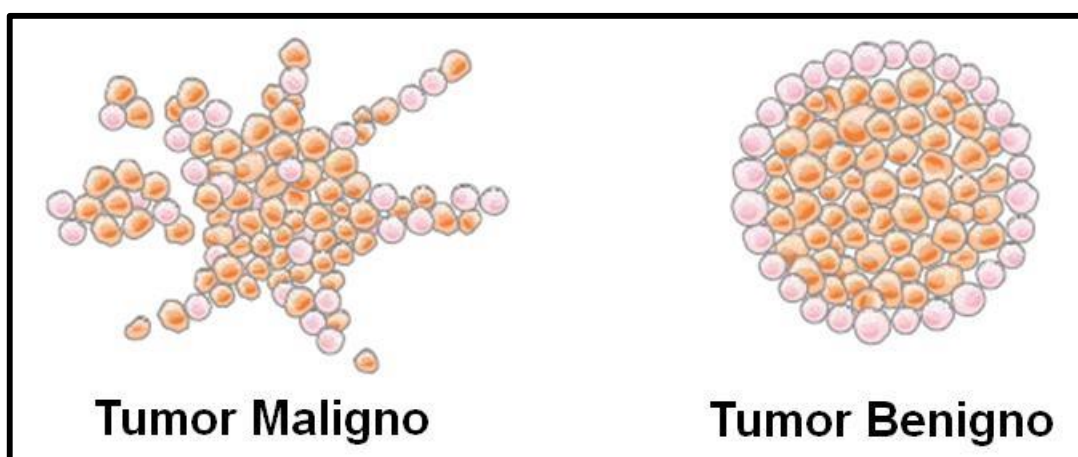


Figura 2 - Ilustração dos tumores malignos e benignos.
Fonte: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2012.

As células cancerosas podem se multiplicar rapidamente de forma agressiva e incontrolável formando tumores malignos que são capazes de invadir tecidos vizinhos (metástase), ou podem se multiplicar vagarosamente, com limites bem definidos levando a formação de tumores benignos. Esse processo de formação é conhecido por carcinogênese ou oncogênese e, normalmente, ocorre ao longo de alguns anos (MOLLOY; VAN'T VEER, 2008; OLIVEIRA et. al., 2007).

A carcinogênese é dividida em três estágios: iniciação, promoção e progressão (Figura 3).

No estágio de iniciação as células sofrem alterações em seu DNA devido à ação de agentes cancerígenos (químicos, físicos ou biológicos). No estágio de promoção (expansão seletiva) as células mutadas sofrem ação contínua de onco promotores, tornando-se malignas gradativamente. No entanto, caso o contato com os agentes onco promotores não seja contínuo o processo pode ser interrompido nesse estágio. No terceiro, e último estágio, as células mutadas se multiplicam descontroladamente e de forma irreversível, é nesse estágio que elas se desenvolvem com maior agressividade e alto potencial de invasão e disseminação (BELTRÃO-BRAGA; TEIXEIRA; CHAMMAS, 2004; HU; POLYAK, 2008; EQUIPE ONCOGUIA, 2014).

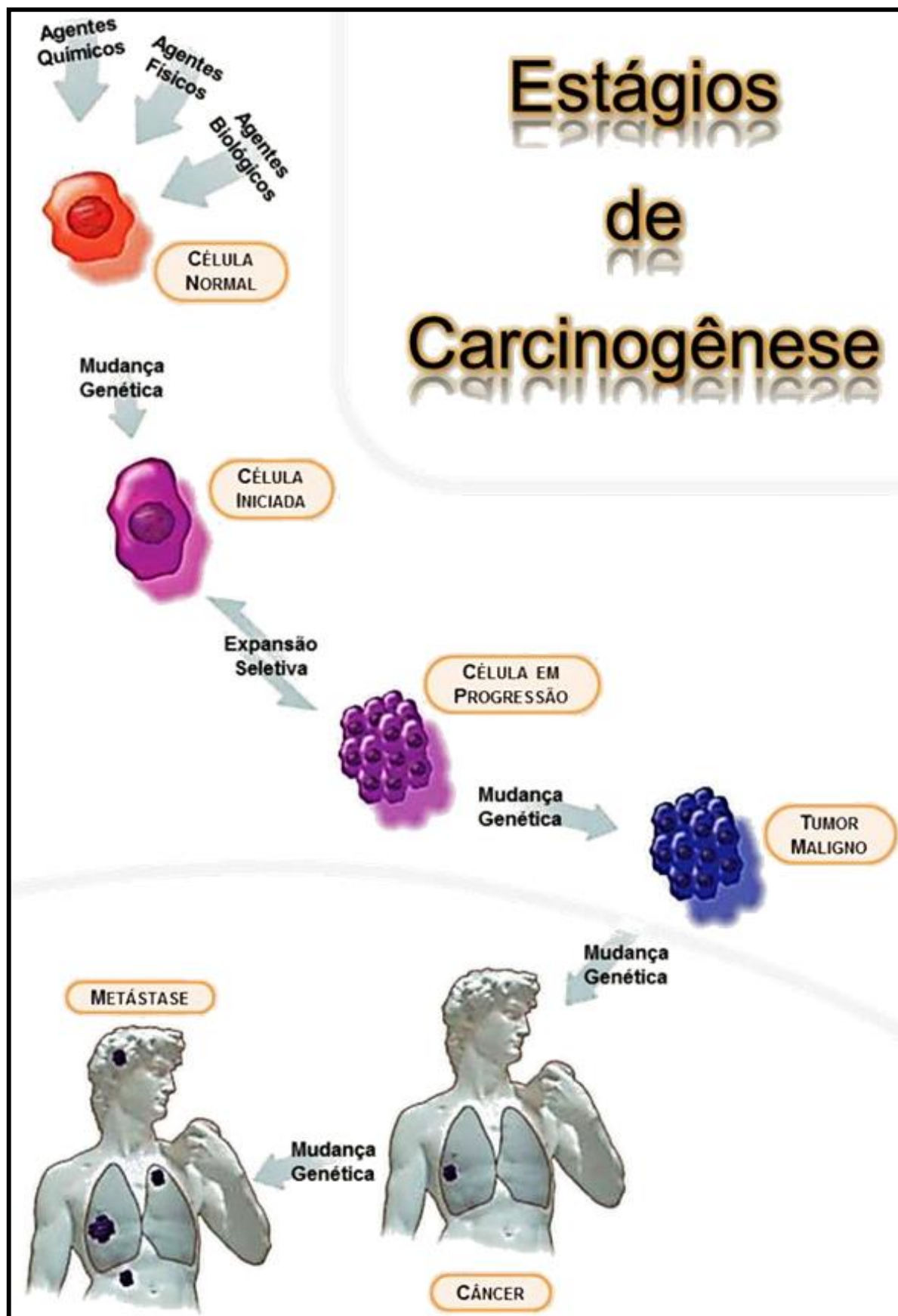


Figura 3 - Estágios de carcinogênese.

Fonte: Adaptado de INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2006.

Quase todos os tipos de câncer são causados por alguma alteração genética relacionada, especialmente, com a exposição a fatores ambientais, sendo as mudanças geradas no meio ambiente, nos hábitos, no estilo de vida dos indivíduos, entre outros, preponderantes no perfil epidemiológico da população (ELENBAAS; WEINBERG, 2001; FERRAZ; STELUTI; MARCHIONE, 2010; PARK; BISSELL; BARCELLOS-HOFF, 2000; SGARBI; CARMO; ROSA, 2007; TLSTY; HEIN, 2001).

Essas alterações no DNA, geralmente, ocorrem na expressão de genes envolvidos no controle positivo e negativo do ciclo celular, caracterizado pelos processos de duplicação do DNA e divisão nuclear para formação de uma nova célula, como representado na Figura 4

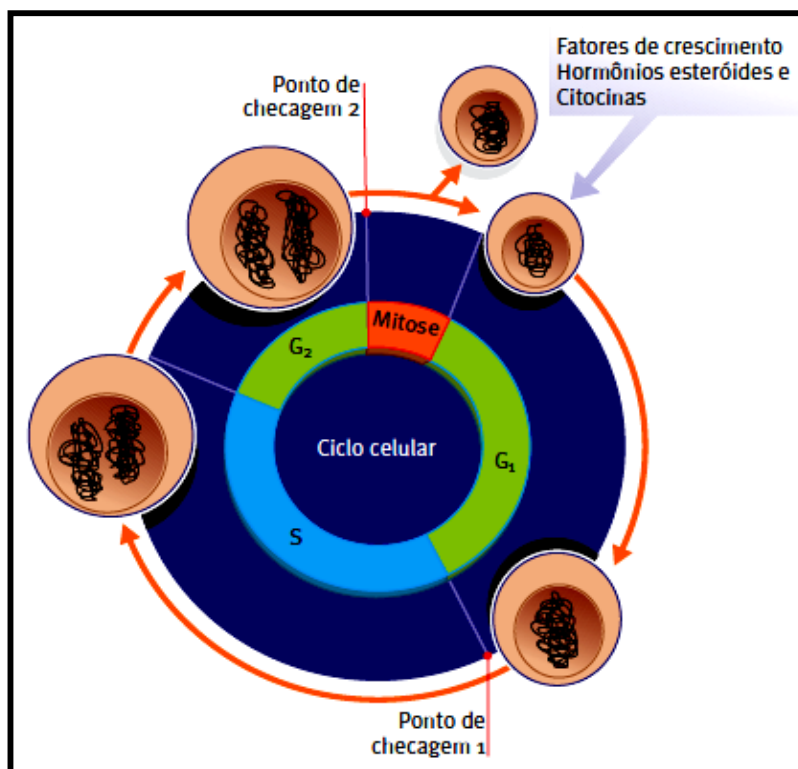


Figura 4 - Fases do ciclo celular.

Fonte: BELIZÁRIO, 2002.

Nele, a célula em repouso (fase G₀) ao receber estímulos de fatores de crescimento dá início a uma sequência de eventos sucessivos que compõe as fases do ciclo (G₁, S, G₂ e mitose). Durante essas fases as células são diagnosticadas com o intuito de dar continuidade ao ciclo ou interrompe-lo, por meio de apoptose. Consequentemente, qualquer mutação, promovida por onco fatores, nos genes

responsáveis por esses mecanismos de controle levariam a uma proliferação contínua das células (BELIZÁRIO, 2002; HANAHAN; WEINBERG, 2000).

Nas últimas décadas, mudanças nas taxas de mortalidade em conjunto com outras transformações socio econômicas refletiram na mudança do perfil epidemiológico da doença, de modo que o câncer tem se tornado um dos principais problemas de saúde pública mundial (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012a).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2012, houve 14,1 milhões de novos casos câncer, 8,2 milhões de mortes e 32,6 milhões de pessoas vivendo com a doença no mundo, sendo que mais de cinquenta por cento dos casos incidiram em regiões em desenvolvimento (FERLAY et. al., 2015; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012a). A Figura 5 mostra as taxas estimadas para incidência de casos de câncer no mundo.

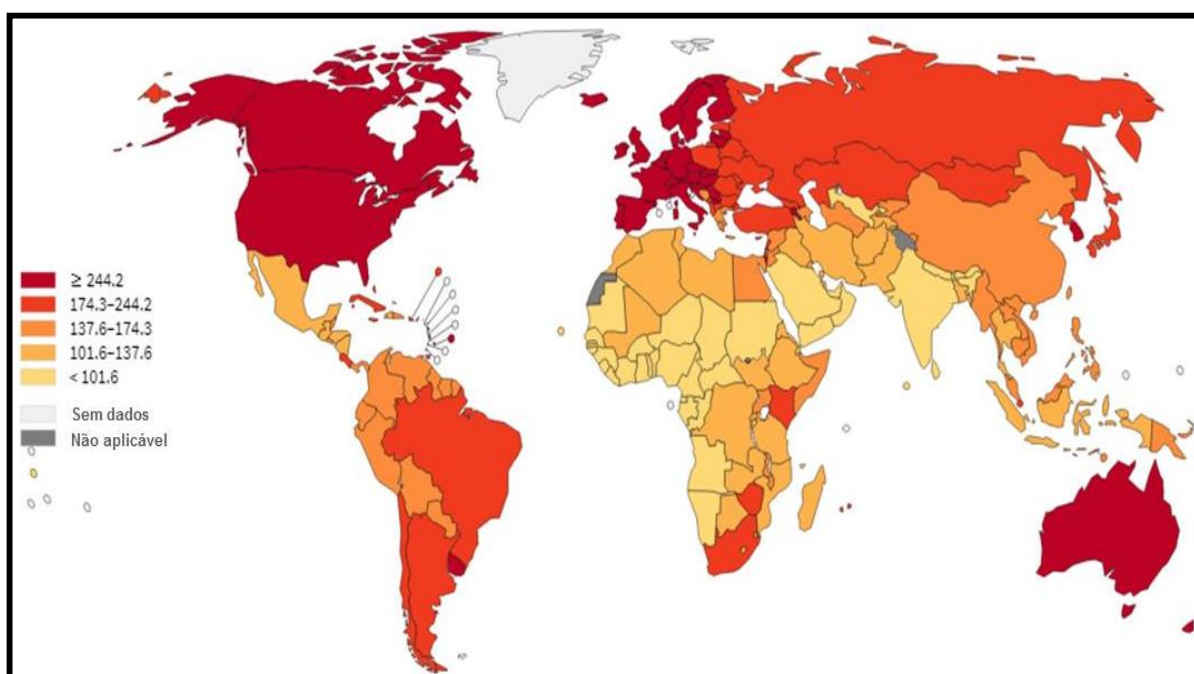


Figura 5 - Taxas estimadas para incidência de casos de câncer no mundo, em 2012, para ambos os sexos. Câncer de pele não melanoma excluído.

Fonte: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012b.

A Organização Mundial da Saúde, também, estima que nas próximas décadas haja um aumento de 70% nos números de novos casos de câncer no mundo, sendo que até 2035 espera-se 24 milhões de novos casos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016).

No Brasil, as estimativas para os anos de 2016 e 2017 apontam que ocorrerão cerca de 420 mil novos casos de câncer, sendo os cânceres de próstata em homens e mama em mulheres os mais frequentes (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

A Figura 6 apresenta a distribuição dos dez tipos de câncer, exceto de pele não melanoma, mais incidentes no Brasil em 2016, dentre os quais os mais frequentes para os homens serão o de próstata (28,6%) e o de pulmão (8,1%), enquanto que para as mulheres o de mama (28,1%) e o de intestino (8,6%).

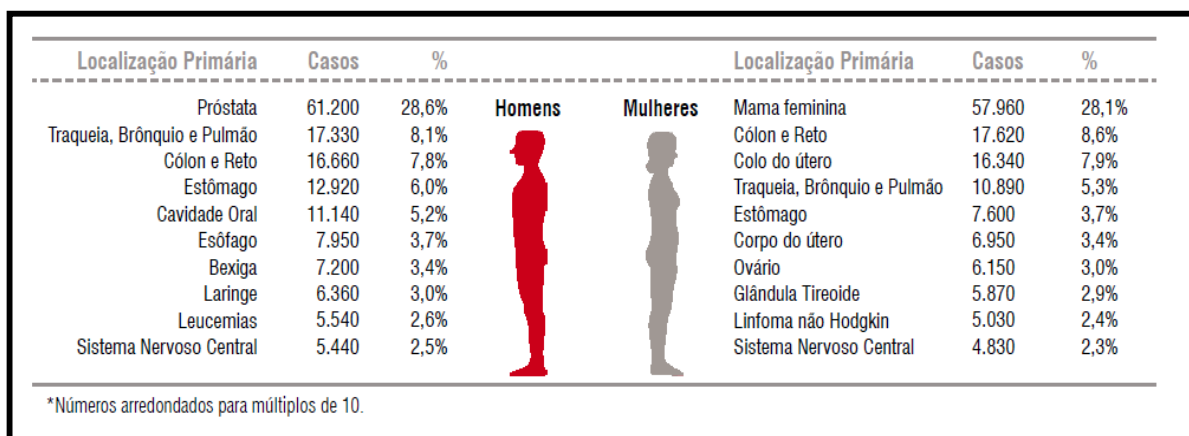


Figura 6 - Distribuição dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016. Câncer de pele não melanoma excluído.

Fonte: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015.

Dessa forma, o desenvolvimento de terapias mais eficazes e capazes de distinguir células malignas de células normais tornou-se imprescindível. Atualmente, os tratamentos contra o câncer abrangem cirurgias, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e imunoterapia, sendo que a combinação dessas técnicas permite uma maior eficiência do tratamento. Contudo, nas últimas décadas os maiores avanços foram observados na área de quimioterapia, onde os complexos metálicos têm desempenhado importantes papéis na medicina moderna (DREWRY; GUNNING, 2011; FONTES; CÉSAR; BERALDO, 2005).

1.2 QUÍMICA BIOINORGÂNICA MEDICINAL

A química bioinorgânica medicinal estuda as funções de íons inorgânicos e seus complexos em sistemas biológicos, buscando correlacionar as características estruturais e eletrônicas desses elementos com os processos observados nesses sistemas. Nela os complexos representam um novo horizonte no qual as características dos íons metálicos podem ser exploradas para o desenvolvimento de novos compostos, como esquematizado na Figura 7 (AHMAD et. al., 2006; BRUIJNINCX; SADLER, 2008).

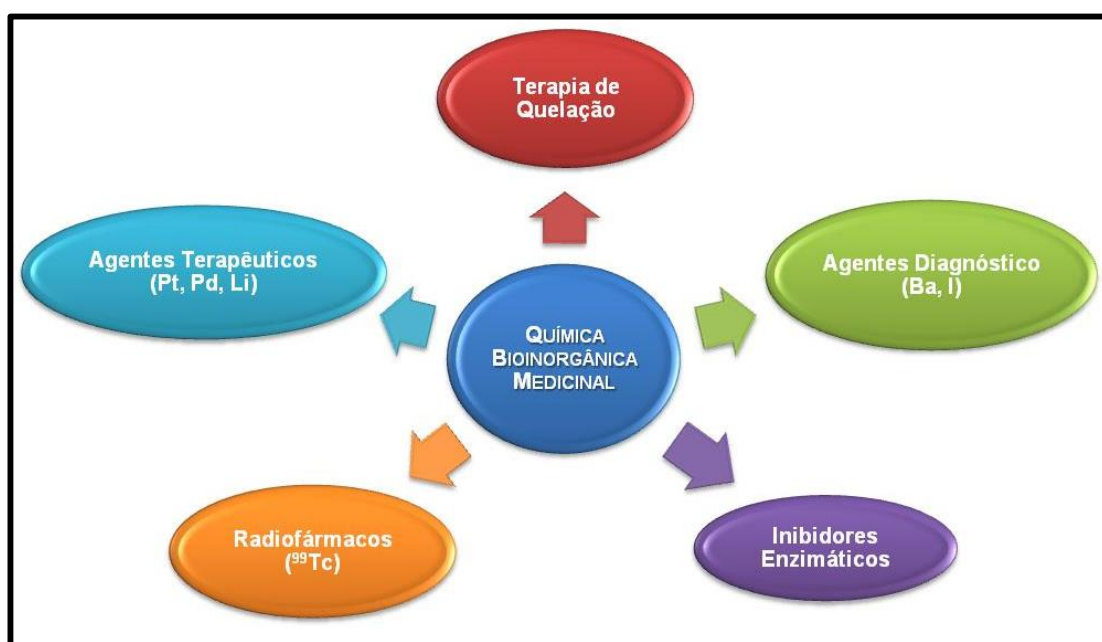


Figura 7 - Principais áreas de atuação da química bioinorgânica medicinal.

Fonte: Autor.

O papel dos metais em sistemas biológicos se caracteriza por sua grande facilidade em trocar elétrons, formando íons metálicos capazes de interagir com as mais diversas biomoléculas. Embora, a compreensão do mecanismo de ação dos metais seja relativamente recente, o uso deles na medicina data aproximadamente a 5000 anos (BERALDO, 2005; MONTANARI, 2000).

Os egípcios há 3000 anos a.C utilizavam o cobre para esterilizar as águas e fármacos a base de ferro datam há cerca de 1500 anos a.C mesmo período em que descobriam os efeitos cicatrizantes do zinco. Na China e Arábia há 3500 anos a.C o ouro era empregado como elixir da vida, em função da crença de que sua

preciosidade teria a capacidade de curar inúmeras doenças (BENITE; MACHADO; BARREIRO, 2007).

Entretanto, apenas no século XIX, Robert Kock demonstrou os efeitos citotóxicos que o sal de ouro $K[Au(CN)_2]$ apresentava contra os bacilos da tuberculose, sendo utilizado até 1930 no seu tratamento. Posteriormente os sais de ouro foram ampliados para o tratamento de lúpus e da artrite reumatóide, e atualmente, apesar de alguns efeitos colaterais, tiolatos de ouro, como aurotiomalato, aurotiopropanol sulfonato e a aurofina (Figura 8) continuam sendo empregados no tratamento da artrite reumatóide (VILELA-RIBEIRO; BENITE; SOARES, 2011).

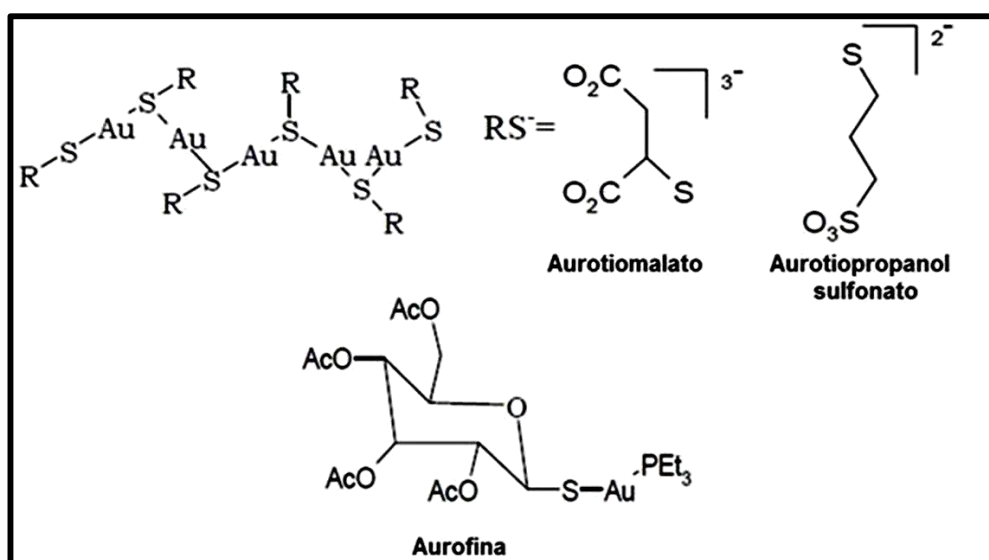


Figura 8 - Tiolatos de ouro empregados no tratamento da artrite reumatóide.

Fonte: Adaptado de BENITE; MACHADO; BARREIRO, 2007.

Em 400 anos a.C, Hipócrates empregava sais de mercúrio no tratamento de doenças, enquanto que no século XVI Paracelsus desenvolvia medicamentos a base de antimônio, arsênio e magnésio. Foi nesse mesmo período que sais de mercúrio foram usados para tratamento de sífilis. Durante o Renascimento cloreto de mercúrio foi utilizado como diurético e compostos de mercúrio como mercurocromo e mertiolato (Figura 9) como antisséptico local até o final do século XX (COLOTTI et. al., 2013; VILELA-RIBEIRO; BENITE; SOARES, 2011).

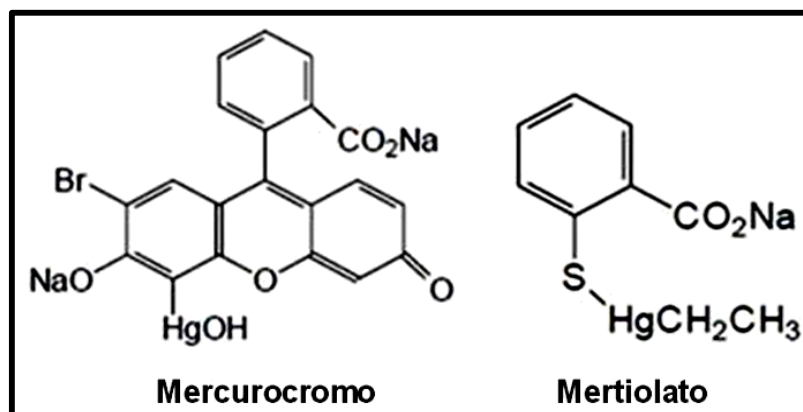


Figura 9 - Compostos de mercúrio empregados como antisséptico local.

Fonte: Adaptado de BENITE; MACHADO; BARREIRO, 2007.

Ao longo das últimas décadas, o interesse pela aplicação de íons metálicos e seus complexos em sistemas biológicos fez com que houvesse um crescente número de pesquisas voltadas para preparação de moléculas terapêuticas utilizadas em diversos diagnósticos e tratamentos (SCHWIETERT; MCCUE, 1999)

A geometria, os vários números de coordenação e as propriedades cinéticas e intrínsecas que os íons metálicos apresentam vêm sendo explorado no projeto de novos fármacos. Dentre os íons metálicos, os de transição têm como característica a tendência de formar complexos semelhantes aos que são observados em muitos sistemas biológicos, de tal modo que a configuração de fármacos baseados nesses íons apresenta uma potencial vantagem em relação aos baseados em compostos puramente orgânicos. Dessa forma, o estudo das relações entre as estruturas e atividades dos complexos metálicos torna-se fundamental para seu avanço dentro da medicina (BRUIJNINCX; SANDLER, 2008; COLOTTI et. al., 2013; COHEN, 2007; CASTILLO-BLUM; BARBA-BEHRENS, 2000; VAN RIJT; SADLER, 2009).

A aplicação de compostos de coordenação na medicina teve seu início com o trabalho desenvolvido por Alfred Werner na investigação de compostos de cobalto, cloro e amônia, assim como a descoberta das propriedades antitumorais da cisplatina, *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂].

A cisplatina foi sintetizada pela primeira vez em 1844 por Michel Peyrone. Pouco mais de um século depois Rosenberg descreveu sua atividade inibitória no crescimento da *Escherichia coli.*, e somente nos anos de 1970 que sua atividade antitumoral foi estabelecida (DESOIZE; MADOULET, 2002; PASETTO et. al., 2006).

Utilizada há mais de trinta e cinco anos no tratamento quimioterápico do câncer o mecanismo de ação da cisplatina ainda não é totalmente elucidado. Acredita-se

que o complexo entra na célula, principalmente, por difusão passiva, no entanto, estudos mais recentes apontam que a difusão ativa promovida pelos transportadores de cobre e transportadores catiônicos presentes na membrana celular colaboram nesse processo (NEVES; VARGAS, 2011; PASETTO et. al., 2006).

Uma vez dentro da célula, a cisplatina sofre sucessivas hidrólises, decorrentes da baixa concentração de íons cloreto no interior da célula quando comparado ao meio extracelular, gerando espécies aquo/hidroxo que reagem mais rapidamente com os alvos farmacológicos. Sua citotoxicidade correlaciona-se, pelo menos em parte, com a formação de um aduto com o DNA, causando em sua estrutura helicoidal uma distorção que interfere nos seus mecanismos de transcrição e duplicação. A Figura 10 esquematiza esses processos (PASETTO et. al., 2006).

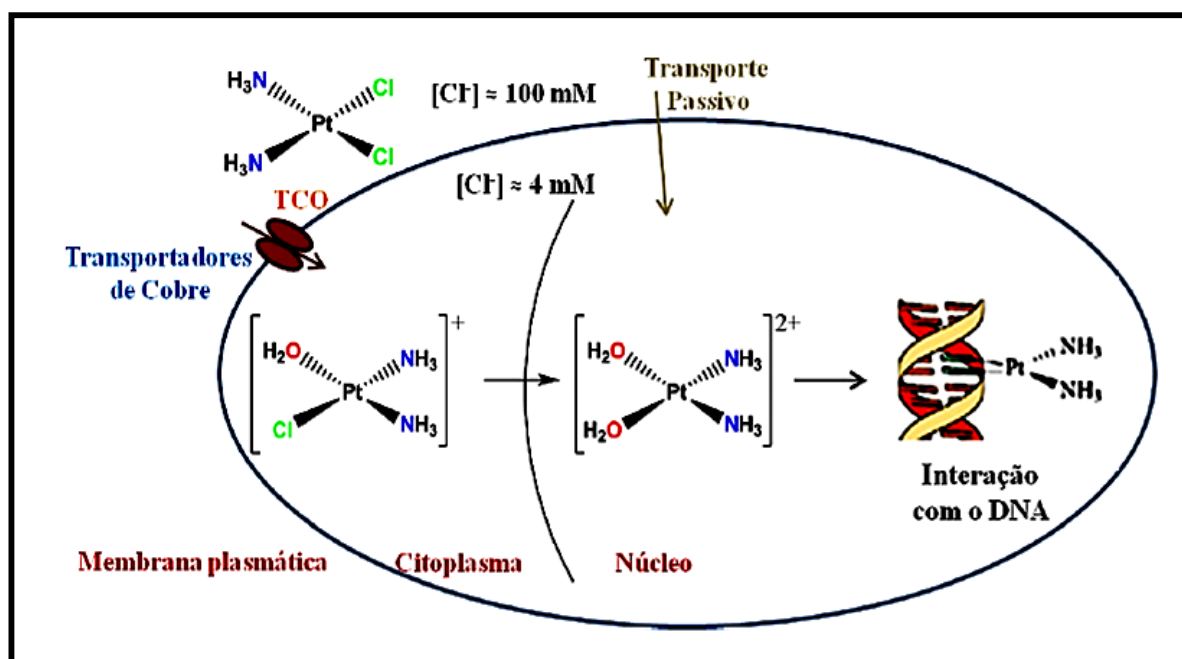


Figura 10 - Representação da entrada da cisplatina na célula e sua ligação com o DNA.

Fonte: NEVES; VARGAS, 2011.

Contudo, antes mesmo da formação do aduto com o DNA, a cisplatina pode se coordenar a diferentes biomoléculas presentes no meio celular, principalmente com aquelas contendo átomos de enxofre por apresentarem alta afinidade com metal. Essa afinidade pode ser descrita pelo princípio de dureza e maciez de ácidos e bases de Pearson, em que a platina como um ácido macio tenderá a reagir com uma base macia, como o enxofre (WANG; GUO, 2007).

Sendo assim, essa coordenação pode prejudicar a sua atividade citotóxica, uma vez que algumas biomoléculas como glutatona, cisteína, albumina e metionina tem a capacidade de se ligar a cisplatina promovendo sua desativação (Figura 11), assim como outras biomoléculas que podem promover o reparo dos adutos cisplatina-DNA, inativando, também, a sua ação, o que ao longo do processo pode levar a formação de resistência da célula ao fármaco (PASETTO et. al., 2006).

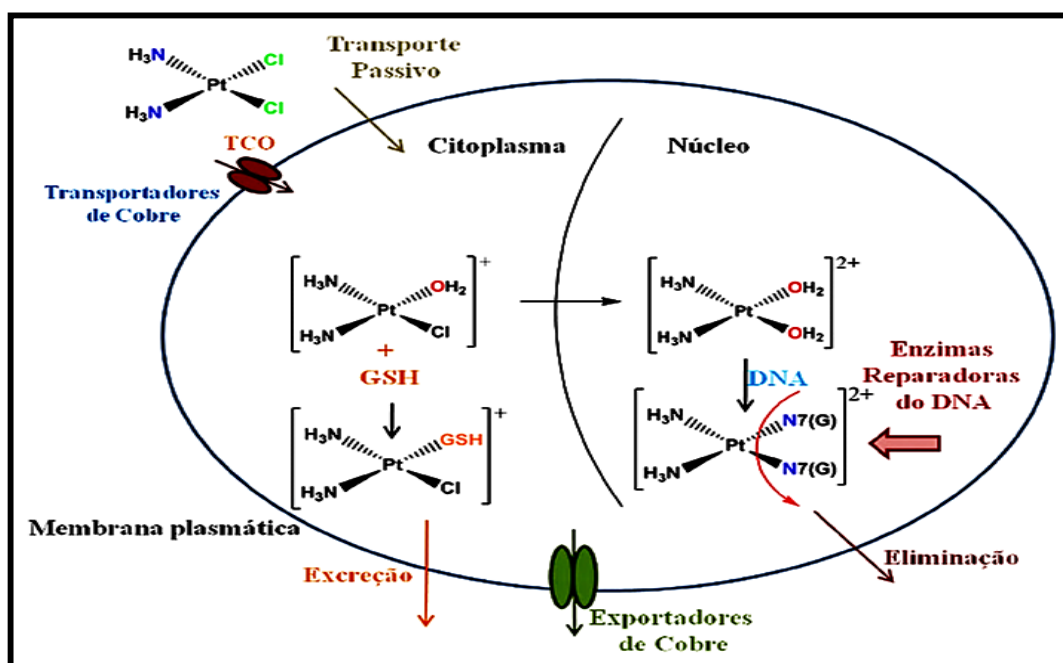


Figura 11 - Esquema dos mecanismos de inibição da cisplatina.

Fonte: NEVES; VARGAS, 2011.

Atualmente, a cisplatina é usada em diferentes tipos de neoplasias (câncer de pulmão, cabeça, esôfago, etc), sobretudo em associação com outras drogas em diferentes métodos terapêuticos. Apesar disso, o seu uso tem sido limitado por sua baixa seletividade, por seu espectro de aplicação limitado e pela resistência celular adquirida ao longo do tratamento. Unido a esses fatores os efeitos colaterais de nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade, náuseas e vômitos intensos, motivou a pesquisa de novos compostos de platina (Figura 12), denominados de fármacos de segunda e terceira geração (FANELLI et. al., 2016; FREZZA et. al., 2010; GALANSKI et. al., 2003; KOSTOVA, 2006).

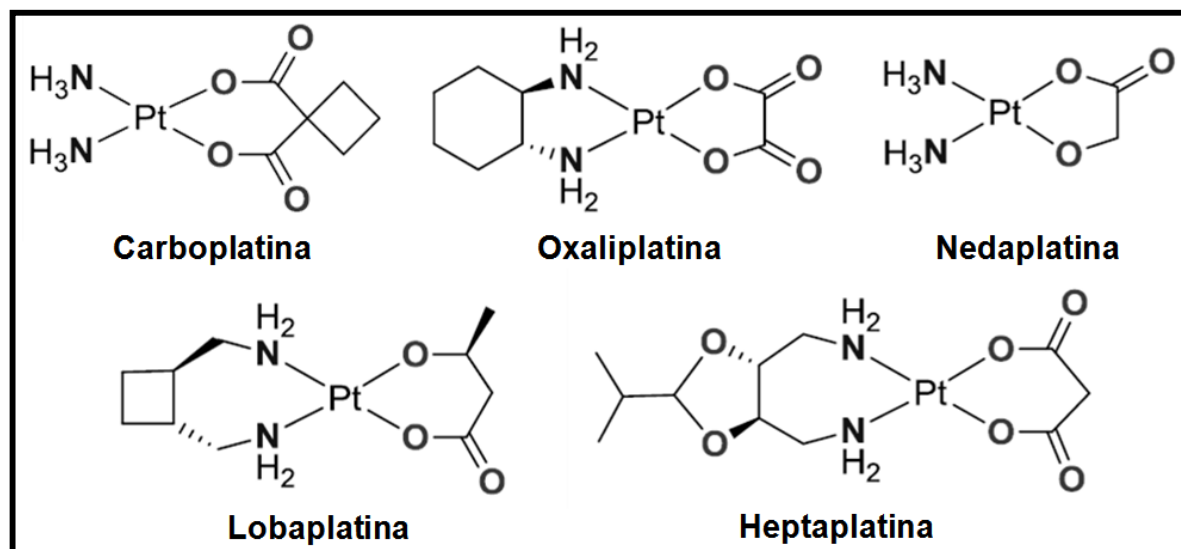


Figura 12 - Complexos de platina(II) utilizados em tratamento clínico.

Fonte: NEVES; VARGAS, 2011.

Porém, tanto a cisplatina quanto seus análogos apresentam padrões similares na atividade antitumoral e são suscetíveis à resistência, sugerindo que a citotoxicidade depende de parâmetros diferentes daqueles estabelecido pela relação de estrutura-atividade tradicional, possibilitando, portanto, o desenvolvimento de agentes tumorais à base de metais de transição com estruturas bem diferentes das apresentadas pelos complexos de platina. Dessa forma, há uma grande busca pela comunidade científica por compostos com maior seletividade (FRICKER, 2007; MEDICI et. al., 2015; RUIZ et. al., 2005; VAN RIJT; SADLER, 2009; ZHANG et. al., 2012)

1.3 COMPLEXOS METÁLICOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER

A procura por novos complexos metálicos no tratamento do câncer tem se tornado uma área de pesquisa muito ativa e multidisciplinar. Os vários estados de oxidação, associados aos sítios de coordenação que os metais podem apresentar, conferem aos compostos estruturas e formas diferentes. Além do fato da mudança do centro metálico influenciar na cinética de substituição do ligante ou permitir o uso de técnicas que potencializem sua ação terapêutica (BRABECK; NOVÁKOVÁ, 2006).

Dentre os metais de transição, o rutênio, o paládio, o ouro e outros compõem alguns dos principais metais utilizados nessas pesquisas (ALAM; HUQ, 2016; ALAMA et. al., 2009; OTT, 2009; ZHANG et. al., 2012. ZHANG; LIPPARD, 2003).

Muitos estudos são feitos sobre a aplicação de compostos de rutênio como agentes antitumorais. As vantagens do uso desse metal envolvem: a cinética da troca dos ligantes, comparável à da platina, e modulada pela coordenação de ligantes auxiliares; a geometria octaédrica que permite um modo de ação diferente do modo da cisplatina; os vários estados de oxidação em meio fisiológico, associado ao seu potencial redox; e à sua capacidade de mimetizar o ferro em biomoléculas, como a transferrina, o que o torna menos tóxico que a platina (BRABECK; NOVÁKOVÁ, 2006; JAKUPEC et. al., 2008).

As primeiras investigações sobre os complexos de rutênio ocorreram na década de 1980. Posteriormente, o desenvolvimento dos compostos NAMI $\text{Na}[trans\text{-Ru}(\text{DMSO})\text{Cl}_4(\text{Im})]$ e NAMI-A $(\text{H}_2\text{Im})[trans\text{-Ru}(\text{DMSO})\text{Cl}_4(\text{Im})]$, (DMSO = dimetilsulfóxido e Im = imidazol), demonstraram potencial terapêutico encorajador, sendo o NAMI-A altamente eficaz contra metástases pulmonares *in vivo*, encontrando-se, atualmente, em fase de teste clínico como medicamento antimetastático.

O KP1019 é outro complexo de rutênio com excelente atividade antitumoral contra uma variedade de tumores primários. Encontra-se, também, em testes clínicos, visto sua capacidade de estabilizar o crescimento tumoral. A Figura 13 traz a estrutura desses compostos de rutênio (HARTINGER et. al., 2006).

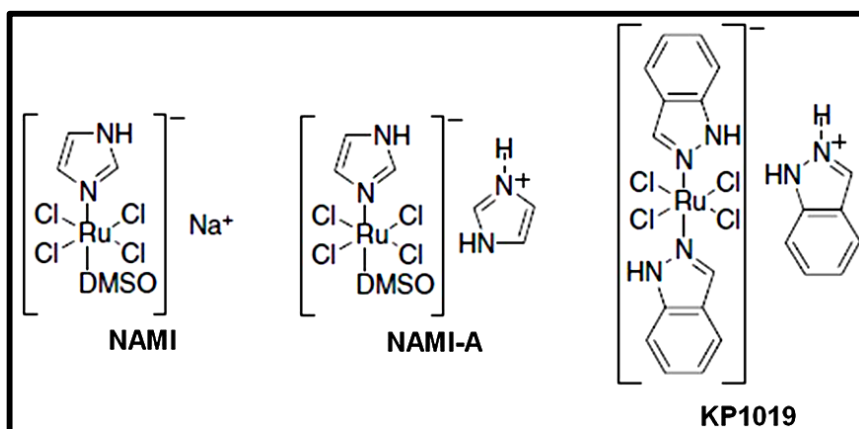


Figura 13 - Estrutura dos complexos de rutênio NAMI, NAMI-A e KP1019.

Fonte: Adaptado de HARTINGER et. al., 2006.

A ação do composto KP1019 está vinculada a sua interação com a transferrina. A capacidade de mimetização do rutênio aumenta a necessidade de ferro nos tecidos tumorais, fazendo com que a transferrina migre preferencialmente para essas células.

Uma vez no meio intracelular, a liberação da proteína ocorre em endossomas a um pH ácido e o rutênio(III) é reduzido a rutênio(II) pelas próprias condições fisiológicas do meio. Quando reduzido o rutênio(II) pode interagir tanto com a mitocôndria quanto com o DNA, promovendo a apoptose das células tumorais. A Figura 14 esquematiza esse processo (JAKUPEC et. al., 2008).

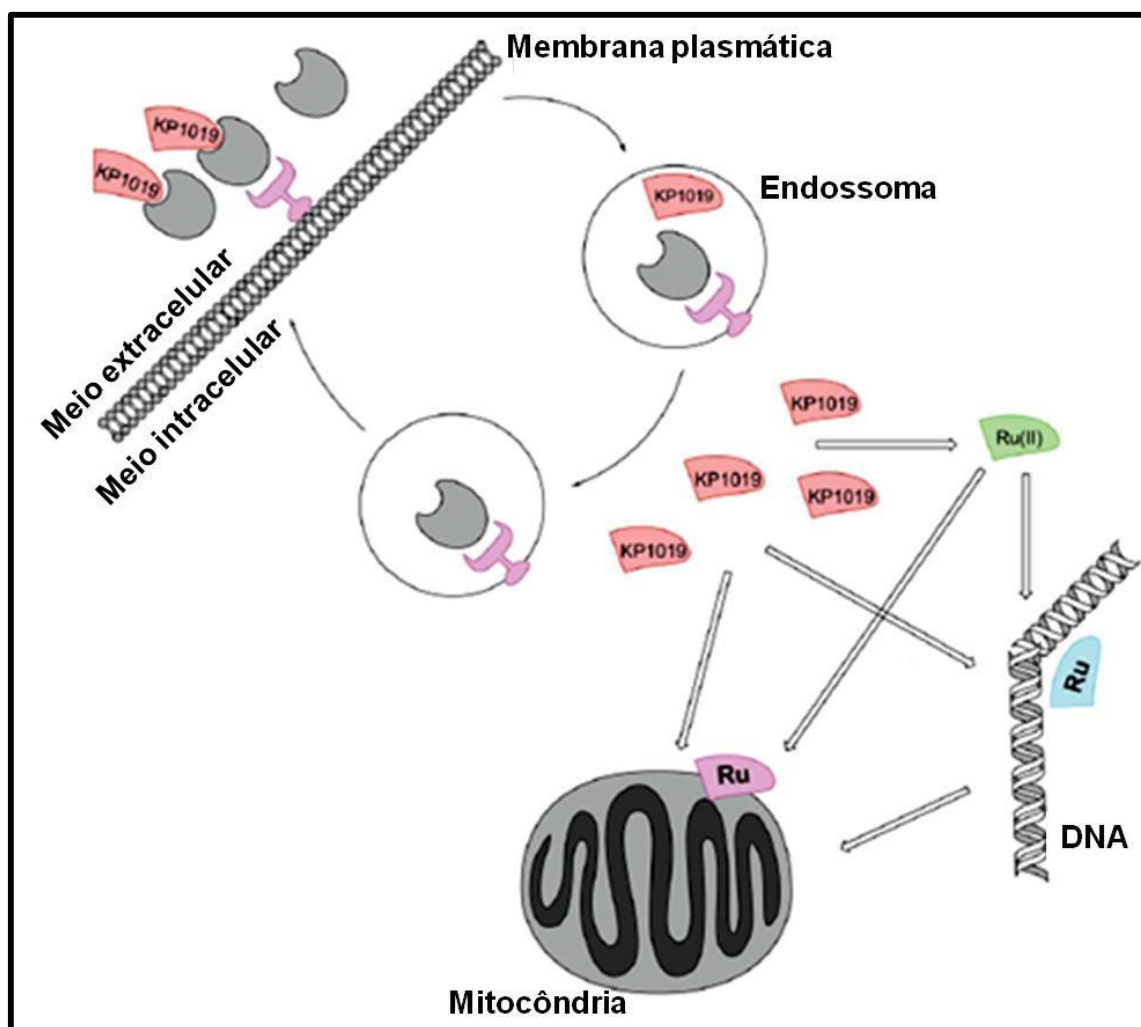


Figura 14 - Esquema do modo de ação do complexo KP1019.

Fonte: Adaptado de JAKUPEC et. al. 2008.

Os complexos de ouro são, sem dúvida, uma classe de compostos que apresentam grande potencialidade como agentes antitumorais. Partindo da idéia de que o ouro(III) é isoeletrônico e isoestrutural à platina(II), era esperado que seus compostos fossem ótimos candidatos para testes biológicos. Porém, as primeiras análises revelaram que esses compostos, quando comparados com os análogos de platina, eram pouco estáveis, sensíveis a luz e facilmente reduzidos a ouro metálico nas condições fisiológicas, o que, conseqüentemente, fez com que a aplicação antitumoral desses compostos fosse negligenciada por vários anos (CASINI et. al., 2008).

Foi na década de 1990 que o interesse por esses compostos ressurgiu. O uso de ligante polidentados, como poliaminas, terpiridina e fenantrolina, possibilitou a síntese de complexos mais estáveis (Figura 15) e com um perfil citotóxico bastante interessante, o que aumentou, ao longo dos últimos anos, o preparo de complexos de ouro, nos estados de oxidação +I ou +III, com uma grande variedade de ligantes (GABBIANI et. al., 2007).

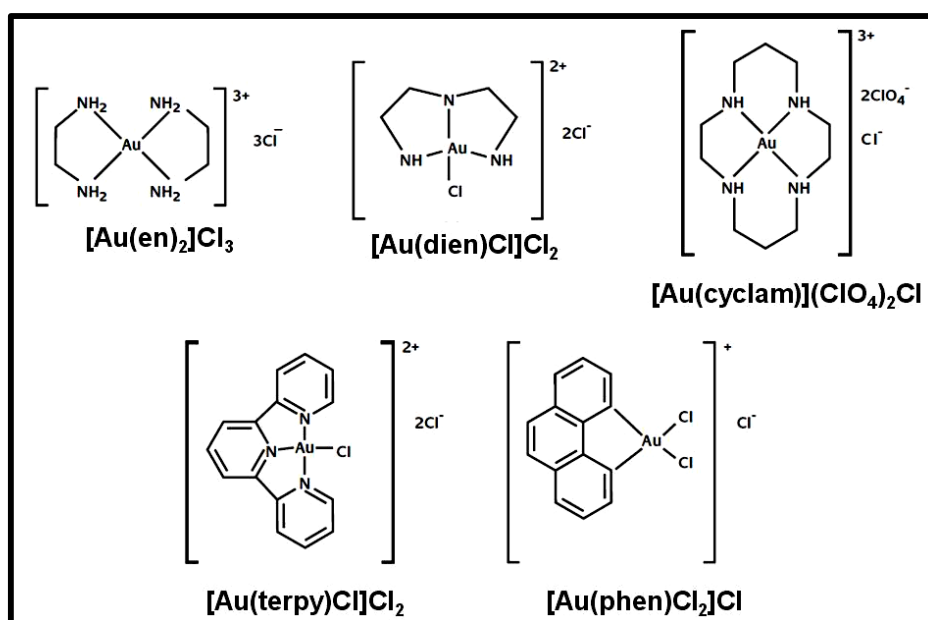


Figura 15 - Compostos de ouro(III) utilizando ligantes polidentados.

Fonte: Adaptado de GABBIANI et. al., 2007.

Conseqüentemente, várias hipóteses foram levantadas sobre os possíveis mecanismos de ação desses compostos, que, apesar de não serem completamente elucidados, podem, de modo geral, se enquadrar em três grupos.

No primeiro grupo os compostos de ouro são capazes de se coordenar fortemente ao alvo terapêutico. No segundo, ao atravessar a parede celular eles se intercalam às biomoléculas, semelhante ao observado para os compostos de platina com o DNA. E no terceiro, sofrem reações de oxirredução causando danos nas estruturas dos seus alvos (NOBILI et. al., 2010; OTT, 2009).

Desse modo, ficou evidenciado que a atividade citotóxica desses materiais está diretamente correlacionada com o ambiente de coordenação do centro metálico e que a ação deles ocorre sob diferentes biomoléculas, como a enzima tioredoxina redutase (TrxR), encontrada, principalmente, em células tumorais e cuja inibição promove uma série de efeitos anti-mitocondriais (NOBILI et. al., 2010; OTT, 2009).

1.4 COMPLEXOS DE PALÁDIO(II) COMO AGENTES ANTITUMORAIS

A atividade biológica dos complexos de paládio(II) tem sido constantemente investigada, uma vez que o íon paládio(II) apresenta uma química de coordenação muito parecida com a da platina(II) e ambos possuem, praticamente, o mesmo raio iônico ($Pt(II) = 0,74 \text{ \AA}$ e $Pd(II) = 0,78 \text{ \AA}$).

Apesar do íon paládio(II) apresentar uma grande similaridade com a química de coordenação do íon platina(II), o seu comportamento cinético em relação a substituição dos ligantes é muito diferente (MATESANZ; SOUZA, 2007; QUIROGA, et. al., 1998; RUIZ et. al., 2005)..

Estudos preliminares demonstraram que a atividade antitumoral desses materiais, em geral, é baixa, isso porque, os complexos de paládio(II) reagem, aproximadamente, 10^5 vezes mais rápido que seus análogos de platina e, conseqüentemente, hidrolisam, em meio biológico, muito mais rápido formando espécies incapazes de atingir seus alvos farmacológicos. Dessa forma, uma das estratégias empregadas, consiste em desenvolver quelatos de paládio(II) que sejam cineticamente menos lábeis (CAIRES, 2007; RUIZ et. al., 2005).

Das e Livingstone (1978) sintetizaram uma série de quelatos de metais de transição, a partir de bases de Schiff, testando-os frente à linhagem celular P388 (leucemia murina) e propondo que a presença de átomos *N,S*-doadores promovem a atividade citotóxica dos complexos, principalmente daqueles contendo uma base de Schiff tridentada, como mostra a Figura 16.

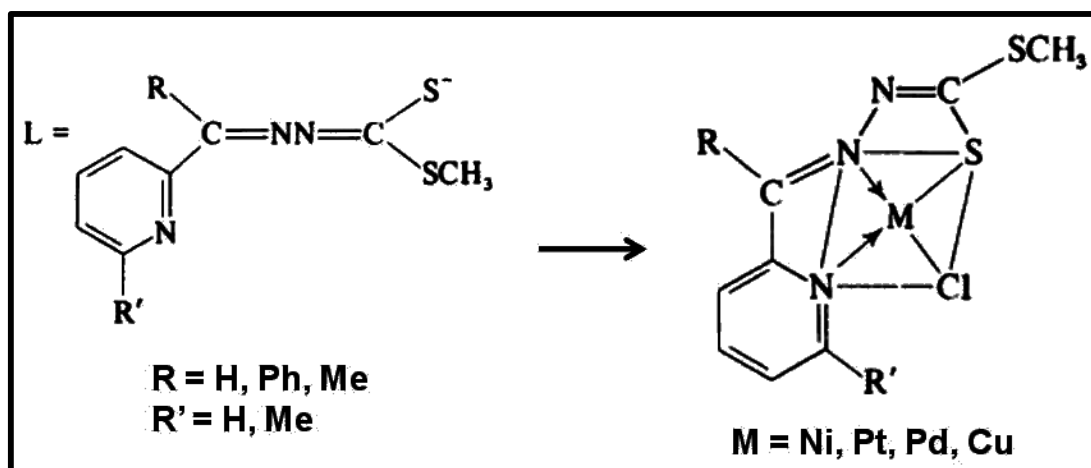


Figura 16 - Estrutura dos complexos obtidos a partir de uma base de Schiff tridentada.

Fonte: DAS; LIVINGSTONE, 1978.

Além disso, propôs que quelatos de paládio são mais propensos a serem agentes antitumorais que os de platina, sobretudo aqueles contendo átomos de enxofre doadores, o que os tornariam mais adequados para estabelecer interações em diferentes estruturas celulares. Nesse contexto, nos últimos anos muitos trabalhos contendo quelatos de paládio com átomos *N,S*-doadores foram desenvolvidos.

Rocha et. al. (2016) descreveram a obtenção de quatro compostos catiônicos do tipo $[PdX(PPh_3)(4-MeT)]X$, em que PPh_3 = trifenilfosfina; 4-MeT = 4-metil-3-tiosemicarbazida e $X = Cl, Br, I$ e SCN (Figura 17) sob os quais foram realizados estudos, *in vitro*, de interação com o DNA e de atividade inibitória das enzimas humanas topoisomerases I e II α e catepsina B.

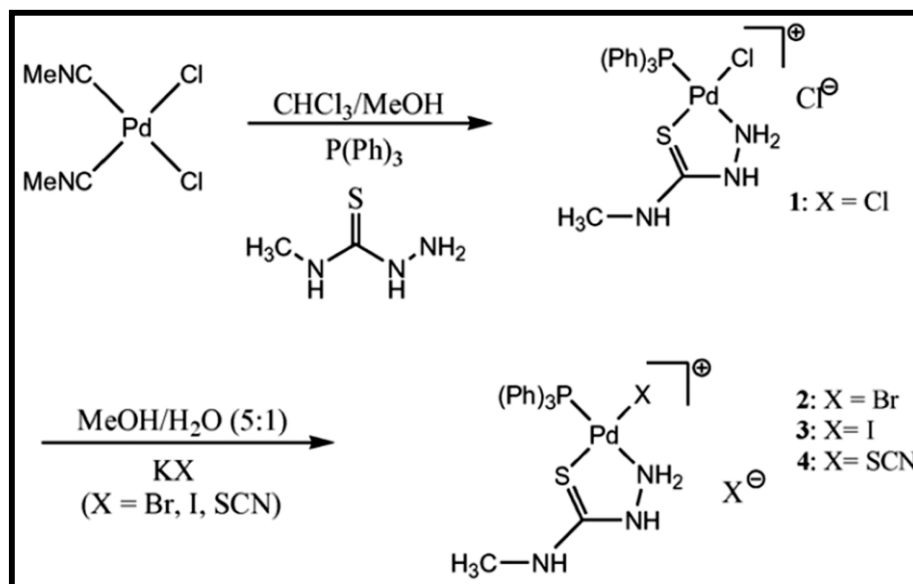


Figura 17 - Esquema de síntese dos complexos catiônicos do tipo $[\text{PdX}(\text{PPh}_3)(4\text{-MeT})]\text{X}$.

Fonte: ROCHA et. al., 2016.

As topoisomerases são enzimas que participam nos processos de replicação, transcrição e recombinação do DNA. A topoisomerase I é responsável por gerar uma quebra simples em uma das fitas do DNA, permitindo sua relaxação e replicação. Durante esse processo a enzima conserva a energia gerada pelo rompimento da fita para usá-la, posteriormente, na restauração da quebra. A topoisomerase II produz quebras nas duas cadeias do DNA em um mecanismo dependente de ATP (adenosina trifosfato), gerando uma forma intermediária, na qual a enzima permanece ligada ao DNA permitindo que as fitas passem uma sobre as outras, seguida pela restauração das quebras. A topoisomerase II existe em duas formas, α e β , sendo a primeira encontrada apenas em tecidos de proliferação rápida enquanto que a segunda independe da velocidade do crescimento celular.

Já a catepsina B faz parte de um grupo de cisteíno proteases, presente em lisossomos, responsáveis por hidrolisar as proteínas intracelulares. No entanto, sua presença não se restringe apenas a essa organela, de modo que seu mecanismo de ação está vinculado a muitos processos patológicos, como a progressão de tumores e sua metástase.

Dessa forma, essas enzimas envolvem alvos terapêuticos importantes para o desenvolvimento de novos agentes antitumorais. Uma vez que estão presentes em maior quantidade em células de crescimento rápido a inibição delas representaria

um aumento na seletividade dos compostos e uma redução dos efeitos colaterais observados para os fármacos atuais (ROCHA, 2013).

Neste trabalho, os autores demonstraram que o mecanismo de ação para os compostos sintetizados envolvia alvos moleculares diferentes do DNA, já que foram capazes de inibir a atividade enzimática da topoisomerase II α e da catepsina B.

Para catepsina B a ação inibitória dos compostos foi atribuída à associação entre o caráter nucleofílico do grupo tiol, presente no sítio ativo da enzima, e a alta afinidade do centro metálico de paládio por átomos de enxofre, enquanto que para a topoisomerase II α o mecanismo de inibição envolveu duas propostas. Na primeira, os compostos competiriam com o cofator energético necessário para ação da enzima e na segunda a afinidade dos complexos de paládio por grupos tiol modificaria a estrutura enzimática inibindo a sua ação (ROCHA et. al., 2016).

Barra et. al. (2016) avaliaram uma série de complexos, do tipo $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{L})_2]^{2+}$ em que phen = 1,10-fenantrolina e L = tiouréia (**1**), *N*-metiltiouréia (**2**) e *N,N'*-metiltiouréia (**3**), (Figura 18), por meio da interação de intercalação com o DNA, da inibição da enzima humana topoisomerase II α e de estudos citotóxicos frente as linhagens de carcinoma oral humano (KB) e de câncer de mama humano sensível e resistente a cisplatina (MCF7 e MCF7-R, respectivamente).

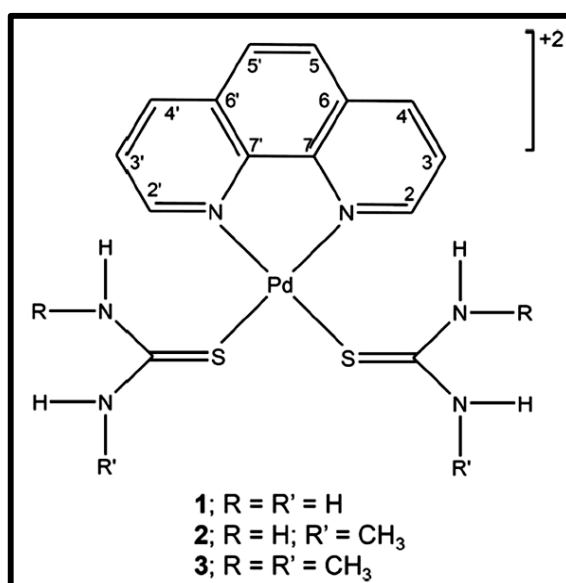


Figura 18 - Proposta estrutural dos complexos de paládio $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tu})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{mtu})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**2**) e $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{dmtu})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**3**).

Fonte: BARRA et. al., 2016.

O desenvolvimento de compostos mais eficazes no tratamento de câncer pode envolver o planejamento de agentes capazes de produzir danos na estrutura do DNA por meio de interações eletrostáticas, hidrofóbicas ou de intercalação (BARRA et. al., 2016).

O processo de intercalação corresponde na inserção da fração planar de uma molécula entre os pares de bases adjacentes da dupla hélice do DNA. Os intercaladores clássicos são compostos orgânicos que apresentam em sua estrutura um fragmento aromático planar constituído, normalmente, por anéis fundidos. A intercalação pode promover alterações significativas na estrutura da hélice do DNA, como alongamento, endurecimento ou desenrolamento, o que afeta diretamente a sua replicação e transcrição. Outra capacidade apresentada por esses compostos intercaladores consiste na formação de um complexo intermediário entre o composto, o DNA e a topoisomerase II α , resultando em uma morte celular por apoptose (BARRA et. al., 2016).

Neste estudo foi mostrado que para a série de compostos do tipo [Pd(phen)(L)₂]²⁺ as constantes de ligação com o DNA foram características de agentes intercaladores, e que a atividade citotóxica desses compostos diferiram do observado para cisplatina.

Dos ensaios de interação com o DNA foi sugerido que os ligantes fora da fração planar dos compostos não afetaram a habilidade de intercalação e que, conseqüentemente, a interação com o DNA não é o fator preponderante para diferença observada na atividade citotóxica. Por outro lado, a capacidade de inibir a topoisomerase II pode estar correlacionada com os resultados observados, demonstrando que esses complexos podem atuar em diferentes alvos farmacológicos (BARRA et. al., 2016).

Outra classe de quelatos de paládio(II) muito interessante para pesquisa são os ciclopaladados. Descobertos na década de 1960 esses composto são facilmente sintetizados, de modo que a modulação de suas propriedades eletrônicas e estéricas concedem a eles características únicas, o que possibilita a essa classe uma vasta gama de aplicações, que vão desde reações enantiosseletivas até o uso em química inorgânica medicinal para o tratamento do câncer e outras doenças (DUPONT; PFEFFER, 2008).

1.5 CICLOPALADADOS COMO AGENTES ANTITUMORAIS

Ciclopaladados são assim designados por possuírem em sua estrutura um anel formado pela coordenação, ao paládio(II), de um átomo doador (Y) pertencente aos grupos 15 ou 16 da tabela periódica e uma ligação covalente metal carbono formada pela quebra intramolecular de uma ligação carbono hidrogênio a partir do complexo $\text{Pd} \leftarrow \text{Y}$, como mostra a Figura 19, onde X representa um haleto ou um grupo alquil (DEHAND; PFEFFER, 1976; CAIRES; MAURO, 1996).

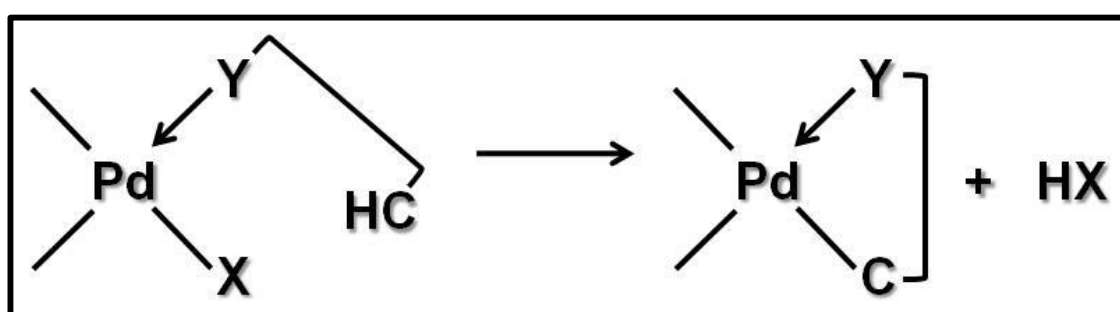


Figura 19 - Representação esquemática do processo de ciclometalação.

Fonte: CAIRES; MAURO, 1996.

Um aspecto importante desses complexos é a sua estabilidade química. Muitos deles são reativos frente a um grande número de reagentes utilizados em catálise e, nesses casos, o paládio(II) é reduzido a paládio metálico, porém, alguns são recuperados intactos e, conseqüentemente, podem ser reciclados, como no caso dos ciclopaladados contendo iminas, nos quais o centro metálico encontra-se incorporado em um metalociclo planar de cinco membros contendo um átomo de nitrogênio hibridizado sp^2 (GHEDINI et. al., 2006).

Tal estabilidade química é muito interessante, também, para o planejamento de novos candidatos à metalofármacos. A aromaticidade do metalociclo de cinco membros portador de um átomo de nitrogênio sp^2 doador e a presença de uma forte ligação σ Pd–C resulta em uma estabilidade química adicional para os mesmos no meio biológico, o que aumenta as chances dessas espécies em atingir os alvos farmacológicos com a sua estrutura relativamente íntegra (AIELLO et. al., 2000; EDWARDS et. al., 2005).

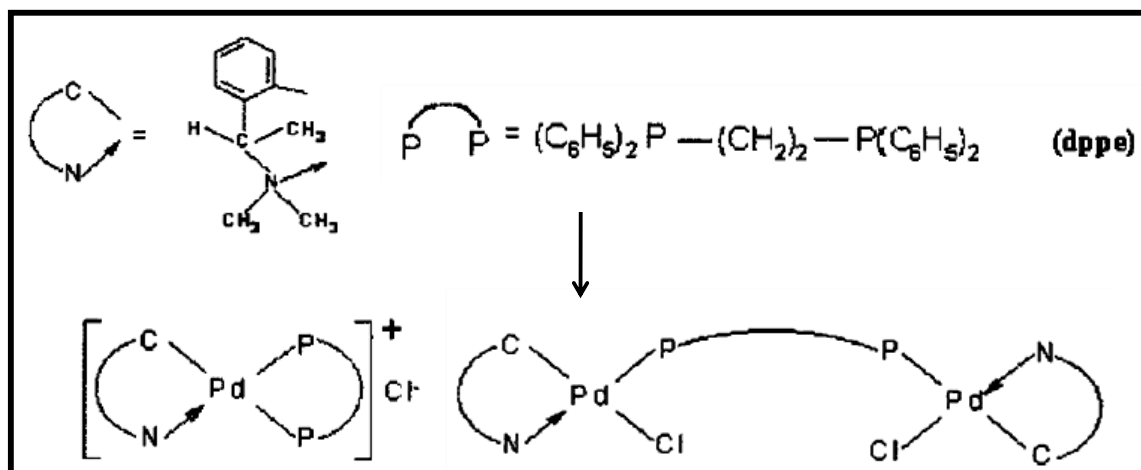


Figura 21 - Representação estrutural dos ciclopaladados $[\text{Pd}(\text{S-}1\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{dppe})]\text{Cl}^-$ e $[\text{Pd}_2(\text{S-}1\text{-C}^2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppe})\text{Cl}_2]$ (**7a**).

Fonte: RODRIGUES et. al., 2003

Foi demonstrada a morte de 100% das células tumorais a uma concentração inferior a $1,25 \mu\text{mol L}^{-1}$ e que o ciclopaladado **7a** colapsou a atividade respiratória das células, reduzindo a acidificação extracelular, o que levou a degradação de DNA vinte e quatro horas após o tratamento. Esse mesmo complexo, também, foi o mais ativo *in vivo*, retardando o crescimento tumoral e prolongando a sobrevivência dos animais (RODRIGUES et. al., 2003).

Motivados pela atividade antitumoral *in vivo* e *in vitro* que os ciclopaladados contendo dmpa = *N,N*-dimetil-1-feniletilamina e dppe = 1,2-etanobis(difenilfosfina) exibiram frente a células de melanoma, Moraes et. al. (2013) investigaram a citotoxicidade do ciclopaladado $[\text{Pd}_2(\text{R-}1\text{-C}^2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppe})\text{Cl}_2]$ (**7b**), frente a linhagem tumoral K562 (células de leucemia humana).

A leucemia mielóide crônica (LMC) é caracterizada por uma anomalia genética apresentada em mais de 95% dos pacientes com essa doença. Em indivíduos saudáveis, o gene ABL localiza-se no cromossomo 9, enquanto que o gene BCR encontra-se no cromossomo 22. Quando o indivíduo sofre de LMC os cromossomos 9 e 22 translocam parte de seu DNA, unindo os genes ABL e BCR gerando um novo gene BCR-ABL, cuja atividade altera o ciclo celular levando a progressão tumoral e a resistência a morte celular (MORAES et. al., 2013).

Nesse trabalho, os autores demonstraram que o composto **7b** foi capaz de promover a morte das células tumorais sem apresentar toxicidade para células sanguíneas normais, de tal modo que a investigação do seu mecanismo de ação levou a proposta apresentada na Figura 22.

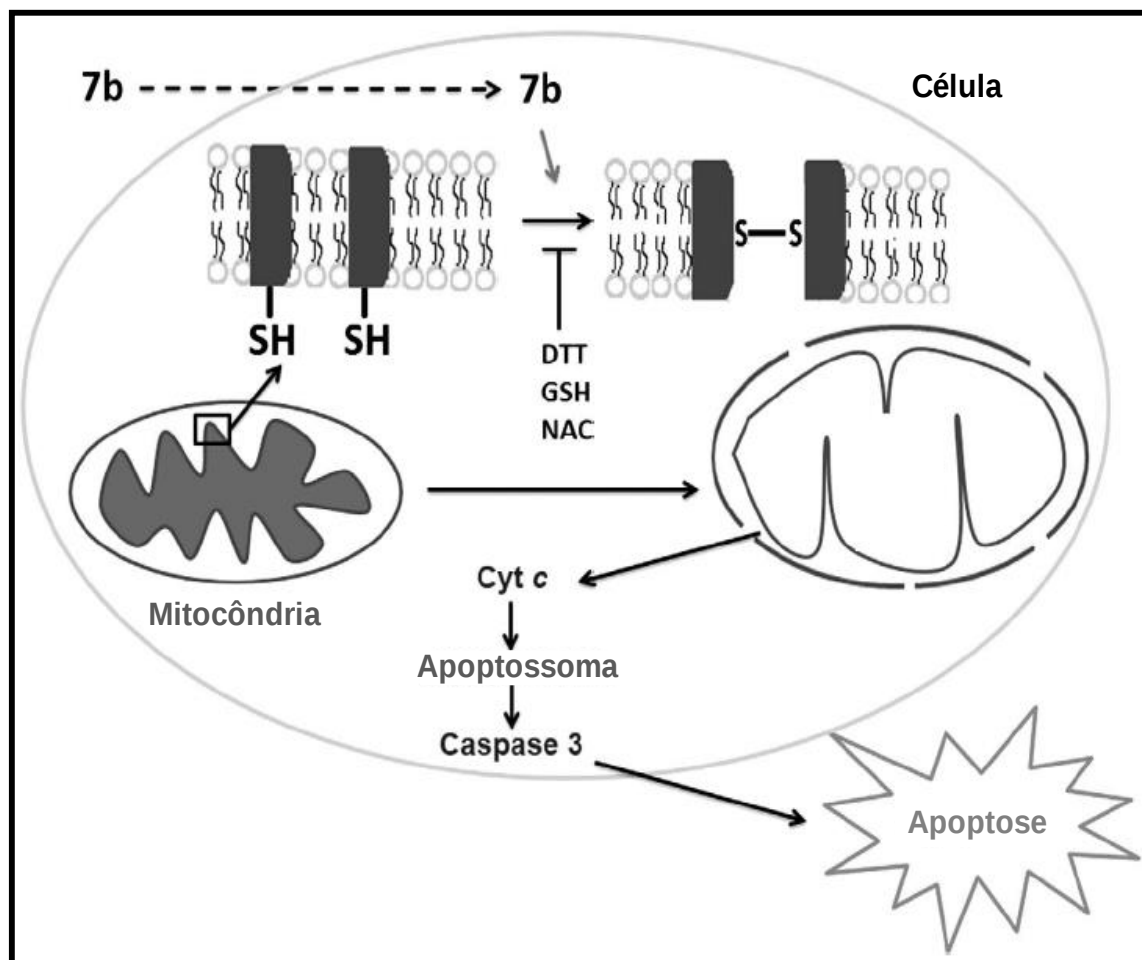


Figura 22 - Mecanismo de ação proposto para o composto **7b** em células de leucemia K562.

Fonte: MORAES et. al., 2013.

A atividade citotóxica do ciclopaladado **7b**, *in vitro*, foi inferior a $1,50 \mu\text{mol L}^{-1}$ e esse efeito citotóxico foi associado à oxidação de proteínas, contendo grupos tiol, presentes na membrana mitocondrial. A oxidação dessas proteínas resulta na abertura de poros que promovem a perda dos componentes da matriz, o aumento na produção de espécies oxigenadas reativas, o inchaço e a ruptura da membrana, levando a liberação do citocromo C e a ativação da Caspase 3, e consequentemente, a morte celular por apoptose.

A presença de redutores de tiol, tais como: ditioltreitol (DTT), glutathiona (GSH) e *N*-acetilcisteína (NAC) inibiram a ação do composto **7b**, comprovando que a morte celular foi desencadeada pela oxidação de proteínas, contendo grupos tiol, presentes na membrana mitocondrial das células tumorais (MORAES et. al., 2013).

Ciclopaladados derivados de dmpa e ferroceno apresentam, também, uma boa seletividade frente a diferentes linhagens tumorais. Complexos do tipo $[\text{Pd}_2(\text{R}_{(+)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppf})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Pd}_2(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppf})\text{Cl}_2]$, em que $\text{dppf} = 1,1'$ -bis(difenilfosfina)ferroceno, (Figura 23) tiveram suas propriedades descritas por Bincoletto et. al. (2005).

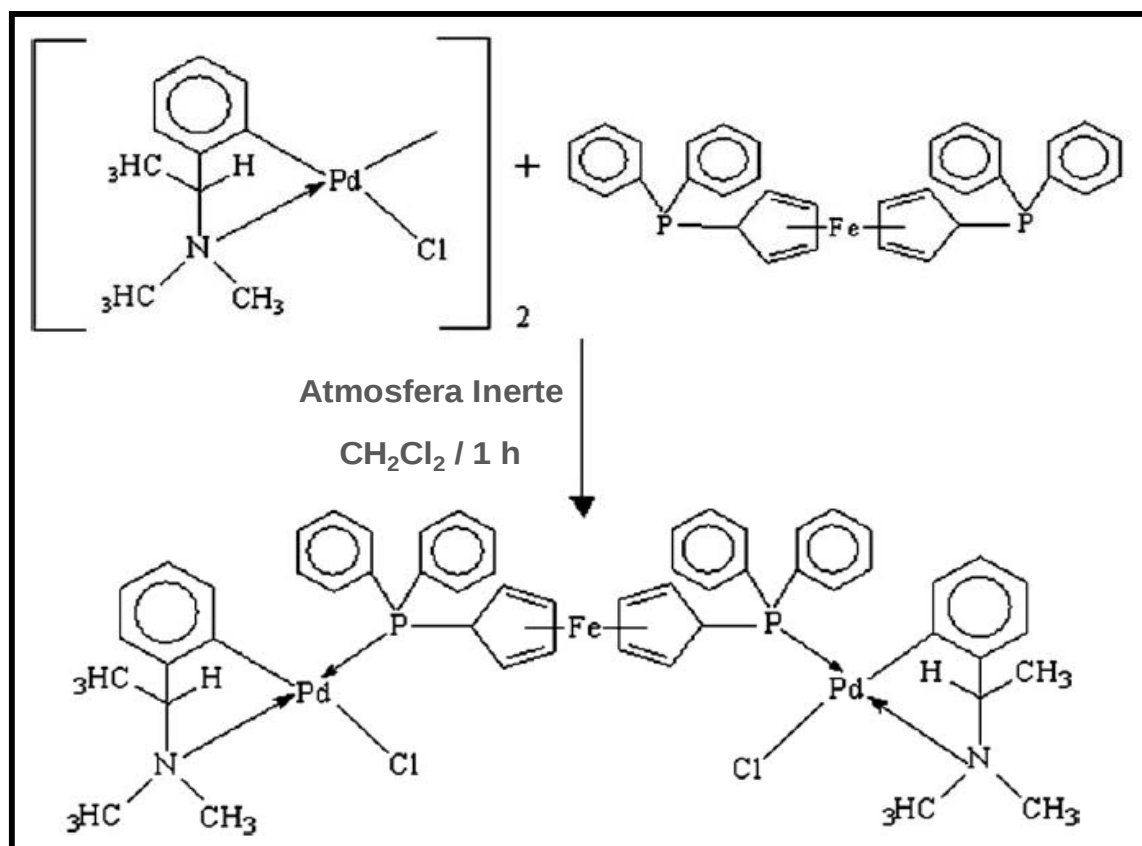


Figura 23 - Representação esquemática da síntese dos complexos $[\text{Pd}_2(\text{R}_{(+)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppf})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Pd}_2(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppf})\text{Cl}_2]$.

Fonte: BINCOLETTTO et. al., 2005.

Os autores observaram que os ciclopaladados derivados dos enantiômeros $\text{R}_{(+)}$ e $\text{S}_{(-)}$ do dmpa apresentaram capacidade de inibir a enzima catepsina B. Quando testados, *in vivo*, frente ao tumor Walker 256 e ao tumor não metastático Ehrlich Ascites, o composto do enantiômero $\text{R}_{(+)}$ mostrou-se mais citotóxico em relação ao seu composto correspondente $\text{S}_{(-)}$ sugerindo a existência de uma dependência enantiomérica no metabolismo desses compostos.

Além disso, a avaliação toxicológica do composto derivado do enantiômero $\text{S}_{(-)}$ revelou que mesmo em altas doses ele foi incapaz de alterar a morfologia das

células sanguíneas, assim como dos tecidos do fígado, rim e baço, tornando-o forte candidato a agente antitumoral de baixa toxicidade (BINCOLETTTO et. al., 2005).

Gigli et. al. (2016) evidenciaram que o ciclopaladado derivado do enantiômero $S_{(-)}$ pode induzir a morte celular por apoptose ou por autofagia. Em ensaios realizados frente a linhagens de melanoma metastático (Tm5) e não metastático (4C11-) a morte celular induzida por esse composto envolveu a permeabilização da membrana lisossômica, a ativação da catepsina B e o aumento de proteínas pró-apoptóticas (BAX) seguido das suas translocações para mitocôndria.

Apesar do mecanismo de ação desse composto não ser totalmente elucidado, os autores mostraram nesse trabalho a possibilidade de um novo caminho para a modulação de novas estratégias no tratamento de melanomas. Resultados semelhantes foram encontrados para outros ciclopaladados bifosfínicos derivados do dmpa (BECHARA et. al., 2014).

1.6 CONSIDERAÇÕES SOBRE OXIMAS

O termo oxima surgiu no século XIX como provável contração das palavras oxigênio e imina. As iminas são moléculas orgânicas obtidas a partir de reações de aldeídos e cetonas com compostos que contenham o grupo $-NH_2$, como aminas, hidroxilaminas e semicarbazidas. Consequentemente, as oximas podem ser consideradas como análogos de iminas, onde o grupo $-OH$ encontra-se ligado ao átomo de nitrogênio, como mostra a Figura 24 (ARAÚJO; GONSALVES, 2015).

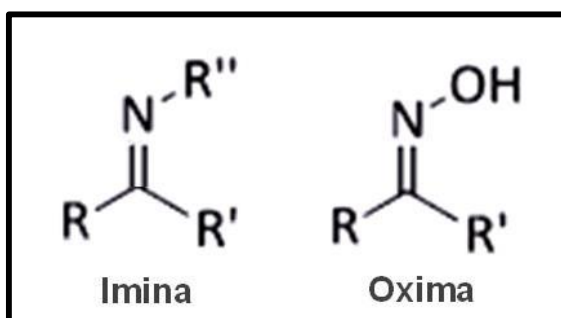


Figura 24 - Representação geral das estruturas de uma imina e uma oxima.

Fonte: Adaptado de ARAÚJO; GONSALVES, 2015.

As oximas podem ser classificadas como aldoximas e cetoximas de acordo com os radicais que se encontram em sua estrutura e podem ser vistas como

produto da adição de uma hidroxilamina a um aldeído ou uma cetona, como esquematizado na Figura 25.

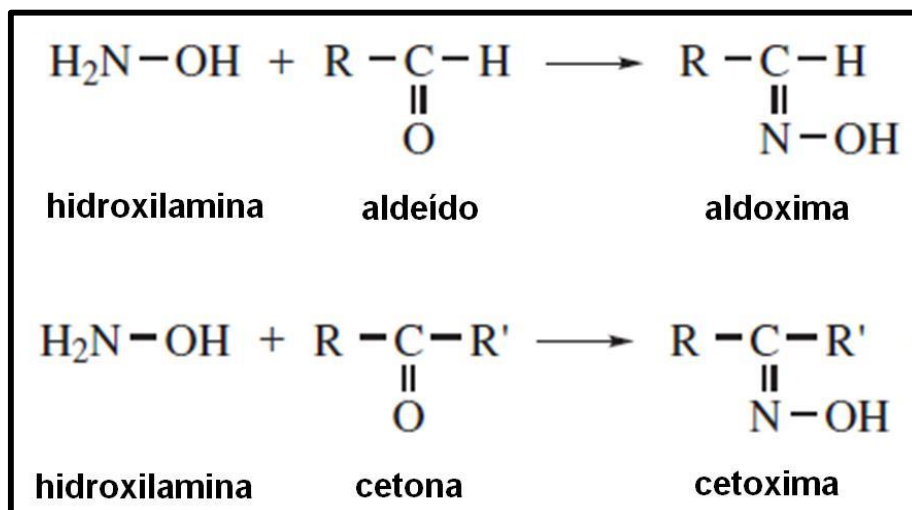


Figura 25 - Esquema de obtenção de oximas a partir de aldeídos e cetonas.

Fonte: Adaptado de RAPPOPORT; LIEBMAN, 2009.

Os compostos contendo oximas são anfóteros. A presença do hidrogênio ionizável da hidroxila confere a eles um caráter levemente ácido enquanto que o par de elétrons livres no nitrogênio um caráter levemente básico, o que atribui a esses materiais propriedades com potencial aplicação em diferentes áreas (DEMETGÜL; SERIN, 2008).

Devido a presença da dupla ligação entre o carbono e o nitrogênio, as oximas podem apresentar estereoisomeria do tipo *Z* (*cis*) e *E* (*trans*). Quando o grupo substituinte de maior prioridade se encontrar do mesmo lado da hidroxila o isômero será do tipo *Z* e quando se encontrar em lado oposto a ela será do tipo *E*, o que pode resultar em diferentes propriedades, como ocorre com a pralidoxima (Figura 26), uma aldoxima, cujo isômero *E* é utilizado no tratamento contra intoxicação por organofosforados (ARAÚJO; GONSALVES, 2015).

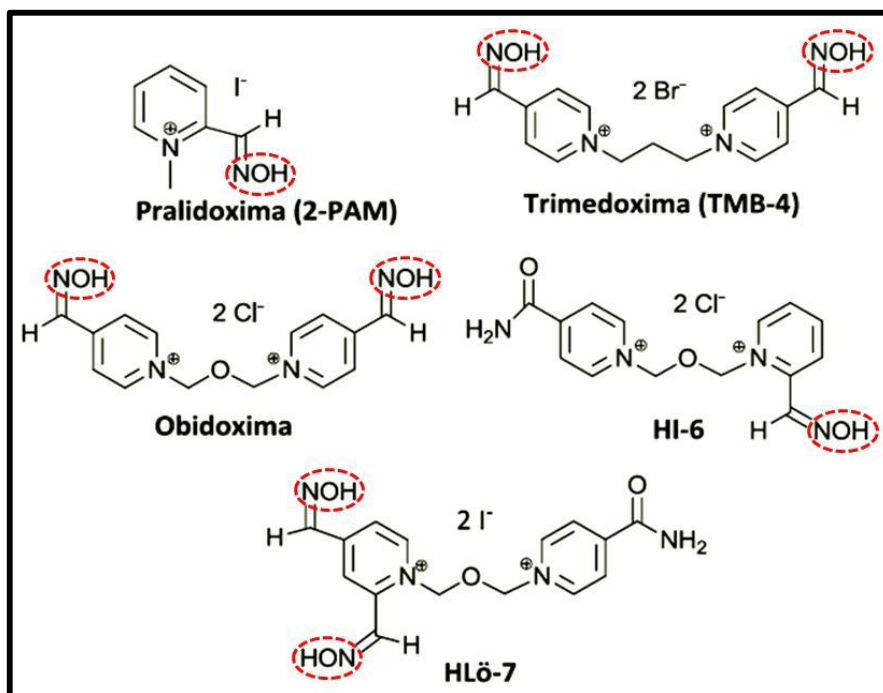


Figura 26 - Estrutura de oximas em uso clínico.

Fonte: Adaptado de CAVALCANTI et. al.; 2016.

A ação desses compostos ocorre na enzima acetilcolinesterase. O organofosforado liga-se ao sítio ativo esterático da enzima promovendo sua inibição. A parte catiônica do re-ativador, por exemplo, a pralidoxima, liga-se ao sítio aniônico da enzima aproximando-se do organofosforado. A reativação enzimática ocorrerá a partir da ligação da oxima com o átomo de fósforo do inibidor, rompendo sua interação com o sítio ativo da enzima. A Figura 27 apresenta um esquema simplificado desse processo (CAVALCANTI et. al.; 2016).

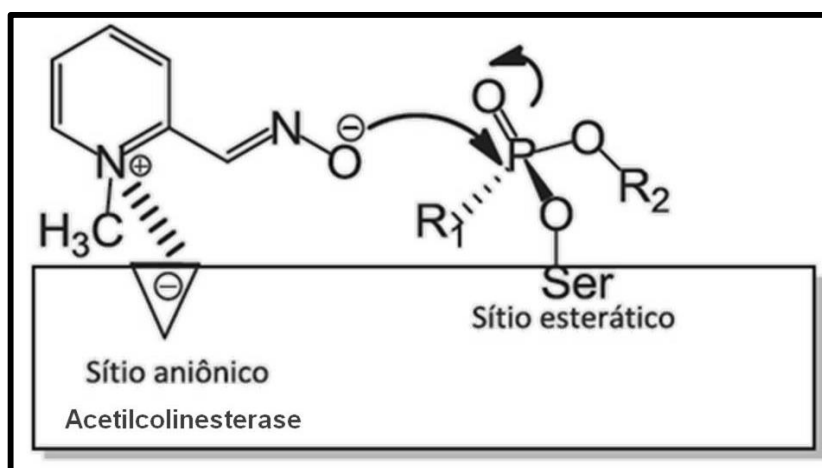


Figura 27 - Esquema de desfosforilação da enzima acetilcolinesterase pela pralidoxima.

Fonte: CAVALVANTI et. al., 2016.

Essencialmente, as oximas compreendem um grupo funcional orgânico que começou a ser explorado no final do século XIX. O uso da dimetilglioxima como agente complexante na determinação gravimétrica de níquel abriu espaço para a aplicação desses materiais em áreas que envolvem o estudo da estrutura, estabilidade e reatividade de moléculas, de modelagem bioquímica, de química organometálica e analítica e, principalmente, na área de síntese de compostos.

A Figura 28 apresenta um esquema de grupos funcionais que podem ser utilizados para obtenção de oximas e grupos funcionais que podem ser obtidos a partir delas.

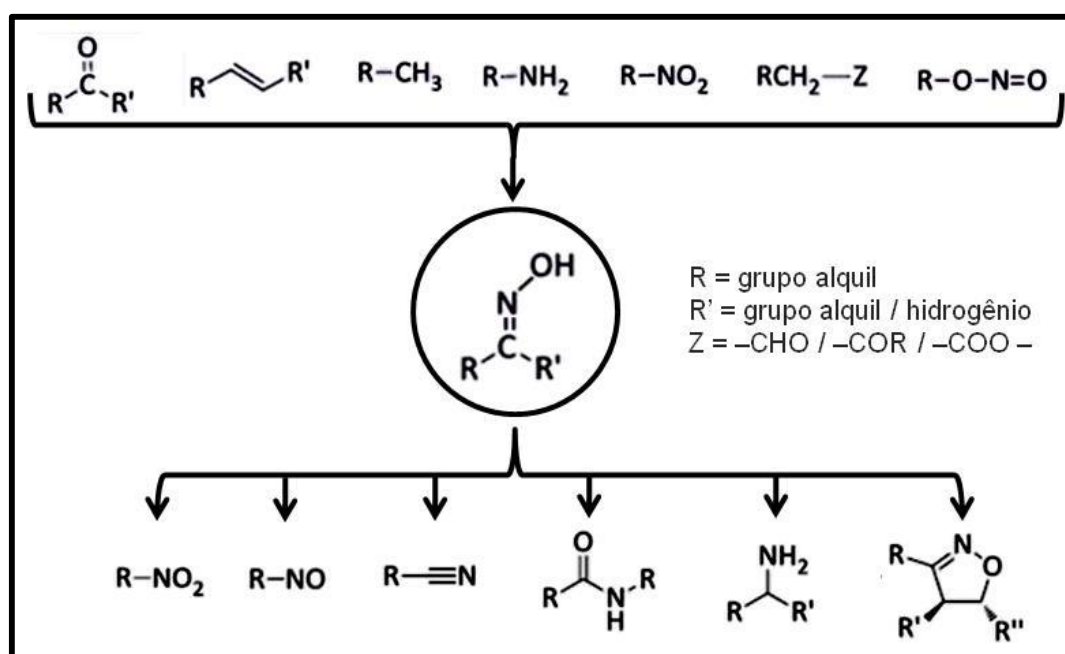


Figura 28 - Esquema de grupos funcionais que geram oximas e de grupos que podem ser obtidos a partir delas.

Fonte: Adaptado de ARAÚJO; GONSALVES, 2015.

Sua estrutura ímpar possui uma distribuição eletrônica muito versátil, o que as torna importantes precursores ou intermediários na síntese de produtos naturais, fármacos e outros. Elas podem se comportar como nucleófilos na presença de nitrilos, sendo importantes intermediários na adição de grupos hidróxidos a ligação $\text{C}\equiv\text{N}$. Atuam, também, como nucleófilos na presença de espécies saturadas promovendo uma adição nucleofílica via átomo de nitrogênio ou oxigênio, podem ser reduzidas ou oxidadas na presença de íons metálicos levando a formação de aldeídos e cetonas e podem sofrer rearranjos promovendo a inserção de grupos alquilas ao íon oximato (KUKUSHKIN; TUDEL; POMBEIRO, 1996).

As oximas e seus derivados, como as amidoximas, são aplicadas de várias formas. Podem ser utilizadas para recuperação de diferentes íons metálicos em solução aquosa, na absorção de CO₂, na catálise pela reação de Heck e Suzuki-Miyaura para formação de novas ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo (Figura 29), entre outras (FREITAS FILHO et. al., 2015).

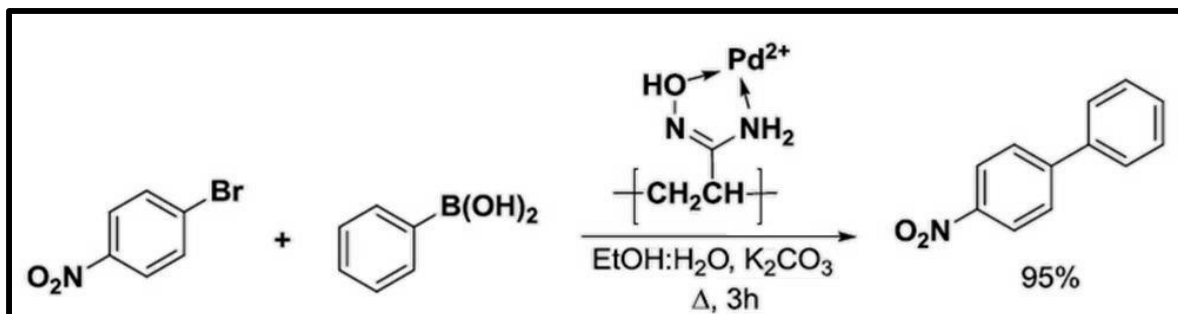


Figura 29 - Esquema para reação de Suzuki catalisada por uma amidoxima complexada ao Pd(II).
Fonte: Adaptado de FREITAS FILHO et. al., 2015.

Essa variedade de aplicações é resultado dos diferentes modos de coordenação que elas apresentam frente aos centros metálicos, como indicado na Figura 30.

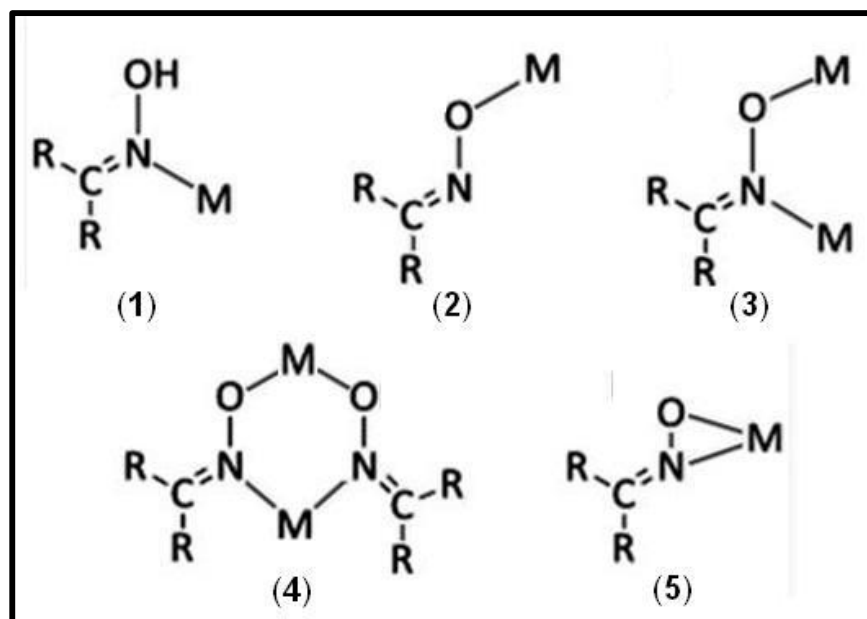


Figura 30 - Modos de coordenação das oximas.
Fonte: Adaptado de KUKUSHKIN; TUDEL; POMBEIRO, 1996.

A coordenação das oximas pelo átomo de nitrogênio a um metal, como em (1), promove um aumento em seu caráter ácido favorecendo a formação do íon oximato. Esse íon, por sua vez, pode se coordenar ao mesmo centro metálico formando um anel, como em (5), ou a um novo metal, como em (2) ou (3). Nesse processo pode dar início à formação de um polímero de coordenação, como em (4) (KUKUSHKIN; TUDEL; POMBEIRO, 1996).

1.7 CICLOPALADADOS CONTENDO OXIMAS

Complexos de paládio(II) contendo oximas ortometaladas tem sido extensivamente investigados por suas propriedades catalíticas em reações orgânicas. São complexos geralmente estáveis na presença de oxigênio e umidade e muito utilizados como catalisadores em reações de Heck e Suzuki-Miyaura bem como nas reações de acoplamento do tipo Suzuki-Miyaura, Stille, Ullmann, Cassar-Heck-Sonogashira, Sila-Sonogashira, Glaser-type, Hiyama, e reações de alcoxycarbonilação (ALACID et. al., 2006).

Apesar do frequente emprego de complexos contendo oximas ortopaladadas como catalisadores pouco se conhece sobre as potencialidades antitumorais dos mesmos.

Sob o aspecto biológico, uma característica importante desses ciclopaladados foi descrito por Ryabov et. al. (1992). Os ciclopaladados contendo oximas do tipo $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que $C^2,N\text{-afox}$ = acetofenona oxima e L = piridinas são suscetíveis à hidrólise em pH de 3 a 10, originando espécies do tipo $[Pd(OH)(C^2,N\text{-afox})(L)]$ e $[Pd(OH_2)(C^2,N\text{-afox})(L)]^+$ em solução. Similarmente ao comportamento da cisplatina, o processo de aquação nesses ciclopaladados seria limitado no meio extracelular devido à concentração de íons cloreto da ordem de 100 mmol L^{-1} . Após a difusão pela membrana celular, a hidrólise seria favorecida devido à menor concentração de cloreto no interior das células tumorais ($4\text{ a }20\text{ mmol L}^{-1}$). Dessa forma, a aquação resultaria na formação de espécies mais reativas no interior da célula, capazes de interagir com os alvos farmacológicos.

O grupo de Química de Coordenação e Organometálicos (IQAr - UNESP) em parceria com outros pesquisadores tem investigado intensamente a atividade citotóxica de complexos de paládio(II) e os resultados vem demonstrando a potencialidade da aplicação medicinal dessa classe de compostos (BARRA et. al., 2016; CAIRES et. al., 1999; ROCHA et. al., 2016; SILVA et. al., 2015).

O uso de moléculas *N,S*-doadoras mostrou-se promissora para a atividade biológica de complexos de paládio(II), visto que elas podem estabelecer ligações estáveis com o metal e ao mesmo tempo interagir com biomoléculas sendo capazes de afetar o funcionamento normal das células (DAS; LIVINGSTONE, 1978; MATESANZ; SOUZA, 2007).

As tiouréias e seus derivados têm atraído atenção por suas possíveis aplicações biológica em agentes antitumorais e antibacterianos. A presença do nitrogênio “duro” e do enxofre “macio” (Princípio de Pearson) como átomos doadores, fornece uma ampla possibilidade de ligações para essas moléculas. (MORO et. al., 2009, 2015).

MORO et. al. (2009) investigaram a atividade citotóxica dos ciclopaladados $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{tu})]$ e $[\text{PdBr}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{tu})]$, dmba = *N,N*-dimetilbenzilamina e tu = tiouréia, frente as linhagens de células tumorais murino LM3 (Adenocarcinoma mamário murino) e LP07 (Adenocarcinoma de pulmão murino), (Figura 31), demonstrando que o ligante haleto influencia no potencial citotóxico apresentado pelos compostos.

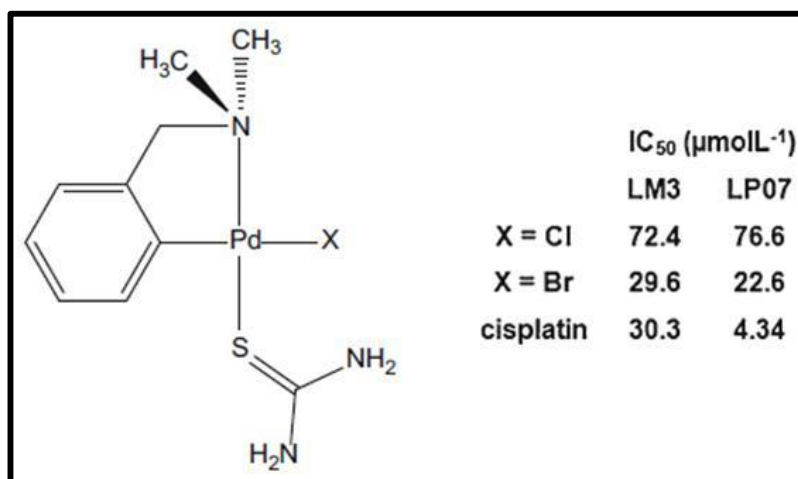


Figura 31 - Atividade citotóxica (IC₅₀) dos compostos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{tu})]$ e $[\text{PdBr}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{tu})]$ frente a LM3 e LP07.

Fonte: MORO et. al., 2015.

Posteriormente, ciclopaladados mono e binucleares, como $[\text{Pd}(\text{X})(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{tu})]$ e $[\text{Pd}(\mu\text{-X})(\text{C}^2, \text{N-dmba})_2]$ com $\text{X} = \text{Br}$ e I (Figura 32) foram sintetizados para investigação de propriedades mutagênicas e atividade citotóxica frente a células tumorais LM3 e LP07 e *Mycobacterium tuberculosis*.

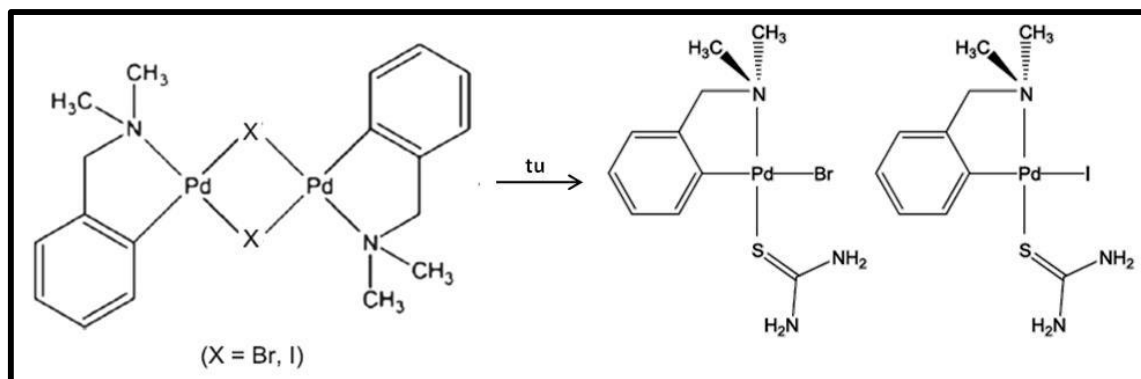


Figura 32 - Esquema de síntese para os compostos $[Pd(X)(C^2,N\text{-dm}ba)(tu)]$ e $[Pd(\mu\text{-}X)(C^2,N\text{-dm}ba)_2]$.
Fonte: MORO et. al., 2015.

Foi evidenciado que os compostos não apresentaram potencial mutagênico e que, de modo geral, a atividade citotóxica frente a LP07 é inferior a da cisplatina, no entanto, para LM3 o complexo mononuclear de iodo demonstrou ser duas vezes mais ativo que ela ($IC_{50} = 14,4 \mu\text{mol L}^{-1}$). Observou-se, também, que a concentração inibitória mínima dos compostos frente à *Mycobacterium tuberculosis* é afetada pelo haleto coordenado ao paládio. A atividade contra a linhagem H₃₇Rv de *M. tuberculosis* aumentou seis vezes quando o dímero de bromo foi clivado pela tiouréia (MORO et. al., 2015).

Motivado pelos resultados obtidos até o momento pelo nosso grupo, o presente trabalho tem como objetivo sintetizar e caracterizar compostos de paládio(II) contendo oximas ortometaladas e ligantes sulfurados, como tiouréias e tioamidas, e avaliar a citotoxicidade frente a um painel de células tumorais.

O princípio utilizado no planejamento dos ciclopálidados parte do nosso conhecimento prévio a respeito das estruturas moleculares dos compostos cuja citotoxicidade já foi evidenciada (MORO et. al., 2009, 2015). A partir desse ponto, foi sintetizado um determinado número de compostos, cuja estrutura apresenta pequenas variações em relação ao composto original, visando assim deduzir quais partes da molécula são importantes para a citotoxicidade e quais não são.

Neste trabalho, as variações introduzidas na estrutura do protótipo $[\text{Pd}(\text{X})(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{tu})]$ com tu = tiouréia, são mostradas na Figura 33.

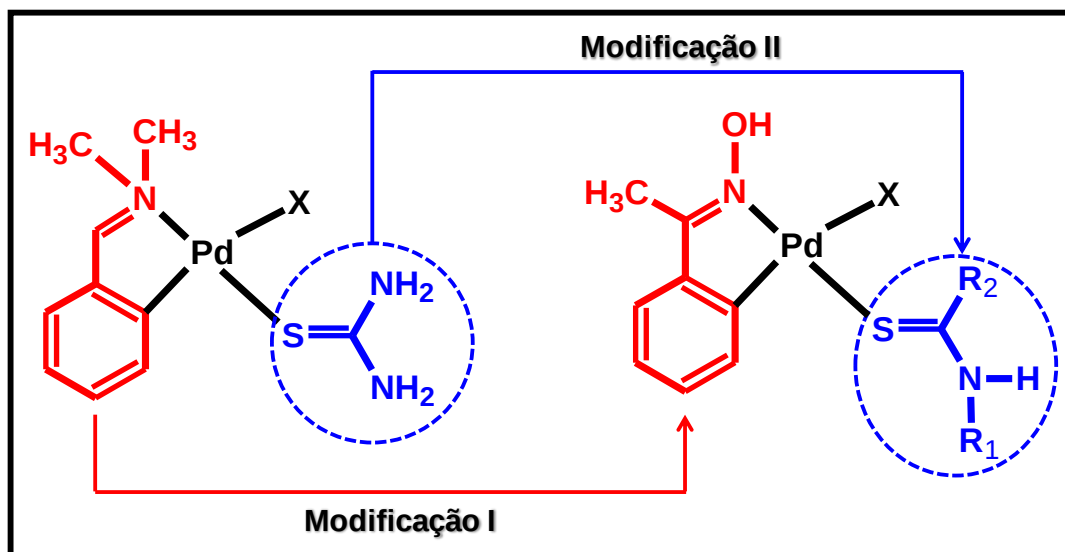


Figura 33 - Variações introduzidas na estrutura do protótipo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{tu})]$.

Fonte: Autor.

A substituição do anel ciclometalado $\text{C}^2, \text{N-dmba}$ do protótipo pelo $\text{C}^2, \text{N-afox}$ (**Modificação I**) foi fundamentada pelas evidências experimentais descritas no trabalho de Higgins et. al. (1993) no qual foi verificado que os organometálicos portadores anéis ciclometados ($\text{C} \curvearrowright \text{N}$) contendo insaturações tendem a ser mais citotóxicos que aqueles constituídos por aminas alifáticas. Pretende-se também avaliar a influência do tipo do ligante tiocarbonilado na citotoxicidade do composto mononuclear $[\text{Pd}(\text{X})(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$. É possível controlar a lipofilicidade do composto introduzindo pequenas alterações estruturais nas posições R_1 e R_2 do ligante tiocarbonilado (**Modificação II**), como, por exemplo, a substituição de átomos de H da tiouréia por grupos metil (*N*-metiltiouréia) ou fenil (*N*-feniltiouréia), entre outros.

2 OBJETIVOS



Considerando as potencialidades farmacológicas apresentadas pelos ciclometalados de paládio(II), objetiva-se neste trabalho sintetizar e caracterizar compostos ortopaladados inéditos do tipo $[Pd(X)(C^2,N\text{-afox})(L)]$, ($C^2,N\text{-afox}$ = acetofenonaóxima; L = tiouréias e tioamidas e X = Cl^- ou I^-), obtidos a partir da reação entre o precursor dimérico $[Pd(\mu\text{-Cl})(C^2,N\text{-afox})]_2$ e os respectivos ligantes, além de avaliar a atividade citotóxica frente a linhagens de células tumorais e com o intuito de melhorá-la, incorporá-los em sistemas lipídicos nanoestruturados para uma nova avaliação.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar os compostos ciclopalladados do tipo $[Pd(X)(C^2,N\text{-afox})(L)]$ a partir do precursor dimérico $[Pd(\mu\text{-Cl})(C^2,N\text{-afox})]_2$;
- Caracterizar, por diferentes técnicas, os compostos $[Pd(X)(C^2,N\text{-afox})(L)]$ com o intuito de propor uma possível estrutura;
- Avaliar a atividade citotóxica frente às células não tumorais e a um painel de linhagens de células tumorais murinas e humanas;
- Avaliar a aplicação de um sistema lipídico nanoestruturado na atividade citotóxica de alguns compostos frente às células, não tumoral e tumoral.

3 METODOLOGIA



A síntese, a caracterização e a avaliação da atividade citotóxica dos compostos ciclopaladados obtidos, envolve um conjunto de técnicas e procedimentos, descritos a seguir.

3.1 REAGENTES E SOLVENTES

De modo geral, todos os reagentes e solventes (P.A.) foram utilizados sem purificação prévia, sendo que a procedência deles está indicada na Tabela 1.

Tabela 1 - Procedência dos reagentes e solventes.

Reagentes	Procedência	Solventes	Procedência
Acetofenona oxima	Sigma-Aldrich	Acetona	<i>Panreac</i>
Cloreto de paládio (II)	Vetec	Acetona-d ₆	<i>Sigma-Aldrich</i>
Cloreto de lítio	Sigma-Aldrich	Ácido Acético	<i>Synth</i>
Iodeto de potássio	Merck	Etanol	<i>Merck</i>
<i>N,N'</i> -dimetilbenzilamida	Sigma-Aldrich	Éter dietílico	<i>Sigma-Aldrich</i>
<i>N</i> -feniltiouréia	Merck	Clorofórmio	<i>Merck</i>
<i>N,N'</i> -difeniltiouréia	Merck	Metanol	<i>Sigma</i>
<i>N</i> -metiltiouréia	Sigma-Aldrich	Pentano (C ₅ H ₁₂)	<i>Tedia</i>
<i>N,N'</i> -dimetiltiouréia	Sigma-Aldrich		
Tiouréia	Merck		
Tioacetoamida	Merck		
Tiobenzamida	Sigma-Aldrich		
Trietilamina	Acrôs		

Fonte: Autor.

Os solventes empregados durante as sínteses foram tratados com peneiras moleculares, para remoção do excesso de água, e armazenados em frascos de vidro escuro.

3.2 SÍNTESE DO PRECURSOR DIMÉRICO $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$

O precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$ foi sintetizado a partir do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-dmba})]_2$ obtido, previamente, por meio da reação entre cloreto de paládio (II) e o ligante *N,N'*-dimetilbenzilamina (dmba), como mostrado na Figura 34 (COPE e FRIEDRICH, 1968; MORO et. al., 2015).

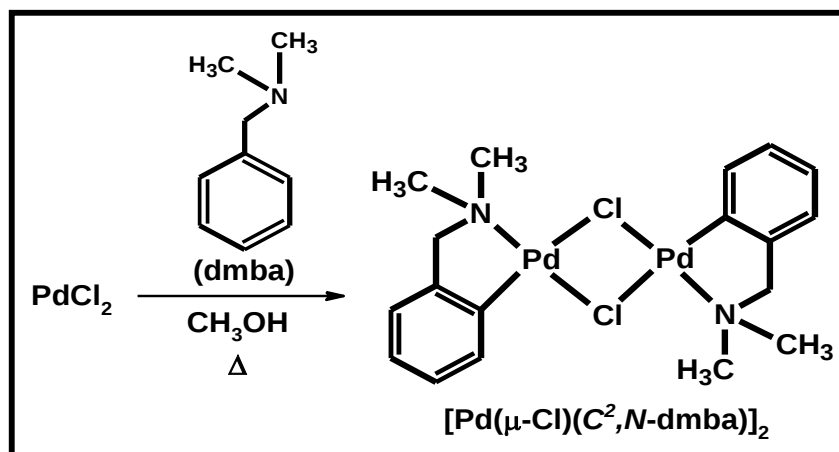


Figura 34 - Reação de síntese do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-dmba})]_2$.

Fonte: Autor.

A síntese do $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$ envolveu uma reação de transciclometalação entre o $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-dmba})]_2$ e a acetofenonaoxima (RYABOV et. al., 1992; SELVAKUMAR; VANCHEESAN; VARGHESE, 1997).

Na reação de transciclometalação (Figura 35), adicionou-se 0,90 mmols de $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-dmba})]_2$ em 20,0 mL de solução clorofórmio/ácido acético 1:1 (V/V), mantidos em refluxo a 50 °C e sobre agitação magnética constante.

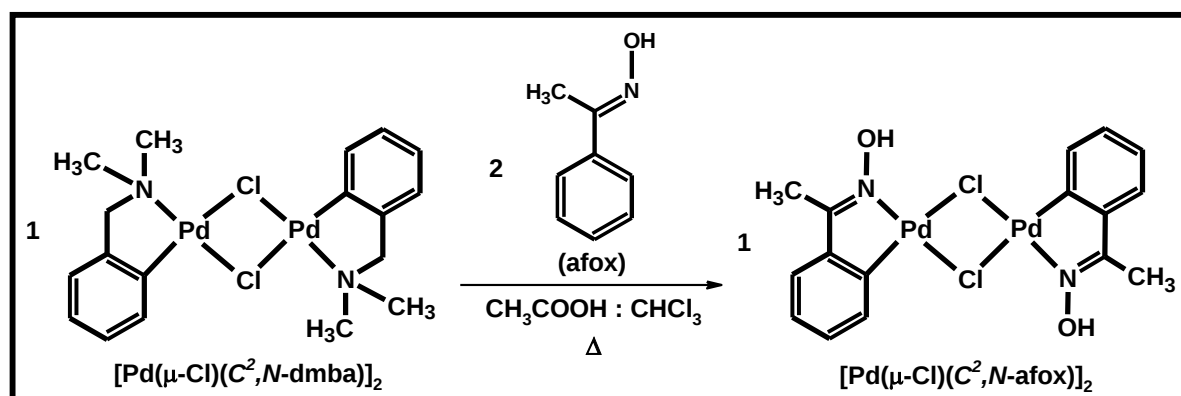


Figura 35 - Reação de transciclometalação.

Fonte: Autor.

Após a solubilização do composto adicionou-se, lentamente, 1,80 mmols de acetofenona oxima (afox) solubilizados em 10,0 mL da mistura clorofórmio/ácido acético 1:1 (V/V), mantendo o sistema em refluxo por 10 horas até o aparecimento de um precipitado amarelo esverdeado. Este precipitado foi filtrado e lavado com clorofórmio/ácido acético 1:1 (V/V) e éter etílico, para, então, ser seco sob vácuo, e armazenado para uso posterior. Rendimento: 90%.

3.3 SÍNTESE DOS COMPOSTOS CLOROPALADADOS

Os compostos ortopaladados inéditos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, em que (L = tiouréias ou tioamidas) foram sintetizados, como observado na Figura 36, por meio de reações de clivagem entre o dímero precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$ e o ligante tiocarbonilado apropriado (CAIRES; MAURO, 1996; MORO et. al., 2009).

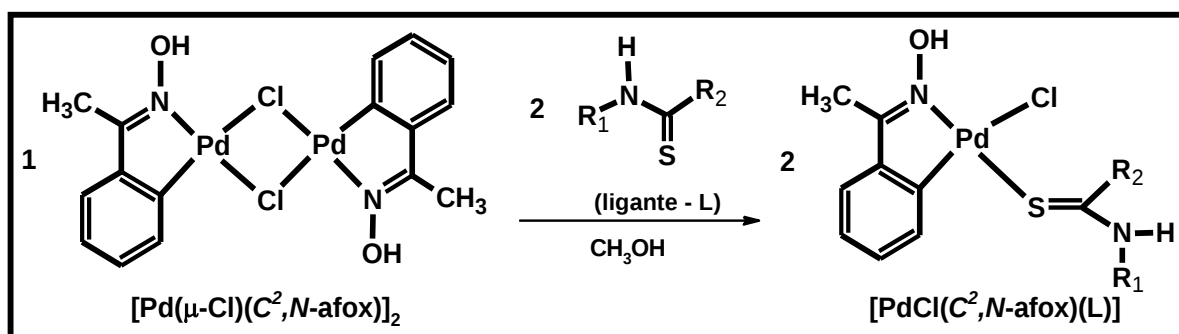


Figura 36 - Reação de clivagem entre o dímero $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$ e o ligante tiocarbonilado.

Fonte: Autor.

Nesta reação, adicionou-se um 0,15 mmols do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$ em 10,0 mL da mistura metanol/acetona 1:1 (V/V). Em seguida, adicionou-se, gota a gota, 0,30 mmols do ligante solubilizado em 5,0 mL de metanol. O sistema permaneceu sob agitação magnética por 2 horas e, então, foi mantido em repouso, a temperatura ambiente, até a evaporação total da solução. Os sólidos obtidos foram lavados com etanol/água 1:1 (V/V) e pentano para serem secos sob vácuo. Rendimento: 60 - 75%.

3.4 SÍNTESE DOS COMPOSTOS IODOPALADADOS

Adicionou-se 0,90 mmols do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})]_2$ em 25,0 mL de acetona, mantendo a suspensão resultante sob agitação magnética constante. Posteriormente, adicionou-se, gota a gota, 1,80 mmols de KI solubilizado em 15,0 mL de metanol contendo 15 gotas de água, como mostrado na Figura 37 (MORO et. al., 2009, 2015). O sistema permaneceu sob agitação magnética por 24 horas e, então, foi mantido em repouso, a temperatura ambiente, até a evaporação total da solução. O sólido obtido, de cor castanha avermelhado, foi lavado com etanol/água 1:1 (V/V) e pentano, para, então, ser seco sob vácuo, e armazenado para uso posterior. Rendimento: 77%.

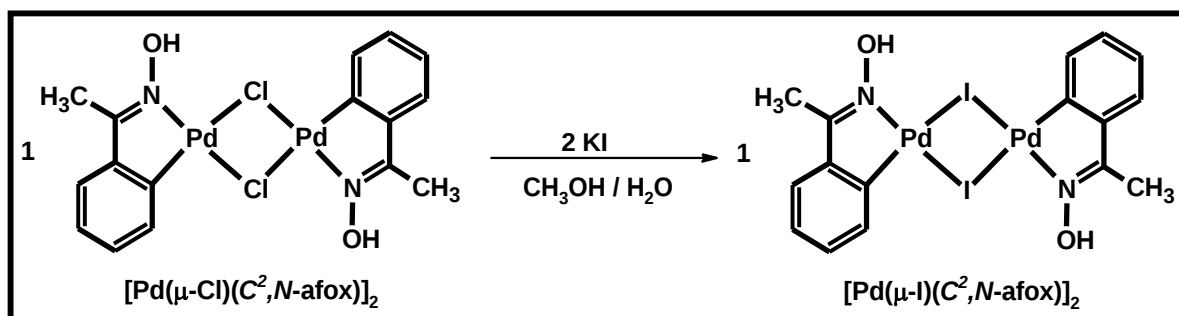


Figura 37 - Reação de substituição do haleto.

Fonte: Autor.

Já os complexos $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{L})]$, foram obtidos adicionando 0,15 mmols do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})]_2$, obtido anteriormente, em 10,0 mL da mistura metanol/acetona 1:1 (V/V). Em seguida, adicionou-se, gota a gota, 0,30 mmols do ligante solubilizado em 5,0 mL de metanol, como indicado na Figura 38.

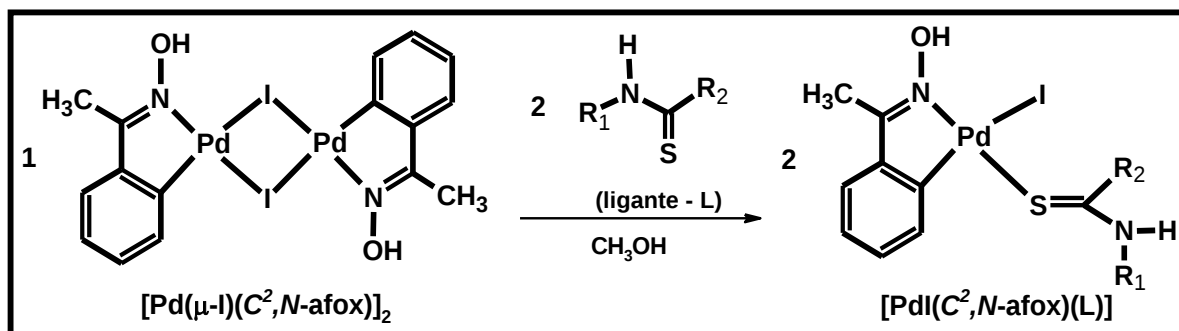


Figura 38 - Reação de clivagem entre o dímero $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})]_2$ e o ligante tiocarbonilado.

Fonte: Autor.

O sistema permaneceu sob agitação magnética por 24 horas e, então, foi mantido em repouso, a temperatura ambiente, até a evaporação total da solução. Os sólidos obtidos foram lavados com etanol/água 1:1 (V/V) e pentano para serem secos sob vácuo. Rendimento: 40 - 70%.

3.5 COMPOSTOS CICLOPALADADOS SINTETIZADOS

Os complexos de fórmula geral $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$ e $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$ sintetizados como descrito nos itens 3.3 e 3.4, respectivamente, assim como os ligantes tiocarbonilados empregados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2 - Complexos sintetizados e seus respectivos ligantes tiocarbonilados.

Complexos		Ligante - L	R ₁	R ₂
$[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$	$[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$			
(1)	(I1)	<u>tu</u> (tiouréia)	H	NH ₂
(2)	(I2)	<u>mtu</u> (N-metiltiouréia)	CH ₃	NH ₂
(3)	(I3)	<u>dm tu</u> (N,N'-dimetiltiouréia)	CH ₃	NHCH ₃
(4)	(I4)	<u>ftu</u> (N-feniltiouréia)	C ₆ H ₅	NH ₂
(5)	(I5)	<u>dftu</u> (N,N'-difeniltiouréia)	C ₆ H ₅	NHC ₆ H ₅
(6)	(I6)	<u>taa</u> (tioacetamida)	H	CH ₃
(7)	(I7)	<u>tbz</u> (tiobenzamida)	H	C ₆ H ₅

Fonte: Autor.

3.6 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS ORTOPALADADOS

Os compostos sintetizados foram caracterizados por análise elementar de C, H e N; Análise térmica (TG e DTA); Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV) e por Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).

3.6.1 ANÁLISE ELEMENTAR DE C, H E N

As análises quantitativas dos elementos carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas através do analisador Leco Instruments, modelo Truspec Micro CHNS-O, do Instituto de Química da Universidade Federal de Alfenas, pelo Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida.

3.6.2 ANÁLISE TÉRMICA (TG E DTA)

A análise termogravimétrica (TG) e térmica diferencial (DTA) foram realizadas utilizando uma termobalança TA Instruments, modelo SQD 600 capaz de operar da temperatura ambiente até valores superiores a 1100 °C.

As curvas foram obtidas com massa de amostra em torno de 10 mg, em cadinho de α -alumina, sob fluxo de ar sintético seco a 100 mL min⁻¹ e em uma razão de aquecimento de 20 °C min⁻¹. A substância de referência utilizada na obtenção dos dados foi α -alumina pura. As curvas TG e DTA foram feitas no Instituto de Química da Universidade Federal de Alfenas, pelo Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida

3.6.3 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NO INFRAVERMELHO (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos compostos com cloreto e iodeto, assim como os respectivos ligantes tiocarbonilados, foram registrados no espectrofotômetro NICOLET, modelo iS5, na região de 4000 - 400 cm⁻¹, utilizando pastilha de KBr.

3.6.4 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear para os compostos sintetizados foram registrados em espectrômetro multinuclear BRUKER, modelos Fourier 300 ou Avance III HD 600, operando a 300 e 600 MHz, respectivamente, para hidrogênio.

Foram obtidos espectros de ¹H, ¹³C, HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) e HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence). Utilizou-se acetona deuterada - (CD₃)₂CO (Sigma-Aldrich), como solvente para as amostras.

3.7 DIFRATOMETRIA DE RAIOS X POR MONOCRISTAL

As medidas de difração de raios X por monocristal foram realizadas no Instituto de Química de São Carlos, USP, pelo Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon.

Cristais amarelos alaranjados de três complexos do tipo $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (**1**), *N,N'*-dimetiltiouréia (**3**) e tioacetamida (**6**) foram obtidos a partir da evaporação lenta do solvente (acetona) de soluções saturadas deles.

Os dados foram coletados em um difratômetro BRUKER APEX II Duo, utilizando radiação K_{α} de Mo, monocromatizada por cristal de grafite, $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$, (OLIVEIRA et. al., 2014).

Procedimentos padrões foram realizados para redução dos dados e correção dos sinais. As estruturas foram resolvidas com SHELXS97 (SHELDRICK, 1997a) usando métodos diretos, e todos os átomos, exceto os de hidrogênio, foram refinados com parâmetros de deslocamento anisotrópico com SHELXL97 (SHELDRICK, 1997b). Os átomos de hidrogênio foram calculados em posições idealizadas e o programa Mercury (BRUNO, et. al., 2002) foi utilizado para gerar as imagens.

3.8 ENSAIOS BIOLÓGICOS

Ensaio biológicos foram conduzidos com o intuito de verificar a potencial atividade citotóxica dos complexos sintetizados frente a diferentes tipos de células não tumorais e tumorais. Todos os testes foram realizados em três ensaios independentes.

3.8.1 ENSAIOS HEMOLÍTICOS

Os ensaios hemolíticos foram realizados, para os cloropalaadados sintetizados, no Instituto de Química de Araraquara, UNESP, sob a supervisão do Prof. Dr. Saulo Santesso Garrido.

Para os ensaios foi utilizada amostra de sangue humano (protocolo número 46212515.0.0000.5398 do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências do campus de Bauru da UNESP - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”).

Uma solução de eritrócitos foi preparada adicionando 1,0 mL de sangue a um tubo eppendorf, cujo volume foi completado com tampão PBS (1,53 g Na_2HPO_3 + 0,81 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 4,4 g NaCl adicionados a 500 mL de água MiliQ). O tubo foi levado à centrífuga por 3 minutos a 3000 rpm e o sobrenadante obtido foi descartado. Adicionou-se mais tampão PBS e a centrifugação foi repetida. Tal procedimento foi realizado por mais quatro vezes a fim de se obter uma solução de eritrócitos livre da fração plasmática do sangue. Em seguida, adicionou-se 50 μL dessa solução em 950 μL de tampão PBS, obtendo a solução final de eritrócitos necessária para realização dos testes.

A capacidade hemolítica dos compostos de (1) a (7) foi avaliada preparando, em tubos eppendorf, 100 μL de soluções com diferentes concentrações. Os compostos foram previamente diluídos em DMSO e posteriormente em tampão PBS, de tal modo que a concentração final de DMSO em solução não ultrapassou 1%. Prepararam-se, também, em tubos eppendorf os controles, negativo e positivo do teste, aos quais foi adicionado DMSO na mesma concentração final utilizada nas soluções dos complexos. O controle negativo, representando 0% de hemólise, compreendeu 100 μL de tampão PBS + DMSO 1% e o controle positivo, representando 100% de hemólise, compreendeu 10 μL de Triton 1% com 90 μL de tampão PBS + DMSO 1%. O Triton foi empregado por ser um forte emulsificador de lipídeos capaz de romper a membrana plasmática das células.

A cada uma das soluções dos compostos e dos controles foi adicionado 100 μL da solução final de eritrócitos preparada anteriormente, para, então, serem incubadas a 37 °C por 1 hora. Após esse período, centrifugou-se as amostras por três minutos a 3000 rpm, e o sobrenadante resultante foi adicionado, em triplicata, a uma microplaca de 96 poços com fundo chato para leitura de absorbância a 540 nm, a partir da qual foi possível determinar a porcentagem de células que sofreram hemólise.

3.8.2 ENSAIOS DE CITOTOXICIDADE FRENTE À 4T1 E MELANOMAS

A atividade citotóxica dos cloropaladados frente às linhagens de células 4T1 (carcinoma mamário murino), B16F10-Nex2 (melanoma murino), A2058 (melanoma humano) e Sk-Mel-110 / Sk-Mel-05 (melanomas metastático humano) foram

conduzidos no Departamento de Farmacologia (Setor Modo de ação de Drogas) da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP, pelo pós-graduando Daniel Moreno Garcia e supervisão da Prof^a. Dr^a. Claudia Bincoletto Trindade.

As linhagens celulares 4T1, B16F10-Nex2 e A2058 foram doadas pela Prof^a. Dr^a. Elaine Guadalupe Rodrigues da Universidade Federal de São Paulo (São Paulo, Brasil) e foram mantidas em cultura contínua *in vitro* em meio RPMI-1640 - *Roswell Park Memorial Institute* (Sigma Chemical Co, MD) e suplementado com 2,0 mmol L⁻¹ de L-glutamina, 1% de penicilina (100 U mL⁻¹)^a, 100 µg mL⁻¹ de estreptomicina e 10% de soro fetal bovino (SFB), em estufa úmida a 37 °C e 5% de CO₂.

As linhagens SK-Mel-110 e SK-MEL-05 foram doadas pelo Prof. Dr. Mauro Piacentini da Università di Roma Tor Vergata (Roma, Itália) e foram cultivadas em meio DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*) em pH 7,2 e suplementado com 10 mmol L⁻¹ de tampão HEPES (Sigma), 25 mmol L⁻¹ de bicarbonato de sódio (Sigma), 1% de penicilina (100 U mL⁻¹)^a, 100 µg mL⁻¹ de estreptomicina e 10% de SFB, em estufa úmida a 37 °C e 5% de CO₂.

Os ensaios de citotoxicidade celular *in vitro* foram realizados com os compostos de (1) a (7) e cisplatina, os quais foram previamente diluídos em DMSO e posteriormente em meio de cultura, de tal modo que a concentração final de DMSO em solução não ultrapassou 1%. Todos os controles foram tratados com meio de cultura contendo DMSO com a mesma concentração final usada no tratamento dos complexos.

Esses ensaios têm como princípio quantificar a atividade mitocondrial por meio da formação de cristais de formazan, produto formado pela redução do MTT que ocorre principalmente na mitocôndria de células viáveis através da ação da succinato desidrogenase, fornecendo, assim, uma medida de viabilidade celular e/ou proliferação celular (MOSMANN, 1983).

Para isso, em placas de 96 poços com fundo chato, foram adicionadas, em triplicata, 5,0 x 10³ células/poço de cada linhagem contendo seu respectivo meio de cultura RPMI ou DMEM suplementado com 10% de SFB, para serem incubadas em estufa a 37 °C e 5% de CO₂. Após 24 horas, as células foram tratadas com diferentes concentrações dos complexos (variando de 1,0 a 100 µmol L⁻¹) e mantidas, novamente, em estufa por mais 24 horas. Em seguida, a viabilidade

^a U ou UI é a unidade internacional de medida usada para quantificar algumas substâncias que não permitem uma boa relação entre sua massa e efeito biológico.

celular foi determinada adicionando 10 μL do MTT ($5,0 \mu\text{g L}^{-1}$) em cada poço e incubando as placas no escuro a 37°C e 5% de CO_2 durante a noite.

A solubilização do MTT foi realizada após a incubação com 150 μL de uma solução contendo 10 % de dodecilsulfato de sódio (SDS) e $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ de HCl e a leitura de absorbância foi realizada em leitor de placas FlexStation® 3 Multimode Benchtop Reader em 540 nm.

3.8.3 ENSAIOS DE CITOTOXICIDADE FRENTE À HEPG2 E MRC-5

Os testes de citotoxicidade dos cloropaladados e dos iodopaladados frente à HepG2 (carcinoma hepatocelular de fígado) e MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano) foram conduzidos na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, UNESP, pela pós-doutoranda Isabel Cristiane da Silva sob supervisão do Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan.

As linhagens celulares HepG2 e MRC-5 foram obtidas da American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA) e mantidas em culturas *in vitro* em meio DMEM (*Dulbecos's Modified Eagle Medium*) suplementado com 1% de penicilina (100 U mL^{-1})^a, $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ de estreptomicina e 10% de soro fetal bovino (SFB), em estufa úmida a 37°C e 5% de CO_2 .

Os ensaios de citotoxicidade celular *in vitro* foram realizados com os compostos de (1) a (7) e de (I1) a (I7), os quais foram previamente diluídos em DMSO e posteriormente em meio de cultura, de tal modo que a concentração final de DMSO em solução não ultrapassou 1%. Todos os controles foram tratados com meio de cultura contendo DMSO com a mesma concentração final usada no tratamento dos complexos.

A viabilidade celular foi baseada no uso da resazurina um reagente azul não tóxico e não fluorescente que é reduzido pelas células viáveis a resorufina, um produto rosa e fluorescente. As células não viáveis perdem a capacidade de reduzir a resazurina e, portanto, não apresentam fluorescência (O'BRIEN et. al., 2000).

Sendo assim, foi semeado em placas de 96 poços com fundo chato, em triplicata, $2,5 \times 10^4$ células/poço de cada linhagem contendo seu meio de cultura (DMEM) suplementado com 10% de SFB, em um volume total de 100 μL , para, então, serem incubadas em estufa a 37°C e 5% de CO_2 por 24 horas.

^a U ou UI é a unidade internacional de medida usada para quantificar algumas substâncias que não permitem uma boa relação entre sua massa e efeito biológico.

Posteriormente, as células foram tratadas com diferentes concentrações dos complexos (variando de 0,8 a 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e mantidas, novamente, em estufa por mais 24 horas. Após esse período, cada poço foi tratado com 50 μL de resazurina (Sigma-Aldrich) 0,01% (m/V) em DMEM, mantido protegido da luz por, no máximo, 4 horas, em estufa a 37 °C e 5% de CO_2 .

A fluorescência foi medida no fluorímetro de placas Synergy H1 Hybrid Multi-Mode Microplate (Biotek, Winooski, VT, EUA) utilizando um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. As células não tratadas constituíram o controle negativo (células viáveis), e as células tratadas com 1% de DMF e doxorrubicina a 100 nmol (Sigma-Aldrich) constituíram o controle positivo (células não viáveis) (O'BRIEN et. al., 2000).

3.8.4 SISTEMAS LIPÍDICOS NANOESTRUTURADOS APLICADO NA AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE FRENTE À HEPG2 E MRC-5

Os compostos ortopaladados $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, $[\text{L} = \text{tiouréia (1)}, \text{N,N'-dimetiltiouréia (3)} \text{ e } \text{N,N'-difeniltiouréia (5)}]$ foram incorporados no interior de micelas, com o intuito de promover a proteção e o aumento da biodisponibilidade, para assim avaliar possíveis mudanças na atividade citotóxica desses complexos frente à HepG2 (carcinoma hepatocelular de fígado) e MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano).

A seleção desses compostos se fundamentou na citotoxicidade apresentada por eles frente a essas linhagens de células. O complexo (5), contendo uma tiouréia dissubstituída com dois grupos fenil apresentou melhor citotoxicidade, de tal modo que os complexos (3), contendo uma tiouréia dissubstituída com dois grupos metil, e (1), contendo uma tiouréia sem nenhum substituinte, foram selecionados para fins de comparação.

A incorporação e os ensaios de citotoxicidade foram conduzidos na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, UNESP, respectivamente, pela pós-doutoranda Patrícia Bento da Silva sob supervisão do Prof. Dr. Marlus Chorilli e Isabel Cristiane da Silva sob supervisão do Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan.

Os compostos foram adicionados ao sistema lipídico na concentração de 5000 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e a formulação foi sonicada, em banho de gelo, usando sonificador de

haste (Q700 da QSonica®) com potencia de 220 watts e modo descontínuo por 20 minutos com intervalo de 30 segundos por minuto, para, então, terem a atividade citotóxica avaliada semelhantemente ao descrito no item 3.8.3.

3.8.5 ENSAIOS DE CITOTOXICIDADE FRENTE À CAL27

Ensaio de citotoxicidade dos cloropaladados e dos iodopaladados frente à linhagem de carcinoma espinocelular oral (Cal27) foram conduzidos na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, USP, pela doutoranda Renata Nishida Goto e supervisão da Prof^a. Dr^a. Andréia Machado Leopoldino.

A linhagem celular Cal27 foi obtida da American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA) e mantida em cultura *in vitro* em meio DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*) suplementado com 1% de penicilina (100 U mL⁻¹)^a, 100 µg mL⁻¹ de estreptomicina e 10% de soro fetal bovino (SFB), em estufa úmida a 37 °C e 5% de CO₂.

Os ensaios de citotoxicidade celular *in vitro* foram realizados com os compostos de (1) a (7) e de (I1) a (I7), os quais foram previamente diluídos em DMSO e posteriormente em meio de cultura, de tal modo que a concentração final de DMSO em solução não ultrapassou 1%. Todos os controles foram tratados com meio de cultura contendo DMSO com a mesma concentração final usada no tratamento dos complexos.

A viabilidade celular foi baseada no uso da resazurina que correlaciona sua redução com a proliferação celular. As células foram distribuídas em placas de 96 poços com fundo chato contendo seu meio de cultura (DMEM) suplementado com 10% de SFB e incubadas em estufa a 37 °C e 5% de CO₂ por 24 horas. Após esse período, as células foram tratadas com diferentes concentrações dos complexos (variando de 5,0 a 200 µmol L⁻¹) e mantidas, novamente, em estufa por mais 48 horas.

Após a incubação, as placas foram tratadas com resazurina (Sigma-Aldrich) 0,01% (m/V) em DMEM e mantidas protegidas da luz por, no máximo, 4 horas, em estufa a 37 °C e 5% de CO₂.

^a U ou UI é a unidade internacional de medida usada para quantificar algumas substâncias que não permitem uma boa relação entre sua massa e efeito biológico.

A fluorescência foi medida no fluorímetro de placas Synergy 2 Multi-Mode Microplate Reader (Biotek, Winooski, VT, EUA) com excitação em 530 nm e emissão em 590 nm. Um poço contendo somente o meio e a resazurina foi utilizado como controle negativo da reação (células viáveis) e um poço tratado com CCCP (cianeto de carbonil-3-clorofenilhidrazona) a $20 \mu\text{mol L}^{-1}$ foi utilizado como controle positivo (células não viáveis) (O'BRIEN et. al., 2000; SOBRAL et. al., 2014).

3.8.6 ANÁLISE DO CICLO CELULAR POR CITOMETRIA DE FLUXO

As análises para os cloropaladados e os iodopaladados foram conduzidas na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, USP, pela doutoranda Renata Nishida Goto e supervisão da Prof^a. Dr^a. Andréia Machado Leopoldino.

A análise do ciclo celular por citometria de fluxo avaliou o conteúdo de DNA e RNA, definindo em qual fase do ciclo celular a célula se encontra por meio de marcação com iodeto de propídeo. As células HEK293 (célula embriônica renal humana) foram tratadas por 48 horas com os compostos, em seguida foram tripsinizadas e lavadas com tampão PBS, para então serem centrifugadas a $1000 \times g^a$ por 5 minutos e resuspendidas em etanol 70% gelado. Uma nova centrifugação foi realizada para descartar o etanol e, então, as células foram resuspensas em 500 μL de uma solução de tampão PBS contendo 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de PI (iodeto de propídio $69 \mu\text{mol L}^{-1}$; citrato de sódio $38 \mu\text{mol L}^{-1}$, pH 7,4). Nesta solução foi adicionado 5 μL de RNase ($10 \text{ mg } \mu\text{L}^{-1}$) e as células foram incubadas a 37°C por 30 minutos (SOBRAL et. al., 2014).

^aVelocidade dada em função da Força Centrífuga Relativa (FCR) ou Força G.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO



Ciclopaladados podem ser obtidos por meio da reação de um sal precursor de paládio, como Li_2PdCl_4 , e alguns substratos orgânicos que contenham um heteroátomo e uma cadeia que permita a ciclometalação. Dessa reação, obtêm-se um produto bimetálico no qual os dois átomos de paládio encontram-se unidos em ponte por um ânion, usualmente haletos ou pseudo-haletos. Boa parte dos ligantes ciclometalantes atuam como espécies bidentadas doadoras de quatro elétrons, e a natureza do grupo doador pode ser bem variada, as mais comuns são nitrogênio, fósforo e enxofre pertencentes a aminas, iminas, fosfinas, e tioéteres.

O método mais comum utilizado para essa síntese consiste na ativação de uma ligação C–H aromática assistida por um heteroátomo, sendo a reação de substituição eletrofílica a mais aceita para esse mecanismo. Assim um perfil reacional foi proposto na Figura 39. Nele o heteroátomo se coordena inicialmente ao átomo de paládio seguido da formação de um complexo π , que posteriormente se rearranja em um intermediário arênio, denominado complexo σ que então sofre a abstração de um próton para formar o produto ciclopaladado (DUPONT; PFEFFER, 2008).

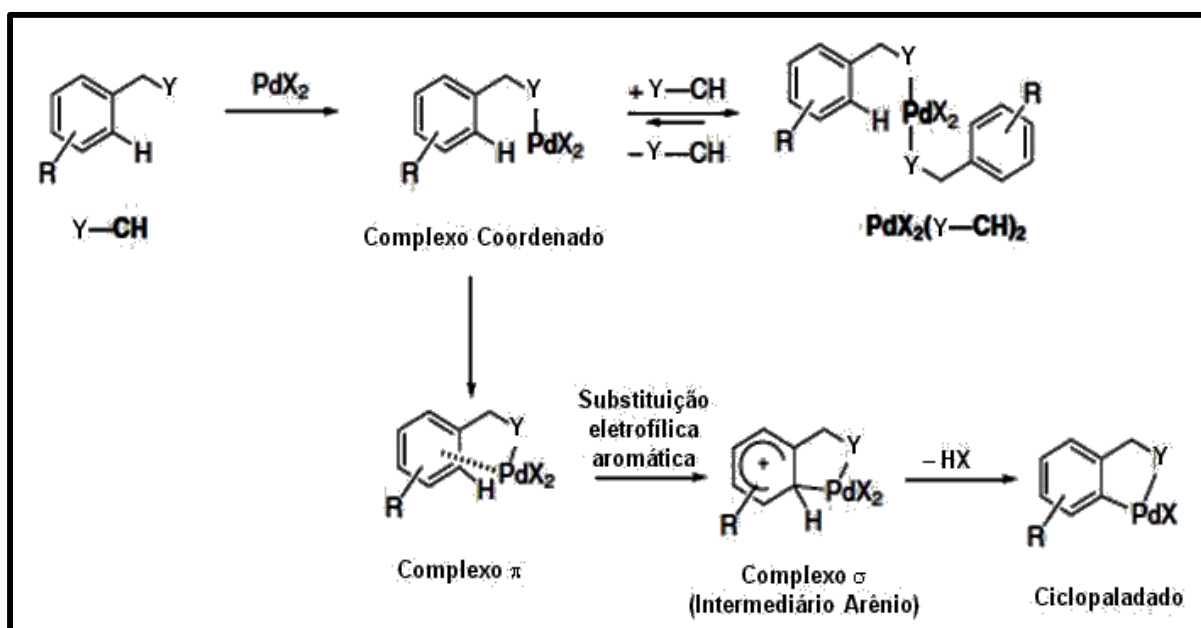


Figura 39 - Mecanismo de reação de formação de ciclopaladados através da ativação da ligação C–H aromática.

Fonte: Adaptado de DUPONT; PFEFFER, 2008.

Complexos ciclopaladados, também podem ser obtidos por meio da reação de transciclometalação. Ryabov et. al. (1992) investigaram a troca do ligante ciclometalado em meio de ácido acético e clorofórmio, a partir do dímero $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})\text{Cl}]_2$, como mostrado na Figura 40.

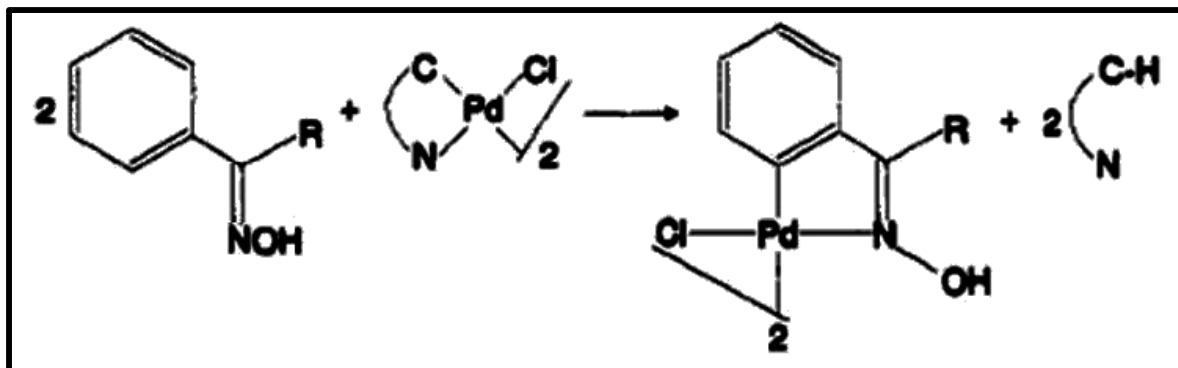


Figura 40 - Reação de transciclometalação em meio de ácido acético e clorofórmio.

Fonte: RYABOV et. al., 1992.

Foi proposto que o uso do ácido acético é essencial para troca do ligante, assim como a basicidade do heteroátomo, de modo que o novo ligante deve possuir um grupo doador menos básico do que o ligante de saída.

Inicialmente o mecanismo de reação envolve uma via dissociativa. O átomo de nitrogênio da *N,N'*-dimetilbenzilamina dissocia-se do centro metálico e é protonado pelo meio, o que dificulta sua re-coordenação. O ligante, agora, monodentado fica mais suscetível a acidólise da ligação Pd–C levando a formação de um sal de paládio seguido da ciclometalação com a oxima pelo mecanismo de ativação da ligação C–H aromática (DUPONT; PFEFFER, 2008; RYABOV et. al., 1992; SELVAKUMAR; VANCHEESAN; VARGHESE, 1997).

Nessa reação a amina coordenada ao paládio é trocada pela imina menos básica, como a acetofenonaoxima, levando a formação do dímero $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{afox})]_2$ e da *N,N'*-dimetilbenzilamina (DUPONT; PFEFFER, 2008).

Os ciclopaladados binucleares ligados em ponte por um haleto podem ser empregados como precursores na formação de complexos mononucleares por meio da reação de clivagem.

De acordo com Edwards et. al. (2005) a clivagem das pontes de halogênio nos dímeros podem levar a dois produtos isoméricos, o primeiro com o haleto *trans* ao carbono doador e o segundo com o ligante (L) *trans* ao carbono doador, como mostrado na Figura 41.

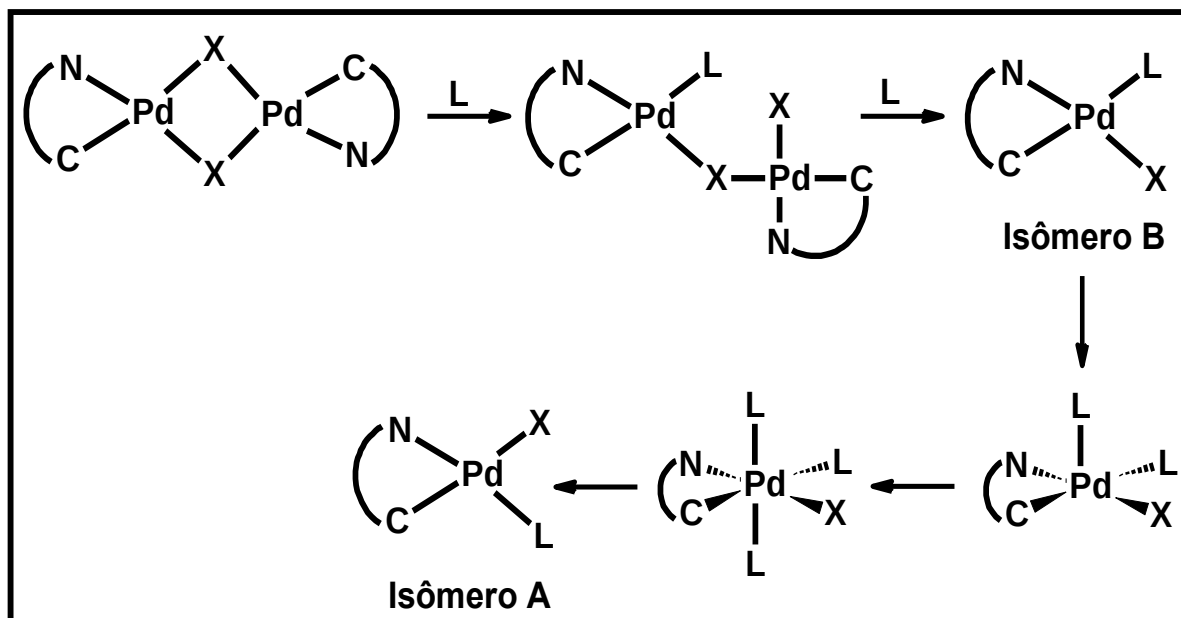


Figura 41 - Reação de clivagem do precursor dimérico para obtenção dos isômeros A e B.

Fonte: Adaptado de Edwards et. al., 2005.

Nessa reação o forte caráter *trans* direcionador do carbono faz com que a ponte de haleto *trans* a ele seja a primeira a ser quebrada, originando o isômero B. Entretanto, esse isômero pode ser levado a um estado de transição em que se forma um intermediário penta-coordenado que se reorganiza na forma do isômero A (BLACK et. al., 1994; EDWARDS et. al., 2005). Além do que, efeitos de impedimento estérico podem ser favoráveis à obtenção de um isômero em relação ao outro.

Ligantes como a tiouréia e seus análogos se destacam por apresentarem sítios de coordenação, como o átomo de enxofre e os átomos de nitrogênio.

Em boa parte dos compostos de paládio as tiouréias se coordenam pelo átomo de enxofre, uma vez que ele combina propriedades π -doadoras dos tiolatos ($R-S^-$) e σ -doadoras / π -aceitadoras dos tioéteres (R_2S). Além do fato dessa afinidade, também, ser descrita pelo princípio de dureza e maciez de ácidos e bases de Pearson, em que o enxofre, uma base macia, tende a interagir, preferencialmente, com um ácido macio, como o paládio (ARANTES, 2009; MATESANZ; SOUZA, 2007).

Da mesma forma, a troca de haleto pode ser explicada pelo Princípio de Pearson, em que o íon iodeto, considerado uma base mais macia que o íon cloreto, tenderá a substituí-lo na esfera de coordenação do paládio.

Desta forma, a caracterização dos ciclopaladados por diferentes técnicas foi de suma importância para evidenciar questões como a ciclometalação e a coordenação dos ligantes.

A análise elementar e análise térmica foram propostas para indicar questões relacionadas com a estequiometria, além do fato da segunda técnica ser utilizada, também, para avaliar o comportamento dos compostos frente ao gradiente de temperatura.

A espectroscopia vibracional no infravermelho e a espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foram de grande importância na compreensão e proposta de aspectos estruturais, pois permitiram identificar diferentes grupos funcionais, assim como os modos que eles se correlacionam.

Já a difratometria de raios X por monocristal foi categórica ao fornecer informações estruturais dos complexos no estado sólido, auxiliando na elucidação da estrutura de alguns ciclopaladados sintetizados neste trabalho.

4.1 CICLOPALADADOS DO TIPO $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$

Os complexos do tipo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, $[\text{C}^2, \text{N-afox}] =$ acetofenonaóxima e $\text{L} =$ tiouréia (**1**); N -metiltiouréia (**2**); N, N' -dimetiltiouréia (**3**); N -feniltiouréia (**4**); N, N' -difeniltiouréia (**5**); tioacetamida (**6**) e tiobenzamida (**7**) foram caracterizados a fim de elucidar suas estruturas e os resultados e análises encontram-se discutidos a seguir.

4.1.1 ANÁLISE ELEMENTAR DE C, H E N

Os valores obtidos na análise quantitativa de carbono, hidrogênio e nitrogênio, para os compostos ciclopaladados encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 - Análise elementar para os compostos cloropaladados.

Compostos	% C		% H		% N	
	Obt.	Calc.	Obt.	Calc.	Obt.	Calc.
(1)	30,9	30,7	3,4	3,4	11,5	11,9
(2)	32,8	32,8	3,9	3,8	11,0	11,4
(3)	35,2	34,7	4,3	4,2	10,8	11,4
(4)	42,6	42,0	4,0	3,7	9,4	9,8
(5)	50,1	50,0	4,1	4,0	8,1	8,3
(6)	34,4	34,2	3,8	3,7	7,7	7,9
(7)	44,2	43,6	3,7	3,6	6,5	6,7

Fonte: Autor.

Observa-se que a porcentagem obtida para cada elemento encontra-se muito próxima da calculada, sugerindo que há concordância na estequiometria proposta para os compostos.

4.1.2 ANÁLISE TÉRMICA

A Figura 42 apresenta as curvas TG e DTA obtidas para o composto (1). Nela, observa-se uma curva característica da termodecomposição de ciclopaladados, em que o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ se decompõe a paládio metálico.

A curva TG destaca que a decomposição térmica do complexo (1) ocorre em passos sucessivos que podem ser distribuídos em três etapas principais. Na primeira, observa-se uma grande perda de massa, entre 150 e 459 °C, atribuída à eliminação da tiouréia, do cloreto e da acetofenonaoxima.

A esta etapa, também, pode-se atribuir o início de uma absorção parcial de oxigênio, finalizada, apenas, na etapa seguinte com a formação de PdO estável até

cerca de 806 °C. Próximo a esta temperatura o PdO se decompõe formando um resíduo de paládio metálico.

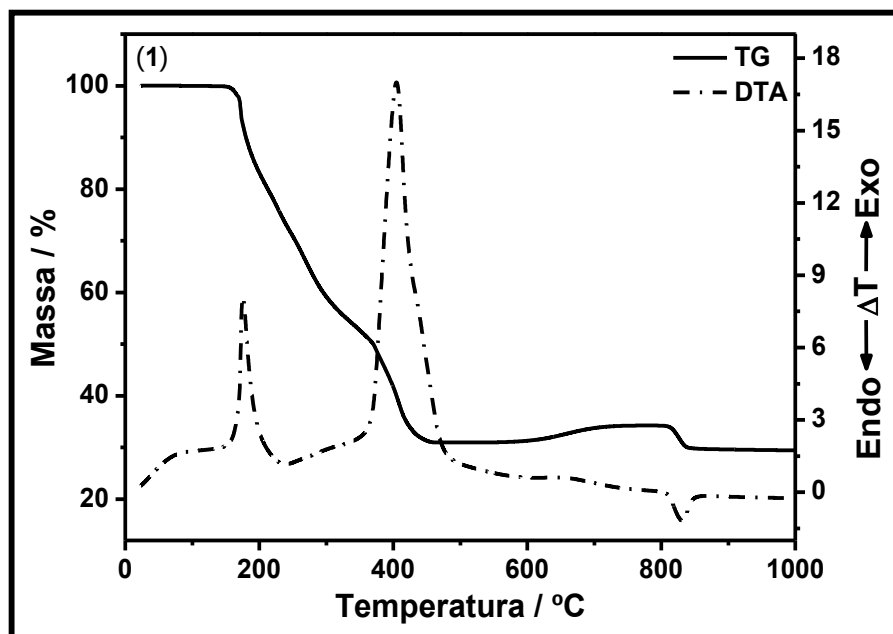


Figura 42 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (1).

Fonte: Autor.

A curva DTA exhibe dois eventos exotérmicos em torno de 176 e 404 °C que correspondem à perda dos ligantes observadas, de modo geral, na primeira etapa da decomposição e um evento endotérmico em torno de 830 °C característico da decomposição do PdO a paládio metálico.

As curvas TG e DTA, para os compostos (2) e (3) são mostrados nas Figuras 43 e 44, respectivamente.

Observa-se nas curvas TG que a decomposição dos compostos pode ser descrita em três etapas gerais semelhantemente ao observado em (1). No complexo (2) a primeira perda de massa entre 126 e 518 °C e no complexo (3) entre 137 e 476 °C corresponde à eliminação do cloreto, da acetofenona oxima e da *N*-metiltiouréia e *N,N'*-dimetiltiouréia, respectivamente.

Nesta etapa, ocorre a absorção parcial de oxigênio levando a formação de PdO na etapa seguinte. O óxido formado é estável até cerca de 800 °C, temperatura em que ele se decompõe formando paládio metálico.

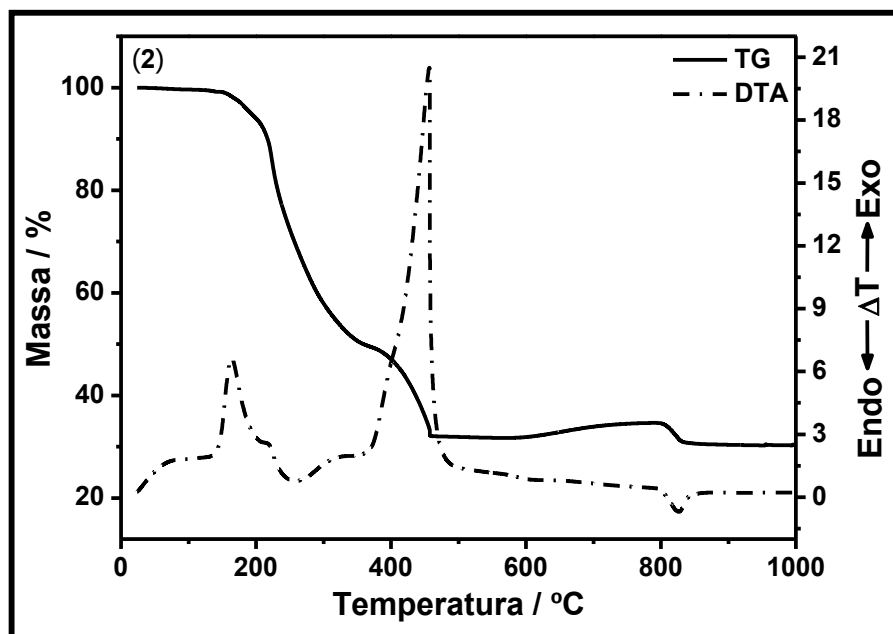


Figura 43 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{mtu})]$ (2).

Fonte: Autor.

Em ambos, as curvas DTA exibem dois eventos exotérmicos, que em (2) estão próximos a 164 e 457 °C e em (3) a 209 e 444 °C, sendo esses eventos associados à perda dos ligantes observadas na primeira etapa de decomposição. Um evento endotérmico próximo a 825 °C corresponde a decomposição do PdO a paládio metálico.

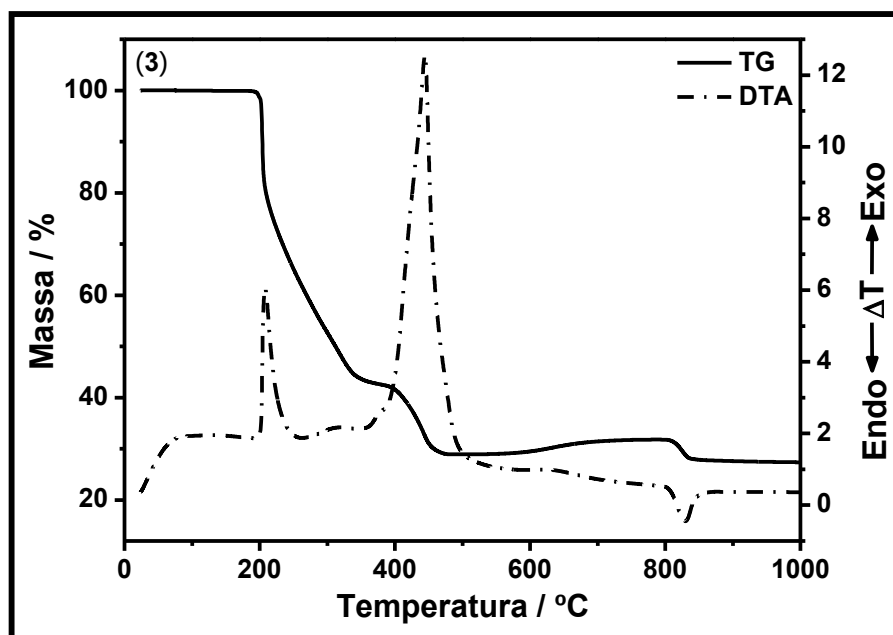


Figura 44 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dmtu})]$ (3).

Fonte: Autor.

As Figuras 45 e 46 apresentam as curvas TG e DTA para os compostos (4) e (5), respectivamente. É possível observar nas curvas TG que a decomposição desses compostos leva a formação de paládio metálico e, também, pode ser descrita, de modo geral, em três etapas diferentes.

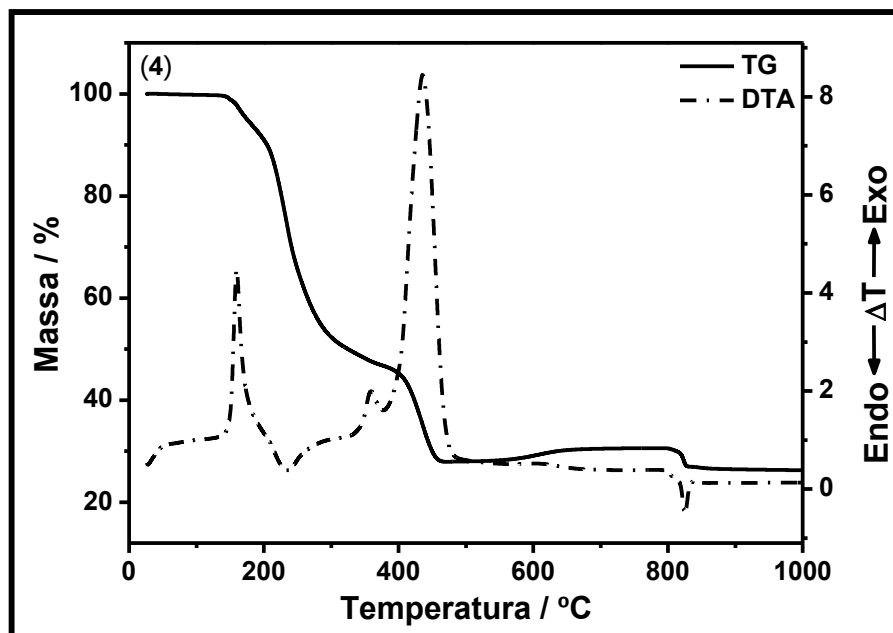


Figura 45 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{ftu})]$ (4).
Fonte: Autor.

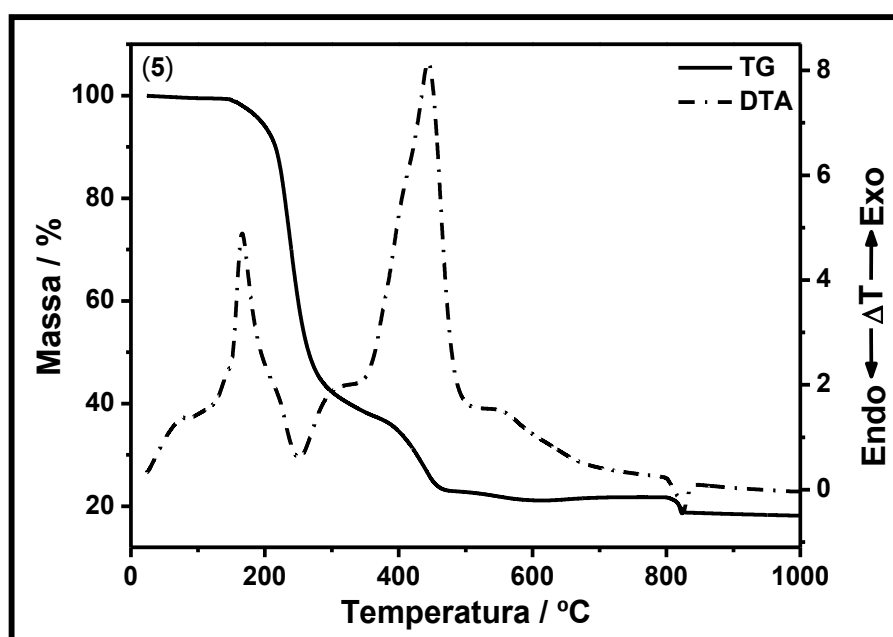


Figura 46 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dftu})]$ (5).
Fonte: Autor.

Na primeira etapa, a perda de massa entre 120 e 467 °C para (4), e 139 e 597 °C para (5) corresponde à eliminação do cloreto, da acetofenonaoxima e da *N*-feniltiouréia e *N,N'*-difeniltiouréia, respectivamente.

Atribuí-se a ela o início de uma absorção parcial de oxigênio, finalizada, apenas, na etapa seguinte com a formação de PdO estável até cerca de 795 °C. Próximo a esta temperatura o PdO se decompõe formando um resíduo de paládio metálico.

As curvas DTA exibem dois eventos exotérmicos em torno de 159 e 436 °C para (4) e 166 e 444 °C para (5) que correspondem à perda dos ligantes. Observa-se, também um evento endotérmico em torno de 825 °C característico da decomposição do PdO a paládio metálico.

As curvas TG e DTA, apresentadas nas Figuras 47 e 48, são para termodecomposição dos compostos (6) e (7), respectivamente.

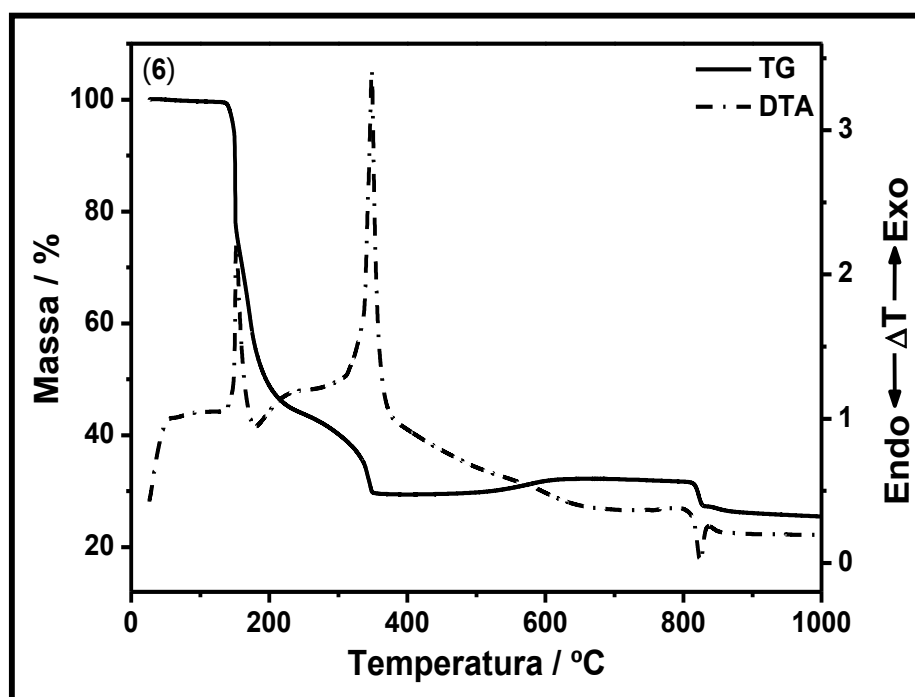


Figura 47 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{taa})]$ (6).

Fonte: Autor.

Semelhante aos outros cloro-complexos a decomposição desses dois compostos a paládio metálico envolve uma série de passos consecutivos que podem ser descritos em três etapas distintas. Para (6) a primeira perda de massa entre 127 e 357 °C e para (7) entre 144 e 464 °C corresponde à eliminação do cloreto, da acetofenonaoxima e da tioacetamida e tiobenzamida, respectivamente. Nesta etapa,

a absorção parcial de oxigênio inicia a formação de PdO finalizada na etapa seguinte.

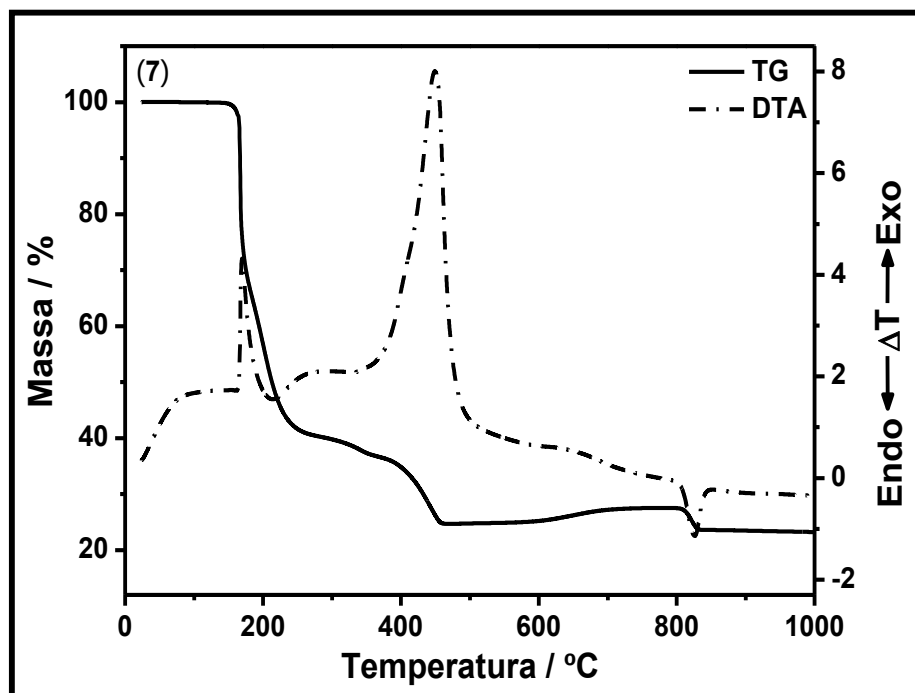


Figura 48 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tbz})]$ (7).

Fonte: Autor.

O óxido formado é estável até cerca de 805 °C, temperatura em que ele se decompõe gerando como resíduo paládio metálico.

As curvas DTA exibem dois eventos exotérmicos para (6), em torno de 153 e 348 °C, e para (7) em 170 e 449 °C que correspondem à perda dos ligantes observadas na primeira etapa da decomposição. A presença de um evento endotérmico em torno de 825 °C é atribuído a decomposição do PdO a paládio metálico e é típico em curvas de termodecomposição de ciclopaladados.

Os intervalos de temperatura, as perdas de massa, os picos da DTA e as respectivas atribuições observadas para cada uma das etapas de decomposição propostas para os compostos de (1) a (7) são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Dados de análise térmica para os compostos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{L})]$, $[\text{L} = \text{tu}$ (1); mtu (2); dmtu (3); ftu (4); dftu (5); taa (6) e tbz (7)].

Compostos	Etapas	$\Delta T / ^\circ\text{C}$	$\Delta m / \%$		DTA / $^\circ\text{C}$		Atribuição
			Obt.	Calc.	Endo	Exo	
(1)	1	150-459	-68,87	-68,42		176/405	-Cl, -tu, -afox, +0,15 O ₂
	2	575-727	+3,02	+3,18			+0,35 O ₂
	3	806-852	-4,39	-4,54	831		-0,50 O ₂
	Resíduo		29,78	30,22			Pd ⁰
(2)	1	126-518	-67,64	-68,32		164/457	-Cl, -tu, -afox, +0,30 O ₂
	2	596-748	+2,63	+2,18			+0,25 O ₂
	3	798-868	-4,12	-4,81	826		-0,55 O ₂
	Resíduo		30,49	29,06			Pd ⁰
(3)	1	137-476	-70,9	-70,33		209/444	-Cl, -tu, -afox, +0,20 O ₂
	2	557-733	+2,63	+2,52			+0,30 O ₂
	3	803-867	-4,02	-4,21	830		-0,50 O ₂
	Resíduo		27,74	27,99			Pd ⁰
(4)	1	120-467	-71,83	-72,53		159/436	-Cl, -tu, -afox, +0,35 O ₂
	2	535-729	+2,44	+1,87			+0,25 O ₂
	3	798-862	-3,96	-4,48	825		-0,60 O ₂
	Resíduo		26,60	24,85			Pd ⁰
(5)	1	139-597	-78,19	-77,00		166/444	-Cl, -tu, -afox, +0,30 O ₂
	2	631-723	+0,57	+0,95			+0,15 O ₂
	3	794-833	-3,00	-2,86	824		-0,45 O ₂
	Resíduo		18,75	21,10			Pd ⁰
(6)	1	127-357	-70,00	-71,06		153/348	-Cl, -tu, -afox, +0,10 O ₂
	2	474-616	+2,46	+3,19			+0,35 O ₂
	3	803-831	-4,36	-4,56	825		-0,45 O ₂
	Resíduo		27,32	30,31			Pd ⁰
(7)	1	144-464	-75,15	-74,25		170/449	-Cl, -tu, -afox
	2	510-729	+2,63	+3,48			+0,45 O ₂
	3	804-837	-3,82	-3,48	826		-0,45 O ₂
	Resíduo		23,62	25,75			Pd ⁰

Fonte: Autor.

Dessa análise observa-se que a inserção de grupos metil ou fenil à estrutura do ligante tiocarbonilado influenciou a estabilidade térmica desses complexos. A Figura 49 mostra uma comparação das curvas TG para os complexos de (1) a (7).

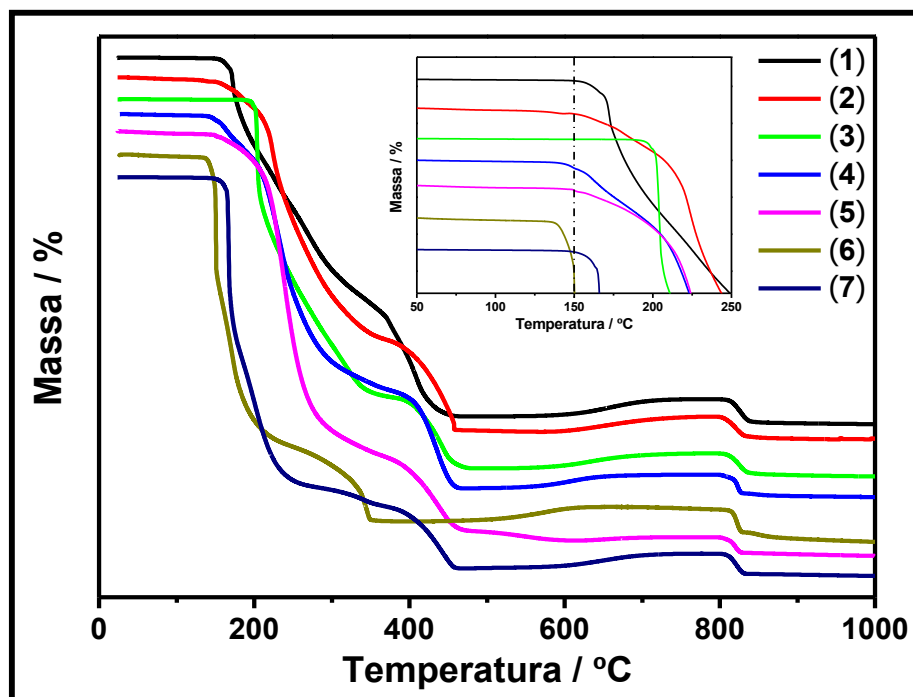


Figura 49 - Curvas TG dos complexos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{L})]$, $[\text{L} = \text{tu}$ (1); mtu (2); dmtu (3); ftu (4); dftu (5); taa (6) e tbz (7)].

Fonte: Autor.

Para o composto (3) a inserção de duas metilas, à estrutura da tiouréia, aumentou a temperatura inicial de decomposição em 35 °C em relação à (1). Para os compostos (2), (4) e (5) a inclusão de grupos metil e fenil reduziu a temperatura inicial de decomposição em 24, 30 e 11 °C, respectivamente. O mesmo comportamento foi observado para os análogos de tioamida, em que a temperatura foi reduzida em 23 °C para (6) e 6 °C para (7).

A comparação entre os complexos de (2) a (7) indica que a presença de dois grupos à estrutura da tiouréia, como em (3) e (5), e seu análogo de tiobenzamida (7) tornam esses compostos mais estáveis quando comparados aos compostos com apenas um grupo, como em (2) e (4) e ao análogo de tioacetamida (6).

É possível correlacionar, também, a declividade da curva TG com a velocidade de saída de cada um dos ligantes. Nos compostos, em que a saída dos ligantes é mais rápida a declividade da curva é mais acentuada do que naqueles em que a saída ocorre mais lentamente. A princípio, essa relação poderia ser utilizada para estabelecer uma possível ordem da força de interação dos ligantes ao centro metálico e, assim, ser empregada para prever aspectos sob o comportamento de termodecomposição dos complexos.

No entanto, tal correlação não é suficiente para predizer a estabilidade térmica dos compostos, uma vez que outros fatores, diferentes da força de interação, podem atuar em conjunto para tornar o composto mais ou menos estável termicamente. Dessa forma, das curvas TG pode-se inferir que a estabilidade térmica dos complexos segue a seguinte ordem: (1) > (3) > (7) > (5) > (6) $\cong$ (2) > (4).

4.1.3 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)

As atribuições realizadas em todos os espectros foram alicerçadas na literatura, em trabalhos contendo cálculos espectroscópicos para atribuição de bandas no infravermelho.

Os espectros de infravermelho obtidos para acetofenonaoxima (**afox**) e para o dímero precursor sintetizado $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, N\text{-afox})]_2$ são mostrado na Figura 50.

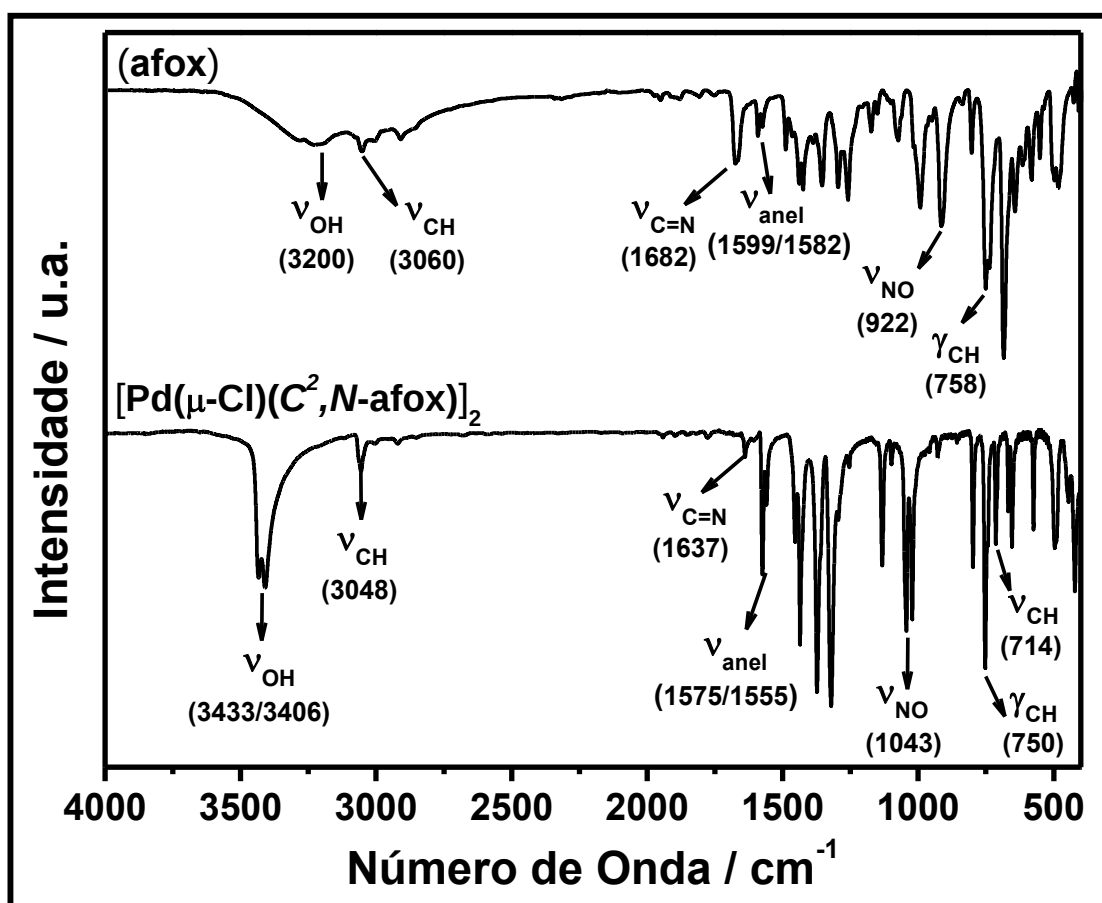


Figura 50 - Espectros de IV para a acetofenonaoxima e para o precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, N\text{-afox})]_2$.

Fonte: Autor.

Nos espectros de IV observam-se bandas características do anel aromático da acetofenona oxima. As bandas em torno de 3050 cm^{-1} referem-se ao estiramento da ligação C–H. Já os estiramentos da ligação C=C (ν_{anel}) aparecem em torno de 1580 cm^{-1} , enquanto que o modo vibracional δ_{CH} em 750 cm^{-1} (SILVERSTAEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005; SOCRATES, 1997).

A Tabela 5 apresenta um resumo das principais absorções na região do infravermelho observadas nos espectros da acetofenona oxima e do precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$.

Tabela 5 - Principais absorções no infravermelho observadas nos espectros da acetofenona oxima (afox) e do precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$.

Número de Onda / cm^{-1}		Atribuições
(afox)	$[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$	
3200 <i>m, al</i>	3433 <i>m</i> , 3406 <i>m</i>	ν_{OH}
3060 <i>f</i>	3048 <i>f</i>	ν_{CH}
1682 <i>m</i>	1637 <i>f</i>	$\nu_{\text{C=N}}$
1599 <i>f</i> , 1582 <i>f</i>	1575 <i>m</i> , 1555 <i>f</i>	$\nu_{\text{C=C}} (\nu_{\text{anel}})$
922 <i>mf</i>	1043 <i>mF</i>	ν_{NO}
758 <i>F</i>	750 <i>F</i>	δ_{CH}
- // -	714 <i>m</i>	ν_{CH}

Atribuições: ν = estiramento, δ = deformação angular.

Intensidades: *F* = forte, *mF* = média-forte, *m* = média, *mf* = média-fraca, *f* = fraca; *al* = alargado.

Fonte: Autor.

A comparação das bandas do precursor com a da acetofenona oxima revela um deslocamento significativo das bandas atribuídas aos estiramentos das ligações O–H, C=N e N–O. No primeiro e terceiro caso foi observado um deslocamento para freqüências maiores, sendo de, aproximadamente, 200 cm^{-1} e de 121 cm^{-1} , respectivamente. No segundo caso o deslocamento foi para freqüências menores, sendo de 45 cm^{-1} .

Esse fato pode ser explicado ao considerar que as oximas se coordenam aos metais de transição como ligantes σ -doador e π -receptor. O alongamento da ligação C=N, deslocando a freqüência vibracional para menores comprimentos de onda, pode ser interpretado pela formação da ligação σ -doadora e da retrodoação π do metal para o átomo de nitrogênio que, por outro lado, estabiliza as ligações N–O e

O–H deslocando suas frequências para maiores comprimentos de onda (ALY; BAGHLAF; GANJI, 1985; ALY; EL-SAID, 1981; KEENEY; OSSEO-ASARE; WOODE, 1984).

Vale ressaltar, que a banda em 714 cm^{-1} no precursor pode ser atribuída ao estiramento C–H de sistemas aromáticos ortosubstituídos, que em conjunto com a presença das típicas bandas da oxima, pode servir de indicativo da ocorrência da transciclometalação (NAKAMOTO, 1997; SOCRATES, 1997).

O espectro vibracional na região do infravermelho para a tiouréia (tu) é mostrado na Figura 51.

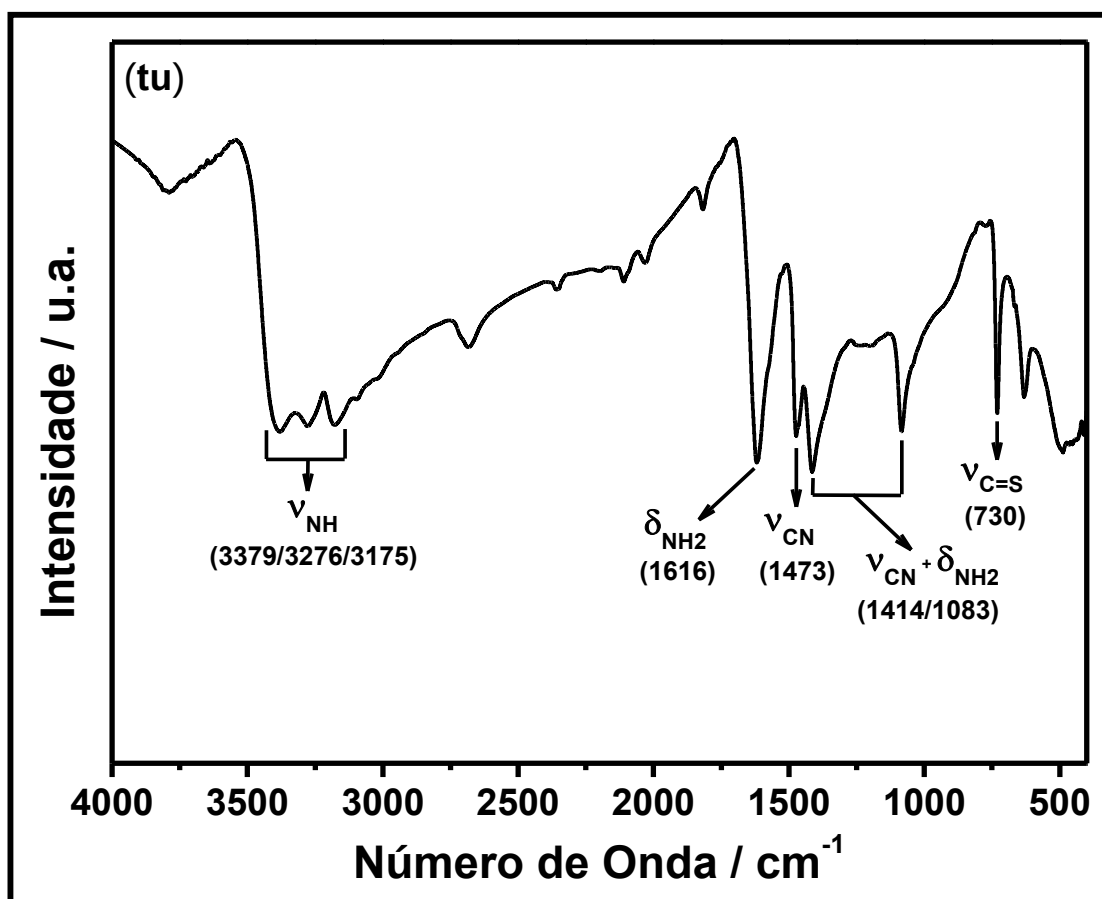


Figura 51 - Espectro no infravermelho para o ligante tiouréia (tu).

Fonte: Autor.

É possível observar no espectro bandas referentes aos estiramentos e deformações angulares das ligações N–H, assim como os estiramentos das ligações C–N e C=S. Na região entre 3380 e 3170 cm^{-1} observa-se três bandas fortes e alargadas referentes ao estiramento N–H. Em 1616 cm^{-1} a banda forte pode ser atribuída à deformação angular do NH_2 . O estiramento da ligação C–N aparece em

1473, 1414 e 1083 cm^{-1} , sendo que nessas duas últimas bandas pode-se observar, também, a contribuição da deformação angular do NH_2 . Já o estiramento da ligação $\text{C}=\text{S}$ pode ser atribuído a um sinal médio em 730 cm^{-1} (BOMBICZ et. al., 2004; BOTT et. al., 1998).

Os espectros vibracionais no infravermelho para os ligantes *N*-metiltiouréia (**mtu**) e *N,N'*-dimetiltiouréia (**dmu**) são mostrados na Figura 52.

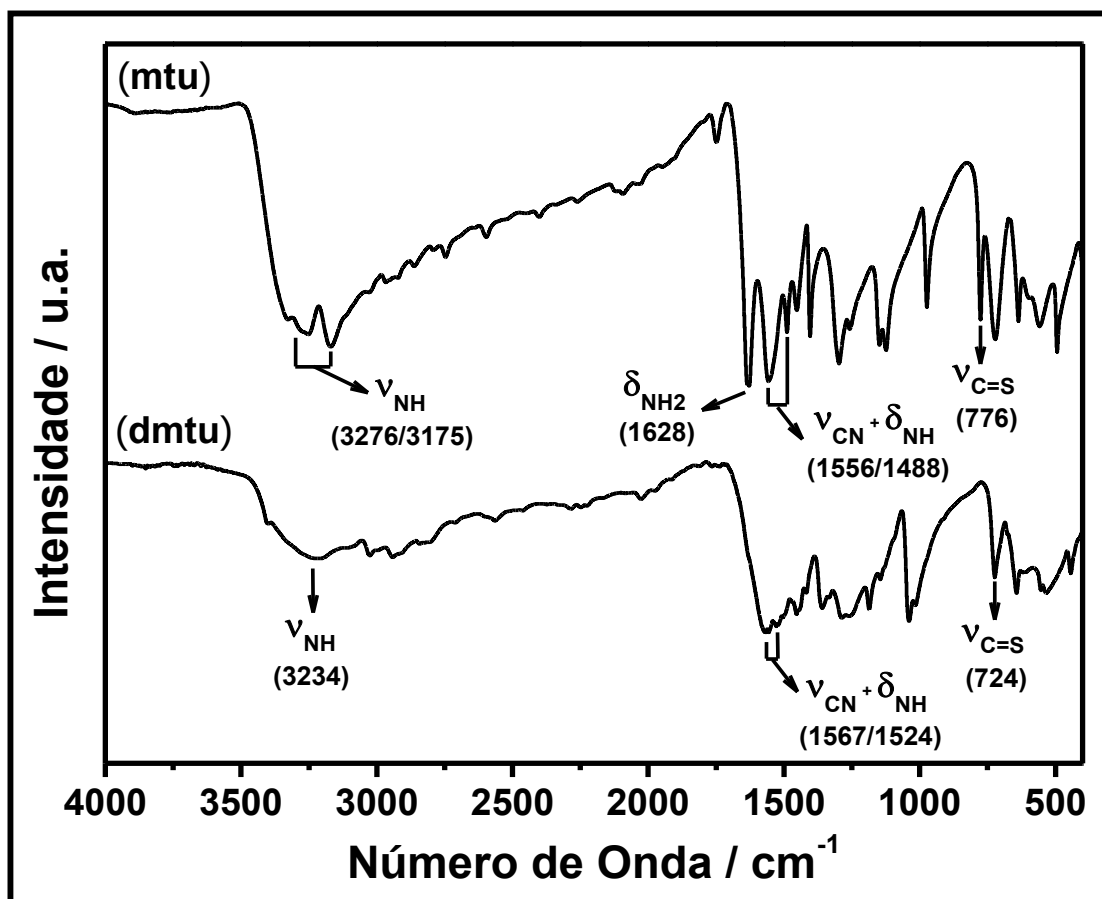


Figura 52 - Espectros no infravermelho para os ligantes *N*-metiltiouréia (**mtu**) e *N,N'*-dimetiltiouréia (**dmu**).

Fonte: Autor.

Nos espectros de infravermelho para **mtu** e **dmu** observam-se bandas referentes aos estiramentos e deformações angulares das ligações $\text{N}-\text{H}$, $\text{C}-\text{N}$ e $\text{C}=\text{S}$. Para **mtu** o estiramento $\text{N}-\text{H}$ pode ser atribuído a duas bandas fortes observadas em 3276 e 3175 cm^{-1} . A deformação angular do grupo NH_2 é observada em 1628 cm^{-1} , enquanto que o estiramento da ligação $\text{C}-\text{N}$ pode ser atribuído, em conjunto com a deformação angular $\text{N}-\text{H}$, a duas bandas fortes em 1567 e

1524 cm^{-1} . Em 776 cm^{-1} observa-se uma banda forte que pode ser atribuída ao estiramento C=S. (MIDO et. al., 1999).

Já para **dm_{tu}**, observa-se uma banda forte e alargada em 3234 cm^{-1} atribuída ao estiramento N–H. Em 1567 e 1524 cm^{-1} observam-se duas bandas decorrentes do estiramento C–N e da deformação angular N–H, enquanto que o estiramento C=S pode ser atribuído à banda em 724 cm^{-1} (DEVI; SATHYANARAYANA, 1980).

Os espectros vibracionais no infravermelho para *N*-feniltiouréia (**ftu**) e *N,N'*-difeniltiouréia (**dftu**) são mostrados na Figura 53.

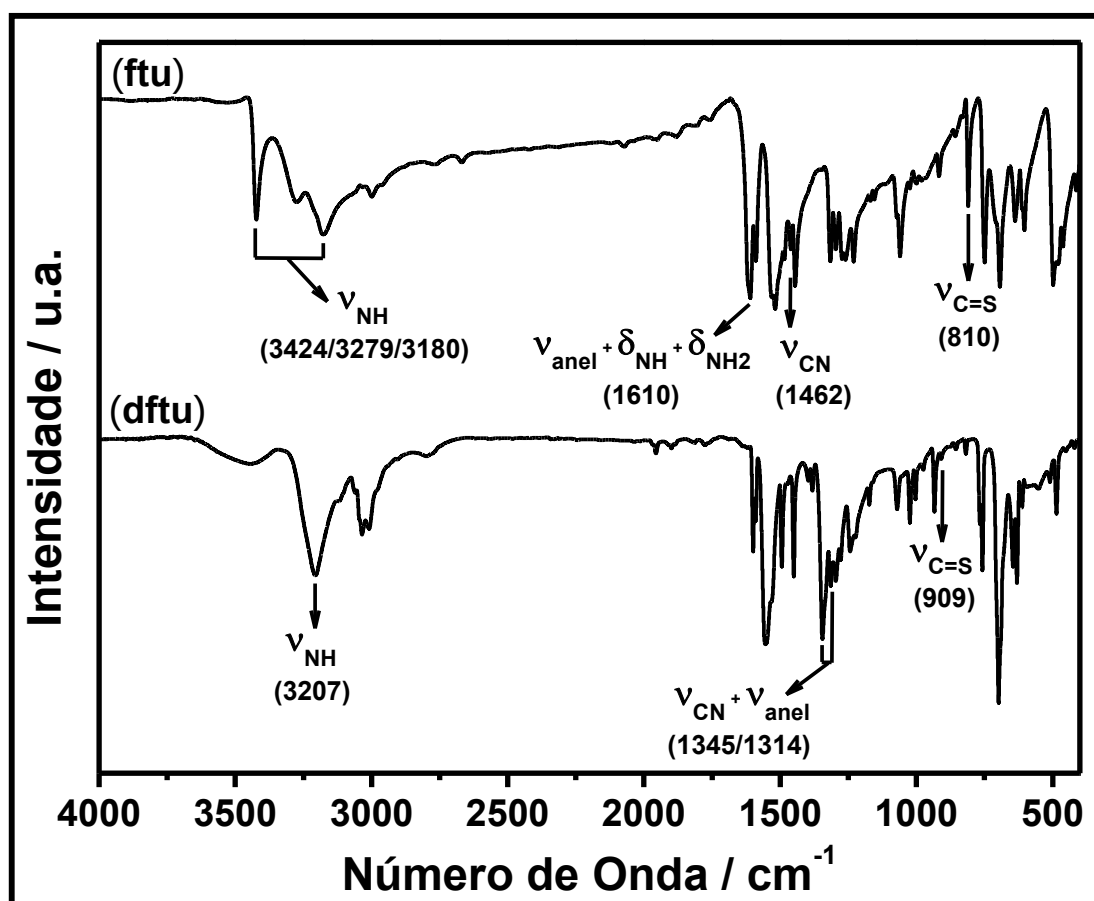


Figura 53 - Espectros no infravermelho para os ligantes *N*-feniltiouréia (**ftu**) e *N,N'*-difeniltiouréia (**dftu**).

Fonte: Autor.

É possível observar bandas referentes aos estiramentos e deformações angulares das ligações N–H, assim como os estiramentos das ligações C=C (anel), C–N e C=S.

No espectro da **ftu**, na região entre 3425 e 3180 cm^{-1} observa-se três bandas médias e alargadas atribuídas ao estiramento N–H, enquanto que, para **dftu**, esse

estiramento é atribuído a uma única banda em 3207 cm^{-1} . Na **ftu** a deformação angular do NH e NH_2 , assim como os estiramentos das ligações C=C, é atribuída à banda em 1610 cm^{-1} . Em 1462 cm^{-1} tem-se a banda do estiramento C–N e em 810 cm^{-1} a do estiramento C=S (BADAWI, 2009).

Na **dftu** as bandas dos estiramentos C=C e C–N são atribuídas em 1345 e 1314 cm^{-1} , enquanto que o estiramento C=S corresponde a uma banda fraca em 909 cm^{-1} (PANICKER et. al., 2010).

Os espectros vibracionais na região do infravermelho para as tioamidas são mostrados na Figura 54.

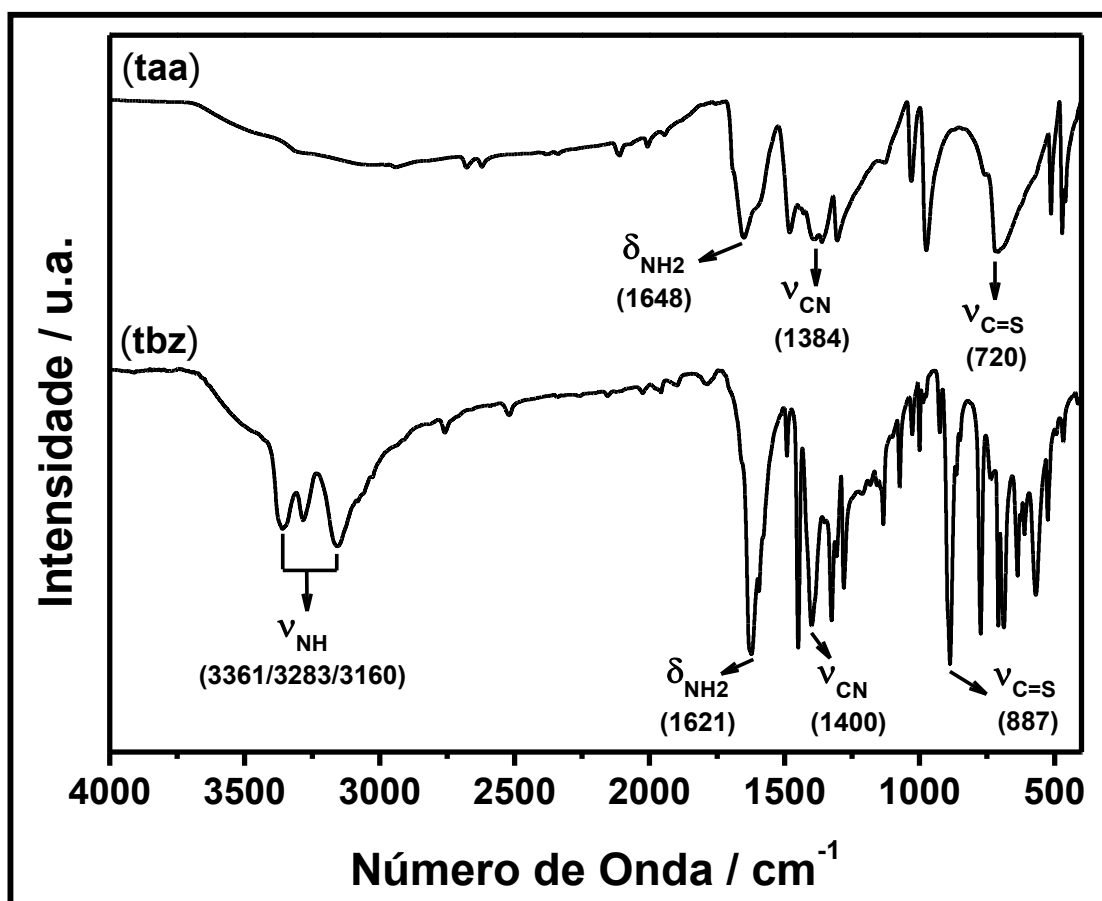


Figura 54 - Espectros no infravermelho para os ligantes tioacetamida (**taa**) e tiobenzamida (**tbz**).

Fonte: Autor.

Para as tioamidas observam-se espectros, no infravermelho, semelhantes aos das tiouréias. Para **taa** as bandas fortes em 1384 e 720 cm^{-1} correspondem aos estiramentos C–N e C=S, respectivamente. A deformação angular do NH_2 foi atribuída à banda em 1648 cm^{-1} (JENSEN; NIELSEN, 1966; SUZUKI, 1962).

Para o **tbz** o estiramento N–H corresponde a três bandas médias entre 3365 e 3160 cm^{-1} . Os estiramentos das ligações C–N e C=S estão em 1400 e 887 cm^{-1} , respectivamente, e a deformação angular do NH_2 em 1621 cm^{-1} (CASTIÑEIRAS; ARGUERO; MASAGUER, 1984, 1985).

A Figura 55 apresenta o espectro vibracional na região do infravermelho para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (**1**).

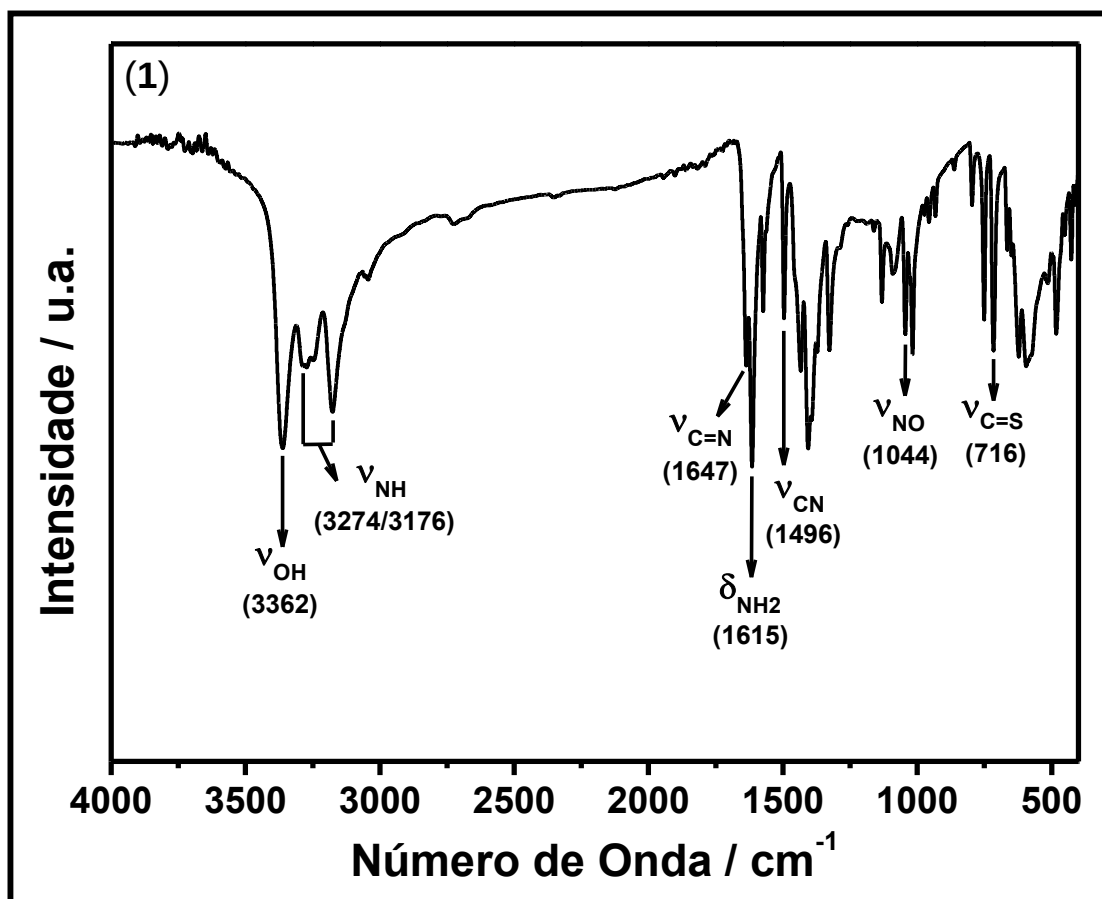


Figura 55 - Espectro no infravermelho para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (**1**).

Fonte: Autor.

Nesse espectro é possível observar bandas atribuídas a estiramentos da oxima e da tiouréia.

As bandas em 3362, 1647 e 1044 cm^{-1} atribuídas, respectivamente, aos estiramentos das ligações O–H, C=N e N–O encontram-se deslocadas quando comparadas à acetofenona oxima livre, semelhantemente ao observado para o dímero precursor. Os estiramentos O–H e N–O deslocados para frequências mais altas e o estiramento C=N deslocado para frequências mais baixas, pode ser indicativo da coordenação da oxima via átomo de nitrogênio, além de sugerir que a

coordenação da tiouréia ao centro metálico não afetou a integridade do anel ortopaladado (ALY; BAGHLAF; GANJI, 1985; MORO et. al., 2009).

Os estiramentos das ligações C–N e C=S do ligante foi atribuído as bandas em 1496 e 716 cm^{-1} , respectivamente. Quando comparadas com a tiouréia livre, a banda do estiramento C–N encontra-se deslocada para maiores frequências, enquanto que a banda do estiramento C=S encontra-se para menores frequências (BOMBICZ et. al., 2004; BOTT et. al., 1998).

Algumas considerações sobre o ligante podem colaborar para compreensão desses resultados. A estrutura da tiouréia pode ser descrita como um híbrido de ressonância com a contribuição de espécies polares, como indicado na Figura 56.

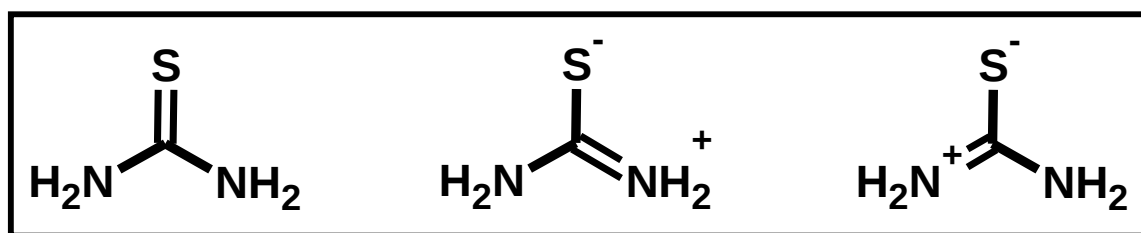


Figura 56 - Híbridos de ressonância da tiouréia.

Fonte: Autor.

Se a coordenação ao paládio ocorrer via átomo de enxofre a contribuição das espécies polares na estrutura da tiouréia aumenta promovendo um enfraquecimento da ligação C=S e um fortalecimento da ligação C–N. Consequentemente, a banda do estiramento C=S seria deslocada para frequências vibracionais menores e a banda do estiramento C–N para frequências maiores. De tal modo que o deslocamento observado para essas bandas sugerem que a coordenação da tiouréia ocorreu via átomo de enxofre (ARANTES, 2009; MALIK et. al., 2011).

A banda em 716 cm^{-1} , também, pode ser atribuída ao estiramento C–H de sistemas aromáticos ortosubstituídos, que unido com as atribuições realizadas anteriormente, sugere a ocorrência da transciclometalação e que a clivagem do dímero precursor pela tiouréia não afetou o anel ciclometalado (ARANTES, 2009).

Os espectros vibracionais na região do infravermelho para os compostos de (2) a (5), de fórmula geral $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, são mostrados nas Figuras 57 e 58, respectivamente.

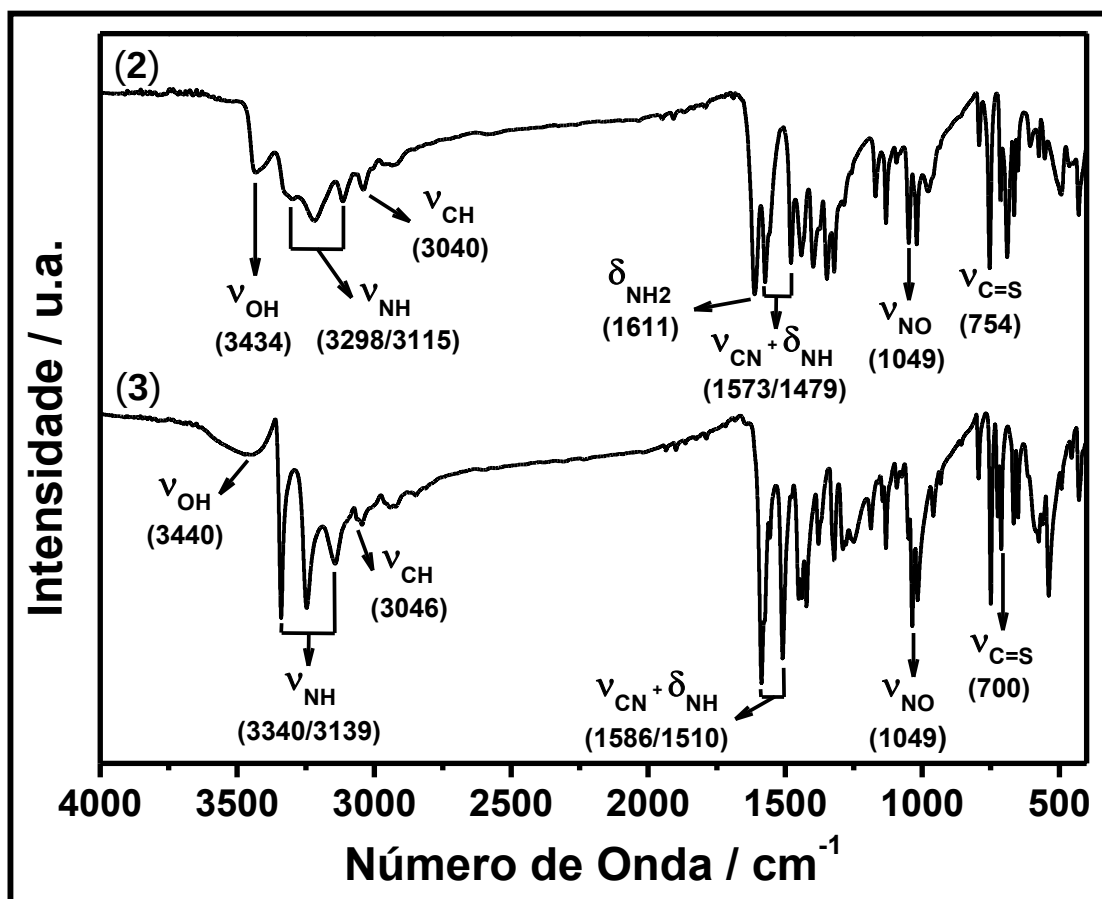


Figura 57 - Espectros de infravermelho para os compostos de (2) e (3) de fórmula geral $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, com L = *N*-metiltiouréia e *N,N'*-dimetiltiouréia, respectivamente.

Fonte: Autor.

Nesses espectros observa-se uma região entre 3440 e 3110 cm^{-1} que contém uma banda de absorção, normalmente alargada, atribuída ao estiramento O–H da oxima e bandas de absorção atribuídas aos estiramentos N–H dos ligantes tiocarbonilados. Neles a presença da banda referente ao estiramento da ligação C=N não é observada, visto que a intensidade das bandas de deformação angular do NH_2 e NH e dos estiramentos C=C a encobre.

No entanto, a presença do estiramento N–O, em torno de 1050 cm^{-1} e a presença da banda de O–H ambos deslocados para frequências vibracionais mais altas indicam que a coordenação da oxima ao centro metálico ocorreu via átomo de nitrogênio. Unido a elas a presença de uma banda em torno de 715 cm^{-1} pode ser

atribuída aos estiramentos C–H de anéis ortosubstituídos, indicando, semelhantemente ao observado para o composto (1), que a clivagem do dímero precursor pelo ligante tiocarbonilado não afetou o anel ciclometalado (ALY; BAGHLAF; GANJI, 1985; MALIK et. al., 2011; MORO et. al., 2009).

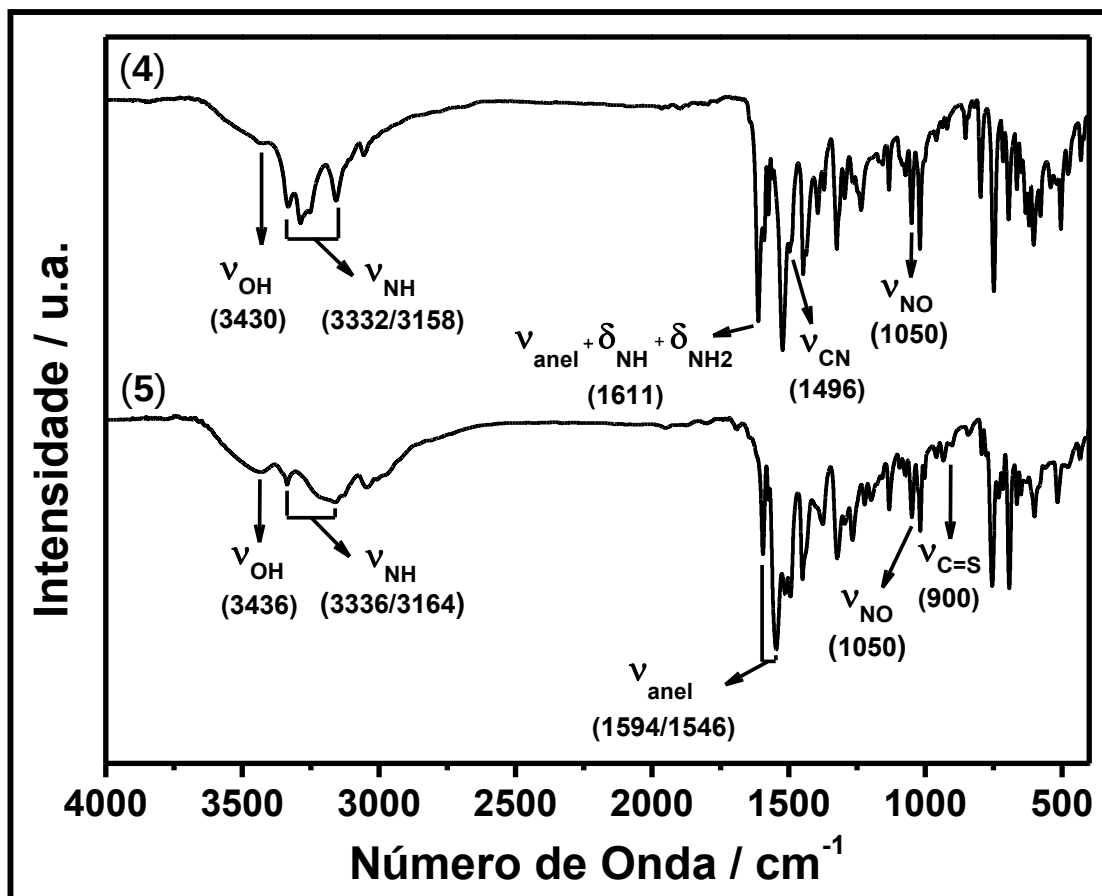


Figura 58 - Espectros de infravermelho para os compostos de (4) e (5) de fórmula geral $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, com L = *N*-feniltiouréia e *N,N'*-difeniltiouréia, respectivamente.

Fonte: Autor.

Não foi possível atribuir a banda de estiramento C=S para o composto (4) com base nos dados da literatura (BADAWI, 2009). No entanto, essas bandas nos compostos (2), (3) e (5) encontram-se deslocadas para menores frequências quando comparadas as dos ligantes livres (**mtu**: 776 cm^{-1} ; **dmtu**: 724 cm^{-1} e **dftu**: 909 cm^{-1}). Já as bandas dos estiramentos C–N, para os quatro complexos, encontram-se deslocadas para frequências vibracionais maiores, o que apóia a sugestão de que esses ligantes tiocarbonilados, também, se coordenaram via átomo de enxofre (DEVI; SATHYANARAYANA, 1980; MIDO et. al., 1999; NADEEM et. al., 2009, 2010; PANICKER et. al., 2010).

A Figura 59 mostra os espectros vibracionais na região do infravermelho para os compostos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{taa})]$ (6) e $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tbz})]$ (7).

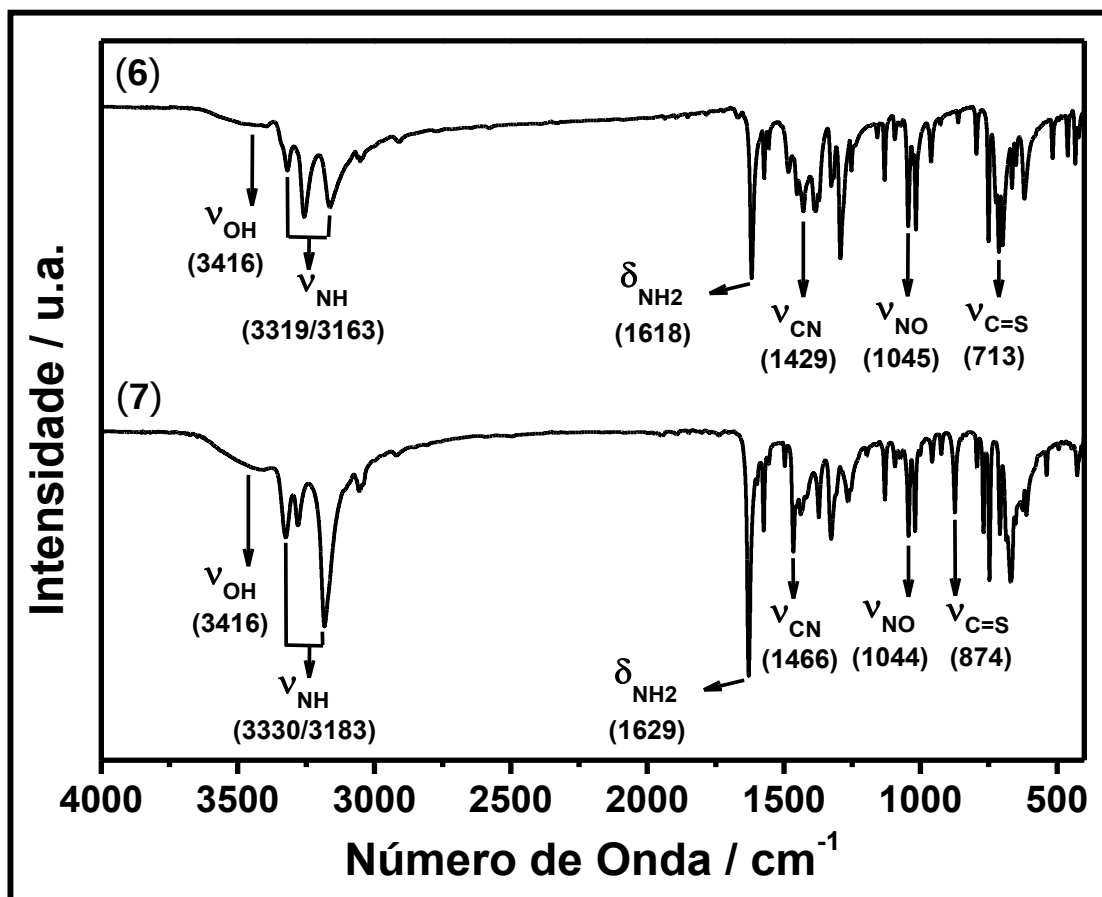


Figura 59 - Espectros de infravermelho para os compostos de (6) e (7) de fórmula geral $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, com L = tioacetamida e tiobenzamida, respectivamente.

Fonte: Autor.

Semelhantemente, ao observado para os complexos anteriores, os espectros no infravermelho para os complexos (6) e (7) exibem bandas características da oxima e das tioamidas.

As bandas de estiramento O–H e N–O deslocadas para frequências vibracionais mais altas, unidas com a presença de uma banda em torno de 715 cm^{-1} atribuída ao estiramento C–H de sistemas aromáticos ortosubstituídos indicam a formação e integridade do metalociclo em ambos os compostos (ALY; BAGHLAF; GANJI, 1985; ALY; MALIK et. al., 2011; MORO et. al., 2009).

Por sua vez, o deslocamento observado para as bandas dos estiramentos C=S e C–N em relação aos ligantes livres, sugerem, também, que a coordenação ao átomo de paládio ocorreu via átomo de enxofre (CASTIÑEIRAS; ARGUERO; MASAGUER, 1984, 1985; JENSEN; NIELSEN, 1966; SUZUKI, 1962).

A Tabela 6 resume as principais frequências vibracionais observadas na região do infravermelho para os ligantes livres e seus respectivos compostos.

Tabela 6 - Principais absorções no infravermelho para os ligantes livres e os compostos de (1) a (7).

Compostos	Atribuições						
	ν_{OH}	$\nu_{C=N}$	$\delta_{NH_2} / \delta_{NH}$	ν_{CN}	ν_{NO}	$\nu_{C=S}$	ν_{CH}^1
(afox)	3200 <i>m, al</i>	1682 <i>mf</i>	– // –	– // –	922 <i>mF</i>	– // –	– // –
(precursor)	3433 <i>m</i> 3406 <i>m</i>	1637 <i>f</i>	– // –	– // –	1043 <i>mF</i>	– // –	714 <i>m</i>
(tu)	– // –	– // –	1616 <i>F</i>	1473 <i>F</i>	– // –	730 <i>mF</i>	– // –
(1)	3362 <i>F</i>	1647 <i>f</i>	1615 <i>F</i>	1496 <i>m</i>	1044 <i>m</i>	716 <i>m</i>	716 <i>m</i>
(mtu)	– // –	– // –	1628 <i>F</i>	1556 <i>F</i> 1488 <i>mF</i>	– // –	776 <i>mF</i>	– // –
(2)	3434 <i>mf</i>	**	1611 <i>F, al</i>	1573 <i>F</i> 1479 <i>F</i>	1049 <i>mF</i>	755 <i>F</i>	714 <i>m</i>
(dmtu)	– // –	– // –	1567 <i>F</i> 1524 <i>F</i>	1567 <i>F</i> 1524 <i>F</i>	– // –	724 <i>m</i>	– // –
(3)	3440 <i>F</i>	**	1586 <i>F</i> 1510 <i>F</i>	1586 <i>F</i> 1510 <i>F</i>	1049 <i>mF</i>	700 <i>f</i>	712 <i>m</i>
(ftu)		– // –	1610 <i>F</i>	1462 <i>F</i>	– // –	810 <i>mf</i>	– // –
(4)	3430 <i>om</i>	**	1611 <i>F</i>	1496 <i>m</i>	1050 <i>mf</i>	**	715 <i>m</i>
(dftu)		– // –	**	1345 <i>F</i> 1314 <i>m</i>	– // –	909 <i>f</i>	– // –
(5)	3436 <i>m, al</i>	**	**	**	1050 <i>mf</i>	900 <i>f</i>	716 <i>m</i>
(taa)		– // –	1648 <i>F</i>	1384 <i>mF</i>	– // –	720 <i>F</i>	– // –
(6)	3416 <i>f, al</i>	**	1618 <i>F</i>	1429 <i>mf</i>	1045 <i>mF</i>	713 <i>F</i>	723 <i>m</i>
(tbz)		– // –	1621 <i>F</i>	1400 <i>F</i>	– // –	887 <i>F</i>	– // –
(7)	3336 <i>f, al</i>	**	1629 <i>F</i>	1466 <i>m</i>	1044 <i>mF</i>	874 <i>m</i>	709 <i>m</i>

¹ Modo vibracional do anel aromático cuja posição é influenciada pela natureza do átomo substituinte.

Atribuições: ν = estiramento, δ = deformação angular. ** = banda encoberta

Intensidades: *F* = forte; *mF* = média-forte; *m* = média; *mf* = média-fraca; *f* = fraca;

al = alargado; *om* = ombro

Fonte: Autor.

4.1.4 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Para os compostos de (1) a (7) foram obtidos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) e HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence), em um espectrômetro BRUKER, modelo Fourier 300, usando acetona deuterada - $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ - como solvente para as amostras.

Em uma análise inicial dos espectros de RMN de ^1H observou-se que os compostos do tipo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$ encontravam-se puros. Porém, a posição do cloreto e do ligante tiocarbonilado (L) na esfera de coordenação do paládio ainda não está totalmente clara. Os sinais de RMN de ^1H e ^{13}C foram atribuídos de acordo com a numeração do esquema representado na Figura 60.

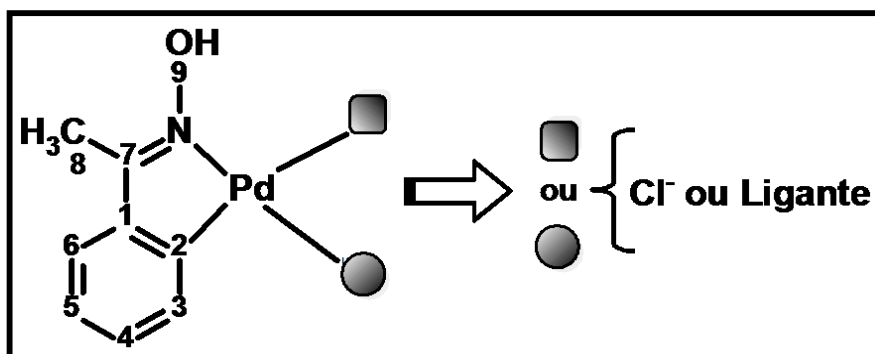


Figura 60 - Esquema de numeração adotado para atribuição dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C para os cloro-complexos.

Fonte: Autor.

A Figura 61 apresenta o espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (1). Os átomos de hidrogênio H3, H4, H5 e H6 constituem um sistema de spin e espera-se, na região dos aromáticos (δ 6,50 - 8,00), um conjunto de quatro sinais compostos por dois duplos dupletos, atribuídos à H3 e H6, e dois tripletos de dupletos atribuídos a H4 e H5.

Sendo assim, no espectro de RMN para o composto (1) os dois sinais em torno de 7,01 e 7,08 ppm podem ser atribuídos a H4 e H5, enquanto que os sinais em 7,24 e 7,38 ppm à H3 e H6 (RYABOV, et. al., 1992).

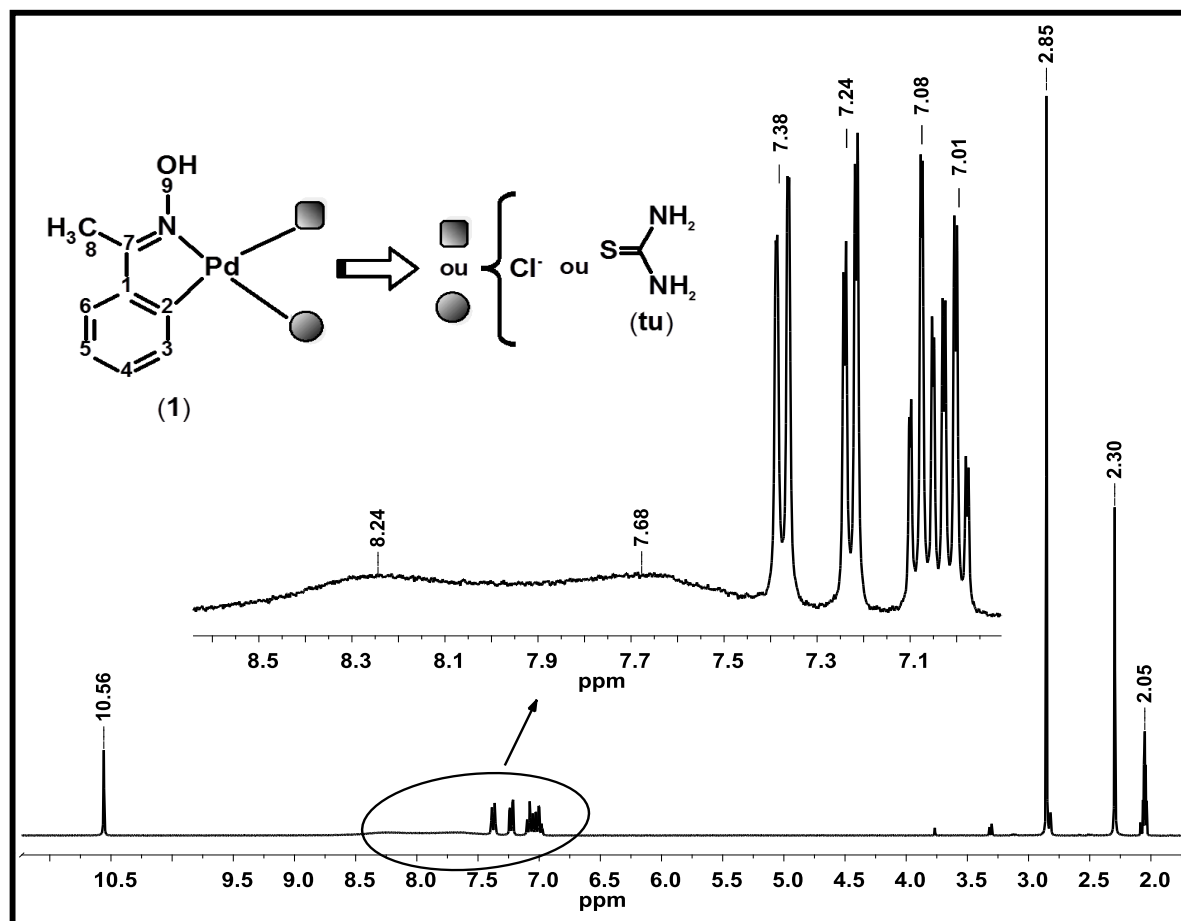


Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tu})]$ (1).

Fonte: Autor.

O aparecimento de dois sinais alargados em 7,68 e 8,24 ppm corresponde aos hidrogênios dos grupos NH_2 da tiouréia. O alargamento pode ser atribuído ao efeito quadrupolar que o nitrogênio exerce sobre o tempo de relaxação dos núcleos de hidrogênio. Já o deslocamento desses sinais para campos mais baixos quando comparados com o ligante livre (δ 6,98 - 7,25) pode ser atribuído a uma diminuição da densidade eletrônica ao redor do átomo de nitrogênio decorrente da formação da ligação Pd-S (AHMAD; ISAB; ASHRAF, 2002; NADEEM et. al., 2009, 2010).

Os dois singletos em 2,30 e 10,56 ppm referem-se aos hidrogênios H8 e H9, atribuídos à metila e à hidroxila da acetofenonaoxima, respectivamente. Observa-se, ainda, um sinal referente ao solvente e a água dissolvida em 2,05 e 2,85 ppm, respectivamente.

No espectro de ^{13}C , mostrado na Figura 62, observa-se o sinal referente ao carbono da ligação $\text{C}=\text{S}$ em 180,39 ppm está deslocado para campos mais altos em relação à tiouréia livre (δ 183,81). A coordenação desse ligante via átomo de enxofre

diminuiria o caráter da dupla ligação C=S, blindando o núcleo de carbono deslocando seu sinal para campos mais altos, como observado no espectro (AHMAD; ISAB; ASHRAF, 2002; NADEEM et. al., 2009, 2010).

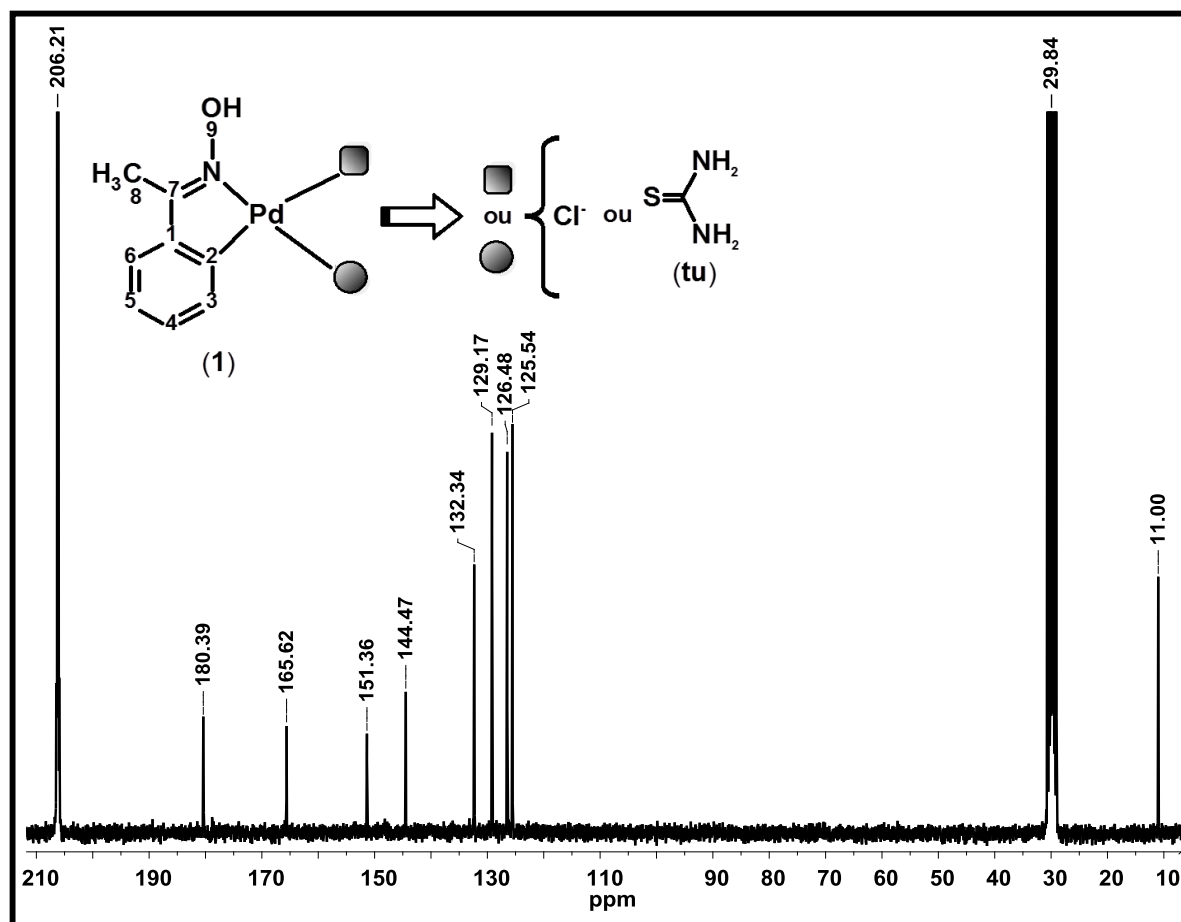


Figura 62 - Espectro de RMN de ¹³C para o composto [PdCl(C²,N-afox)(tu)] (1).

Fonte: Autor.

O sinal em 165,62 ppm é atribuído ao grupo C=N da oxima, enquanto que os seis sinais entre 125,00 - 151,50 ppm são atribuídos ao anel aromático. O carbono da metila aparece em 11,00 ppm. Já os sinais em 28,84 e 206,21 ppm correspondem aos carbonos primários e quaternário, respectivamente, da acetona deuterada.

Os espectros de RMN de ¹H, para os compostos (2) e (3) são mostrados nas Figuras 63 e 64, respectivamente.

Em ambos os espectros, observa-se o aparecimento de quatro sinais, na região dos aromáticos, em torno de 7,01; 7,08; 7,24 e 7,42 ppm referentes aos hidrogênios H3, H4, H5 e H6 do anel, de modo que, pela multiplicidade esperada, os

sinais em torno de 7,01 e 7,08 ppm correspondem à H4 e H5 e os em torno de 7,24 e 7,42 ppm à H3 e H6.

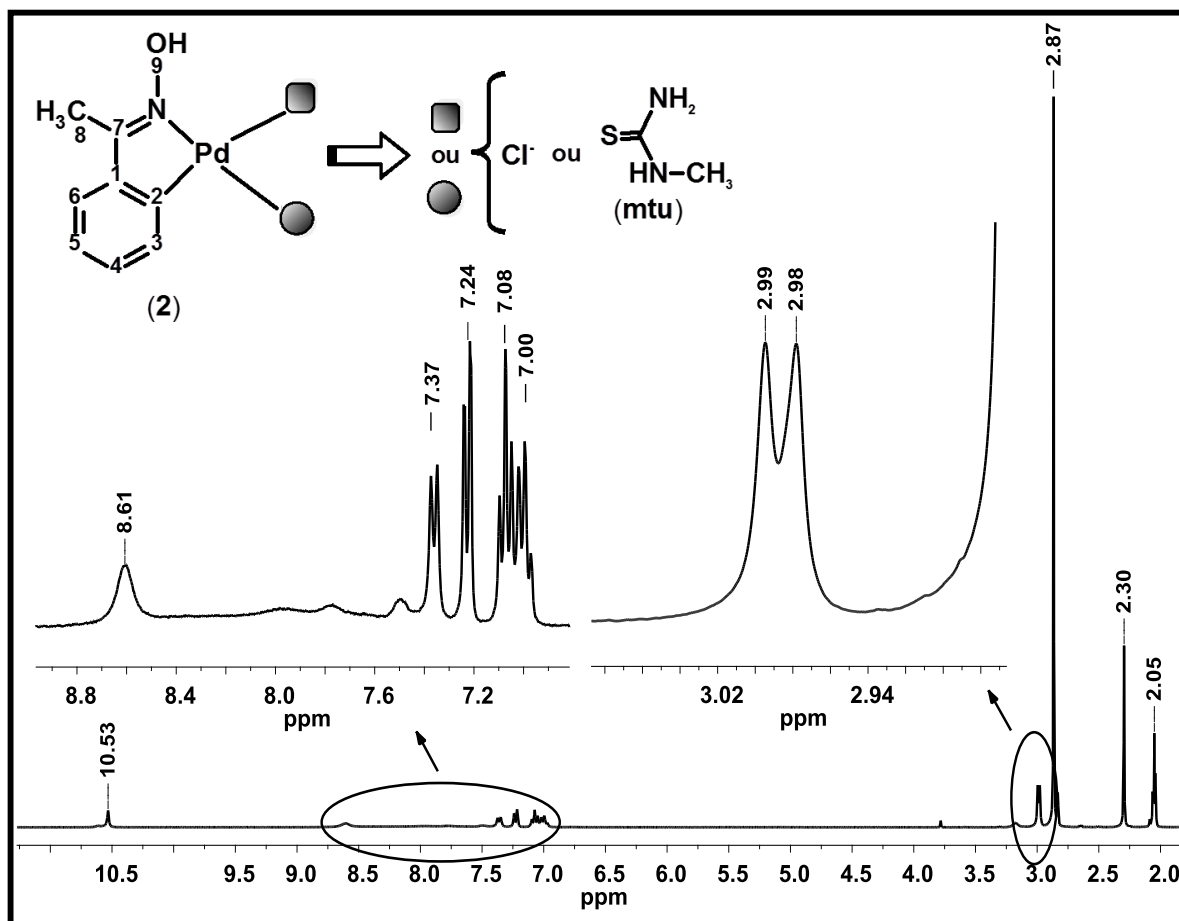


Figura 63 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(mtu)]$ (2).

Fonte: Autor.

Os singletos em torno de 10,55 e 2,30 ppm referem-se aos hidrogênios H9 e H8, respectivamente, atribuídos à hidroxila e à metila da oxima.

O aparecimento de sinais alargados entre 7,40 e 9,00 ppm, correspondem aos hidrogênios dos grupos amino dos ligantes, de modo que, a posição desses sinais em campos mais baixos quando comparados aos dos ligantes livres, (mtu : δ 6,95 - 7,65 e $dmtu$: δ 7,38), pode decorrer da diminuição de densidade eletrônica ao redor do átomo de nitrogênio devido a formação da ligação Pd-S (AHMAD; ISAB; ASHRAF, 2002; NADEEM et. al., 2009, 2010).

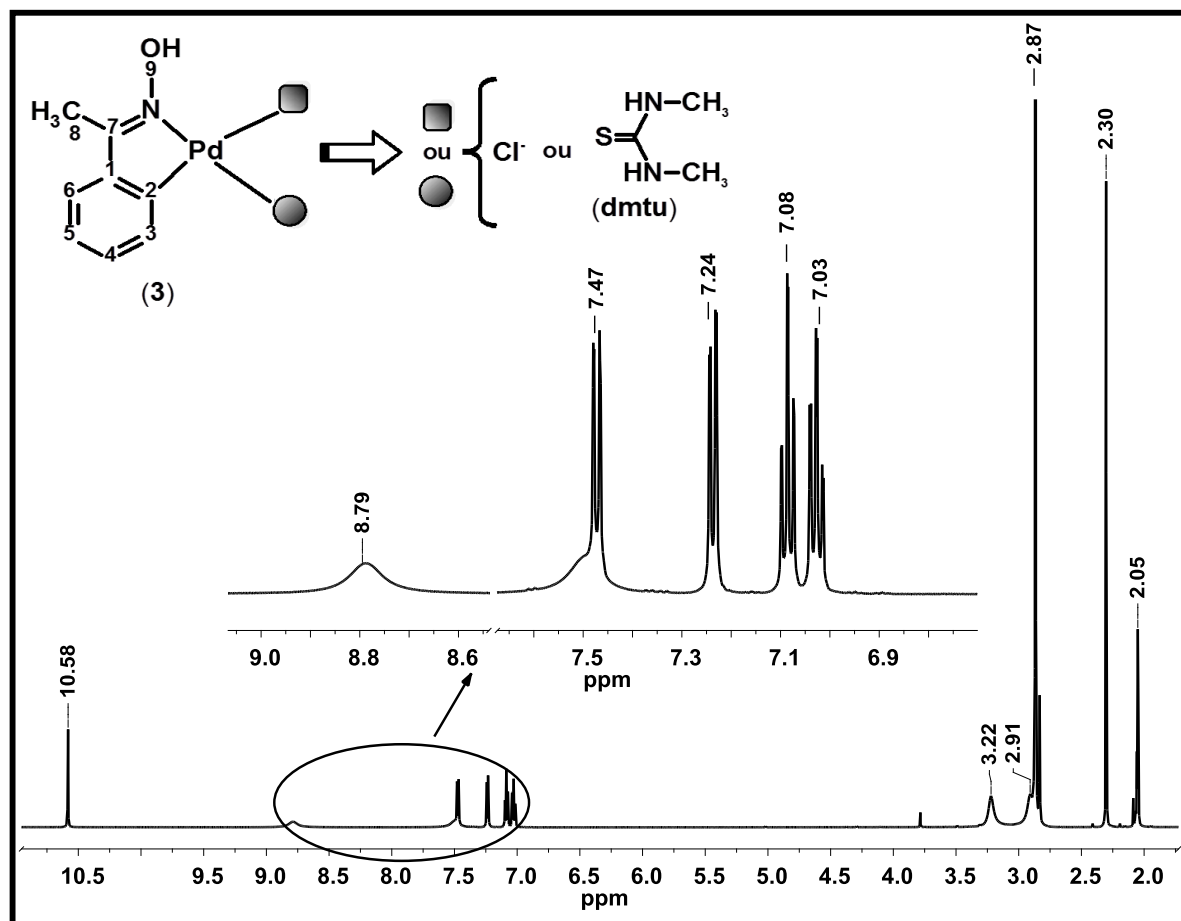


Figura 64 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dmu})]$ (3).

Fonte: Autor.

No composto (2), a metila do ligante (**mtu**) aparece como um duplete alargado em torno de 2,98 ppm. Para o composto (3), observa-se que as metilas do ligante (**dmu**) não são equivalentes e aparecem como dois singletos alargados em 2,91 e 3,22 ppm, sendo que o primeiro deles encontra-se parcialmente encoberto pelo sinal da água do solvente em 2,87 ppm. Vale ressaltar, que o alargamento observado ocorre devido ao efeito quadrupolar que os nitrogênios dos grupos amino exercem sobre o tempo de relaxação dos hidrogênios das metilas.

Os espectros de ^{13}C dos complexos (2) e (3) são apresentados nas Figuras 65 e 66.

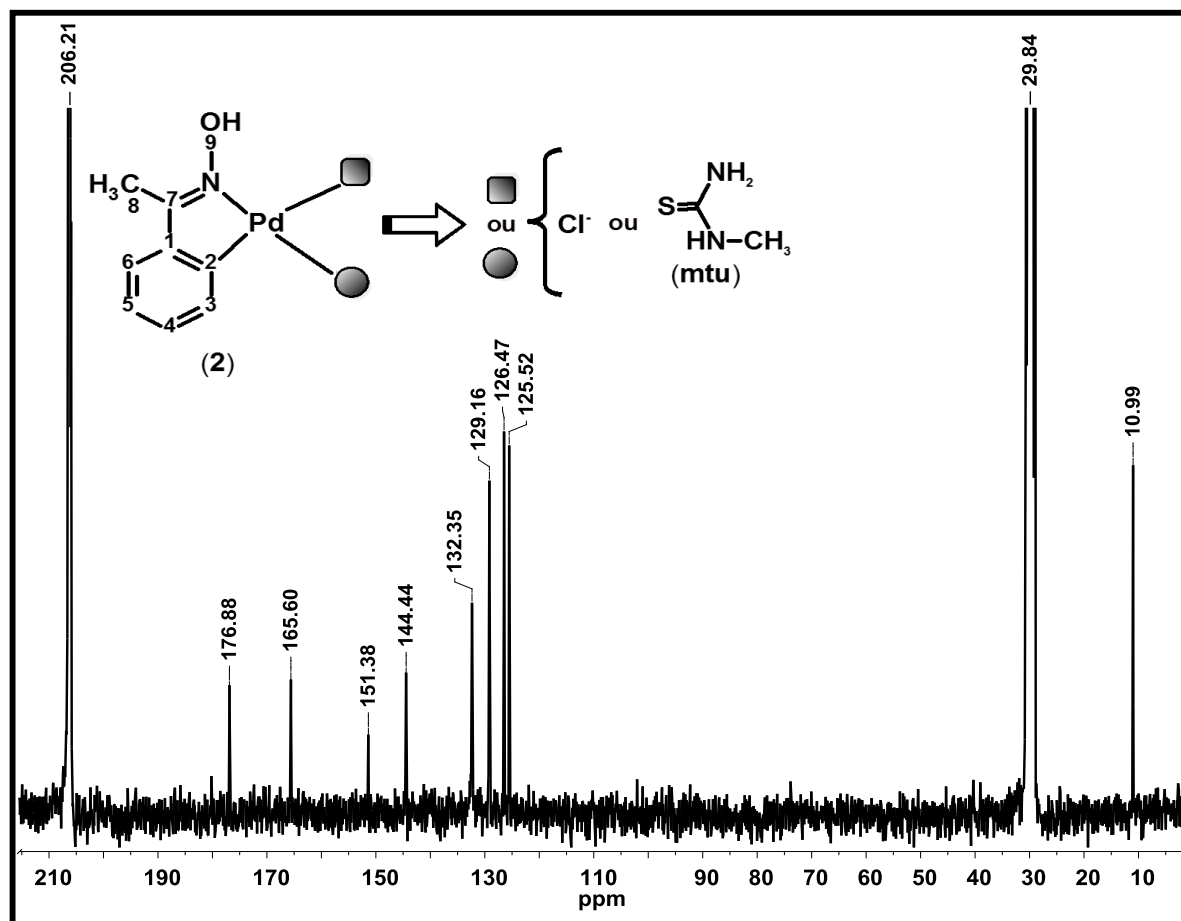


Figura 65 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{mtu})]$ (2).

Fonte: Autor.

Neles é possível observar que os sinais referentes ao carbono da ligação $\text{C}=\text{S}$, em (2): 176,88 ppm e em (3): 176,69 ppm, encontram-se deslocados para campos mais altos quando comparado com os seus respectivos ligantes livres (**mtu**: δ 181,10 / 184,10 e **dmtu**: δ 182,70), propondo que a coordenação desses ligantes ocorreu via átomo de enxofre (AHMAD; ISAB; ASHRAF, 2002; NADEEM et. al., 2009, 2010).

O carbono da metila da oxima, em ambos os compostos, aparece em torno de 11,00 ppm. Já os carbonos das metilas dos ligantes aparecem na mesma região do sinal do solvente em 29,84 ppm, e, conseqüentemente, no composto (2) o sinal encontra-se encoberto enquanto que no composto (3) apenas um dos carbonos é observado em 32,23 ppm. O sinal em torno de 165,64 ppm é atribuído ao grupo $\text{C}=\text{N}$ da acetofenona oxima, enquanto que os seis sinais entre 125,00 e 151,70 ppm são atribuídos ao anel aromático.

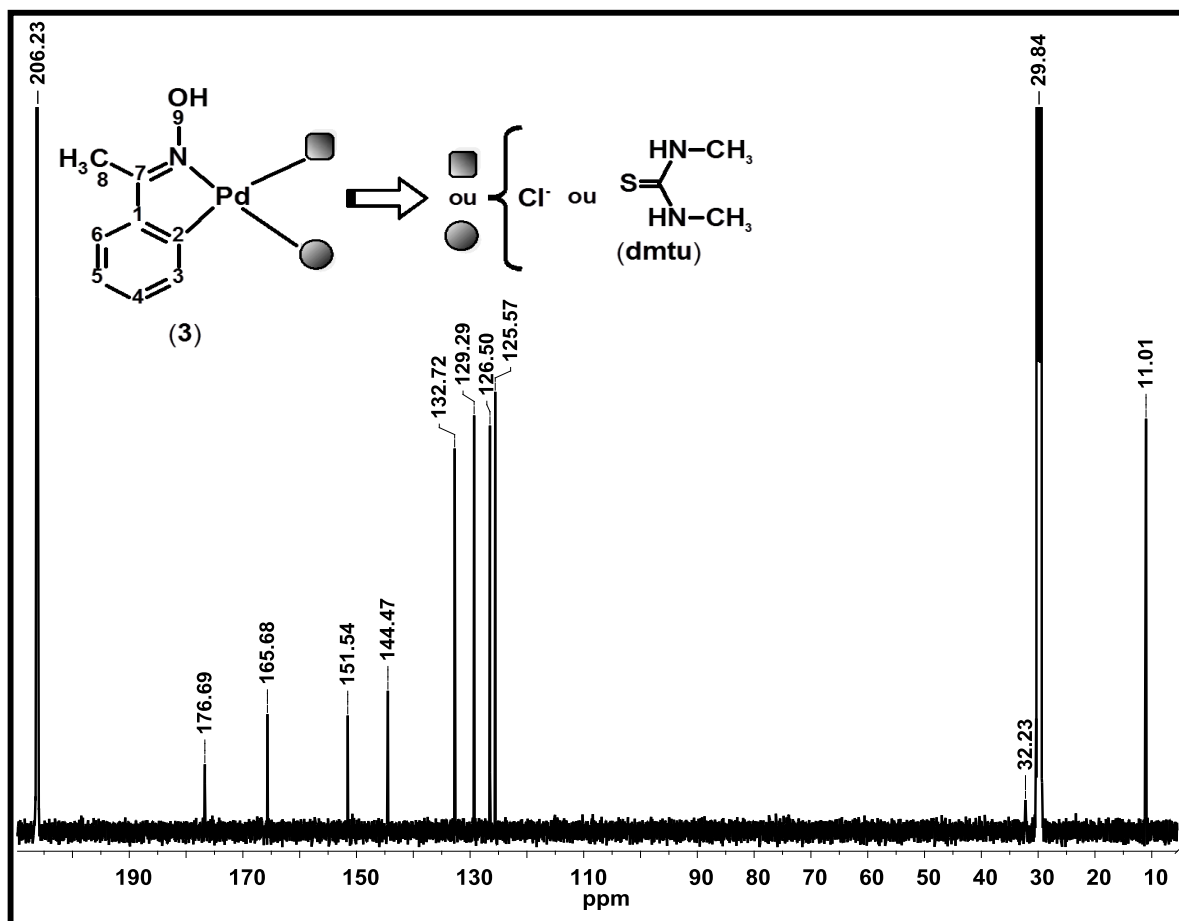


Figura 66 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dmu})]$ (3).

Fonte: Autor.

As Figuras 67 e 68 apresentam os espectros de RMN de ^1H , dos compostos (4) e (5), respectivamente. Os singletos em torno de 10,45 e 2,30 ppm correspondem aos hidrogênios H9 e H8 da hidroxila e da metila da acetofenonaoxima, respectivamente. Em ambos os espectros, observa-se o aparecimento de cinco sinais na região dos aromáticos em torno de 7,00; 7,08; 7,24; 7,35 e 7,47 ppm referentes aos átomos de hidrogênio dos anéis aromáticos da oxima e dos ligantes.

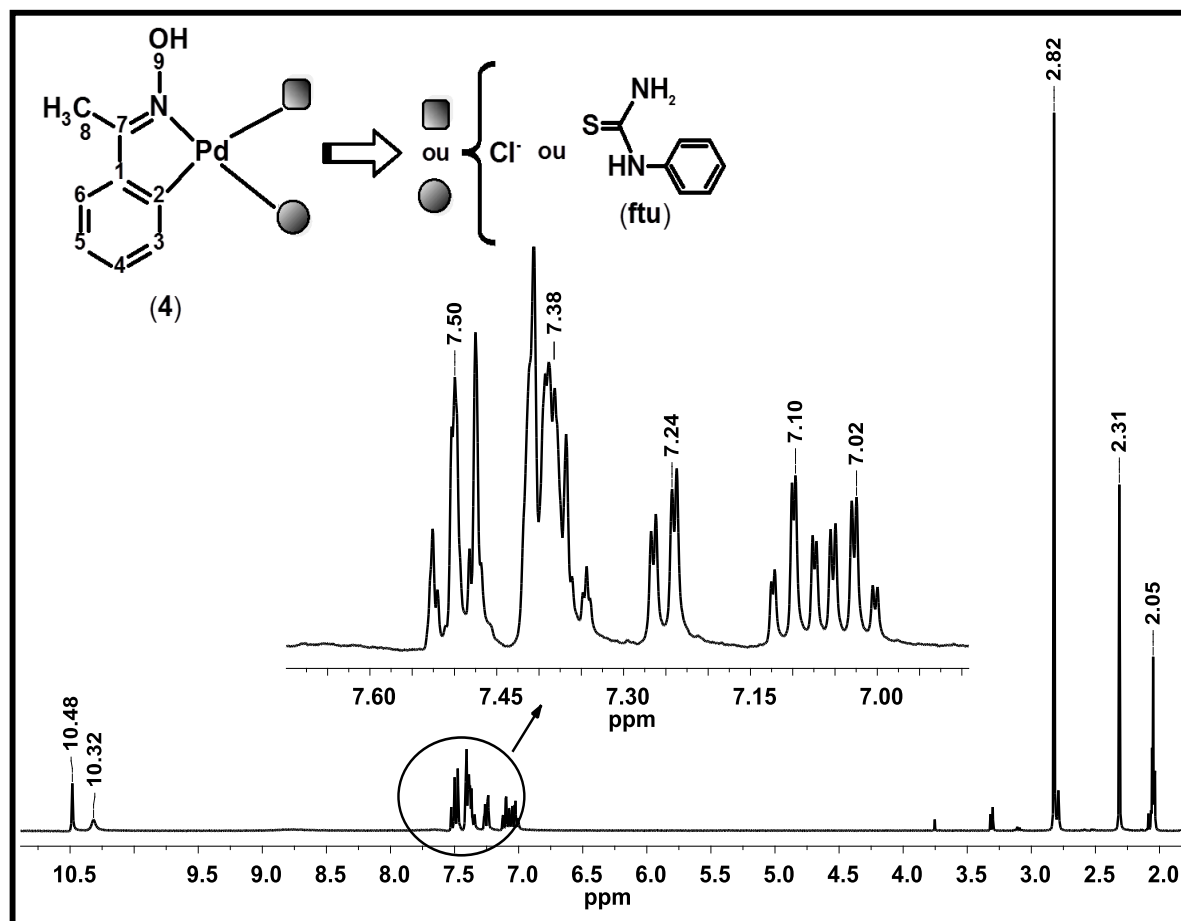


Figura 67 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{ftu})]$ (4).

Fonte: Autor.

Os sinais em torno de 7,00 e 7,08 ppm correspondem aos átomos H4 e H5 enquanto que os demais correspondem a sobreposição de sinais dos hidrogênios H3 e H6 com os hidrogênios aromáticos dos ligantes.

Os sinais alargados em 10,32 ppm para (4) e em 10,20 ppm para (5), correspondem aos hidrogênios dos grupos NH e NH₂ dos ligantes, cuja posição pode ser correlacionada com a formação da ligação Pd–S, uma vez que a formação dessa diminui a densidade eletrônica ao redor do átomo de nitrogênio deslocando esses sinais para campos mais baixos, em relação ao ligante livre (**ftu**: δ 9,65 e **dftu**: δ 8,04) (ARANTES, 2009).

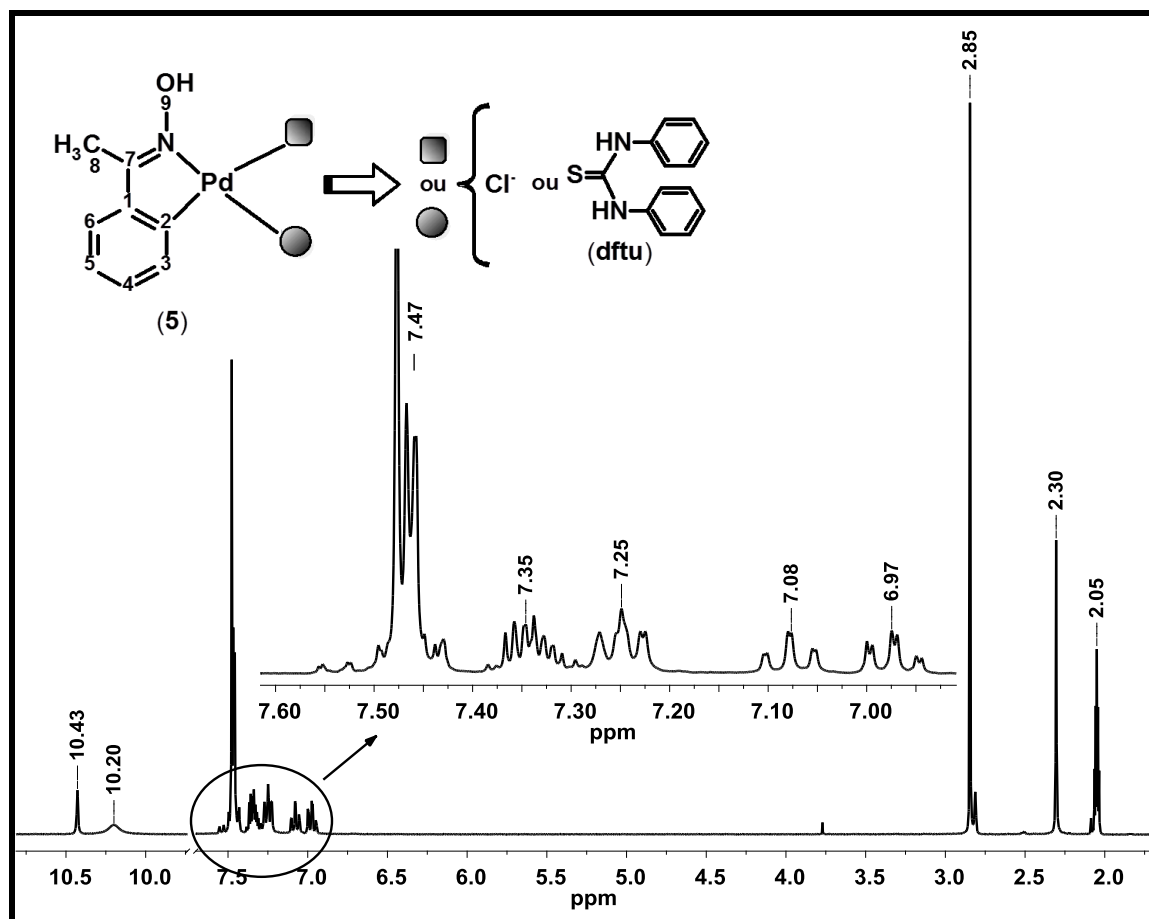


Figura 68 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dftu})]$ (5).

Fonte: Autor.

Nos espectros de ^{13}C , (Figuras 69 e 70), o sinal em torno de 166,00 ppm é atribuído ao grupo $\text{C}=\text{N}$ da acetofenona oxima, enquanto que os demais sinais entre 119,00 e 152,00 ppm são atribuídos aos anéis aromáticos dos ligantes e da oxima.

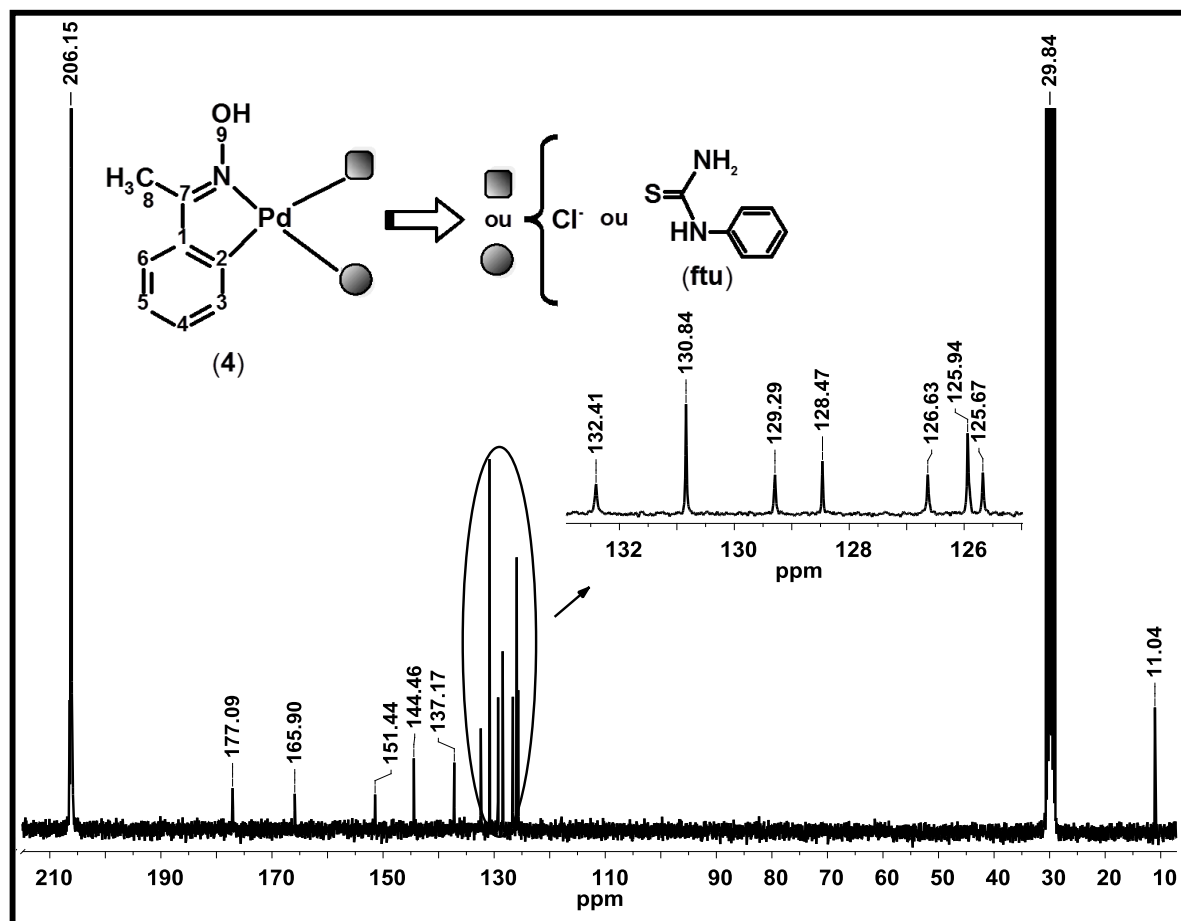


Figura 69 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{ftu})]$ (4).

Fonte: Autor.

Os sinais da ligação C=S em (4) 177,09 ppm e em (5): 176,50 ppm estão deslocados para campos mais altos em relação aos ligantes livres (ftu: δ 181,10 e dftu: δ 179,83), propondo que a coordenação deles ocorreu por átomo de enxofre (ARANTES, 2009).

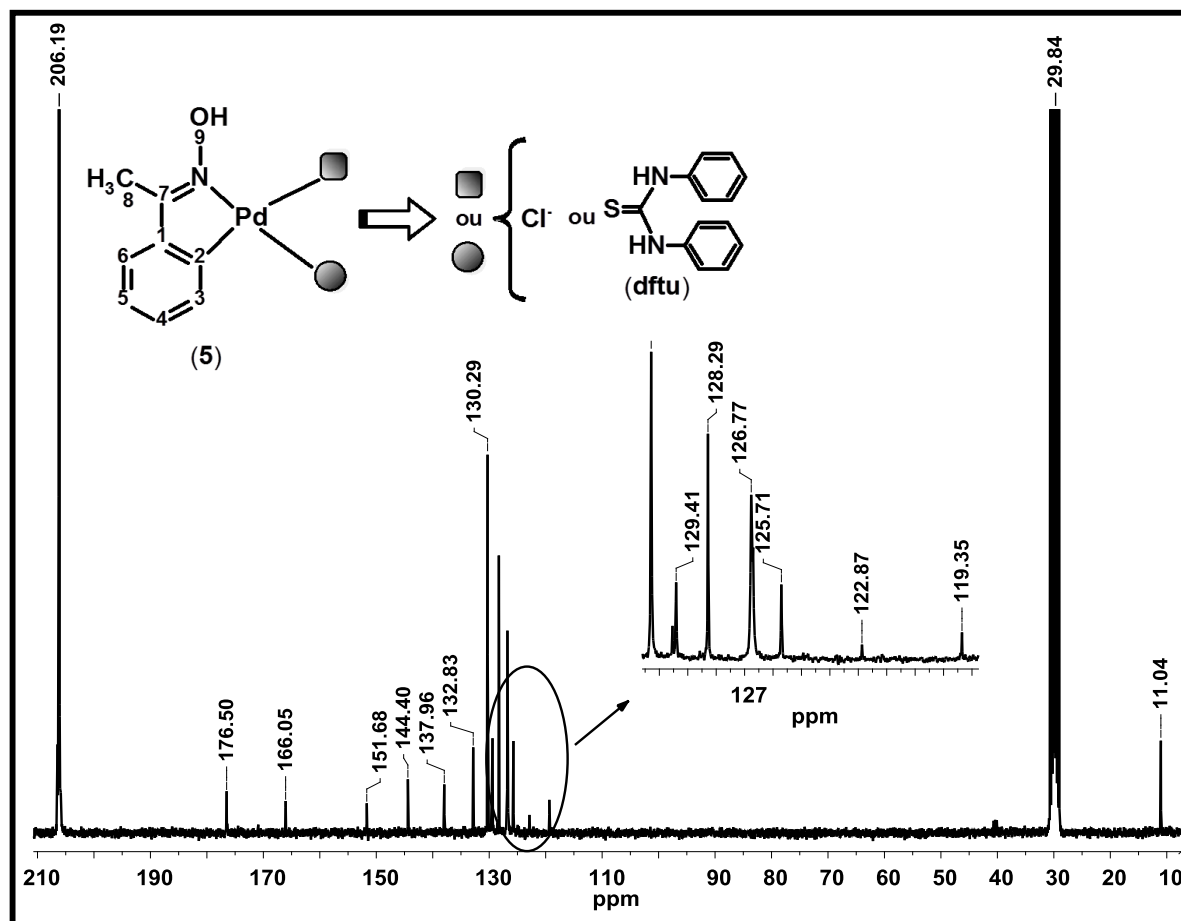


Figura 70 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dftu})]$ (5).

Fonte: Autor.

O espectro de RMN de ^1H para o composto (6) é mostrado na Figura 71. No espectro observa-se um sistema de spins, na região dos aromáticos, compostos por quatro grupos de sinais localizados, em aproximadamente 7,06; 7,11; 7,27 e 7,35 ppm. Os dois primeiros sinais, levemente sobrepostos, correspondem aos hidrogênios H4 e H5 do anel aromático, enquanto que os outros dois correspondem aos hidrogênios H3 e H6, que aparecem na forma de duplo dupletos.

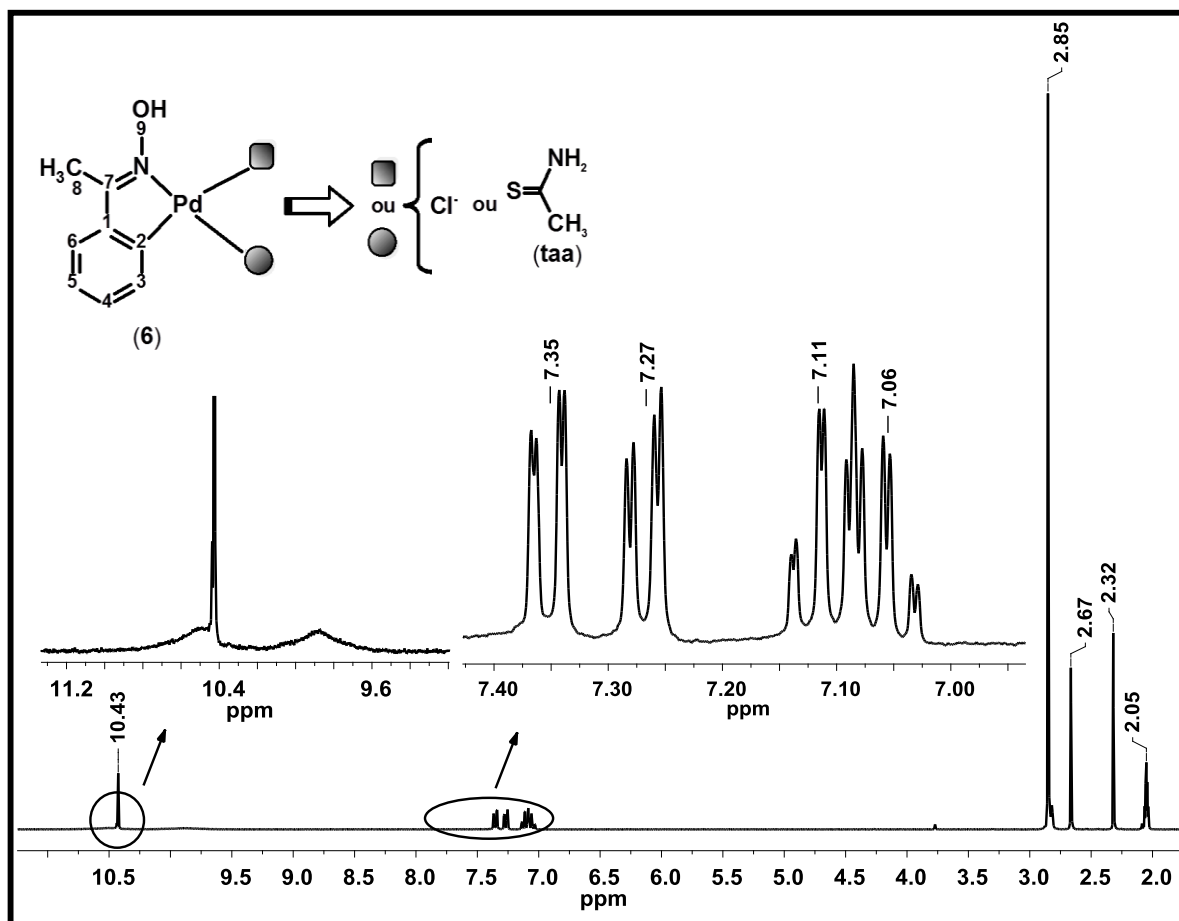


Figura 71 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(taa)]$ (6).

Fonte: Autor.

Os singletos em 10,43 e 2,32 ppm referem-se aos hidrogênios da hidroxila e da metila da oxima, respectivamente, enquanto que o singlete em 2,67 ppm refere-se a metila do ligante. O aparecimento de dois sinais alargados entre 9,60 e 11,00 ppm correspondem ao hidrogênios do grupo NH_2 da tioacetamida. O deslocamento desses sinais para campos mais baixos em relação ao ligante livre (δ 8,90 - 9,20) está correlacionado a diminuição da densidade eletrônica ao redor do átomo de nitrogênio decorrente da formação da ligação $Pd-S$ (KABOUDIN; MALEKZADEH, 2011).

No espectro de ^{13}C , apresentado na Figura 72, encontra-se o sinal do carbono da ligação $C=S$ em 201,03 ppm, levemente deslocado para campos mais altos em relação à tioacetamida livre (δ 201,40), o que pode indicar que a coordenação do ligante ocorreu por átomo de enxofre (KABOUDIN; MALEKZADEH, 2011).

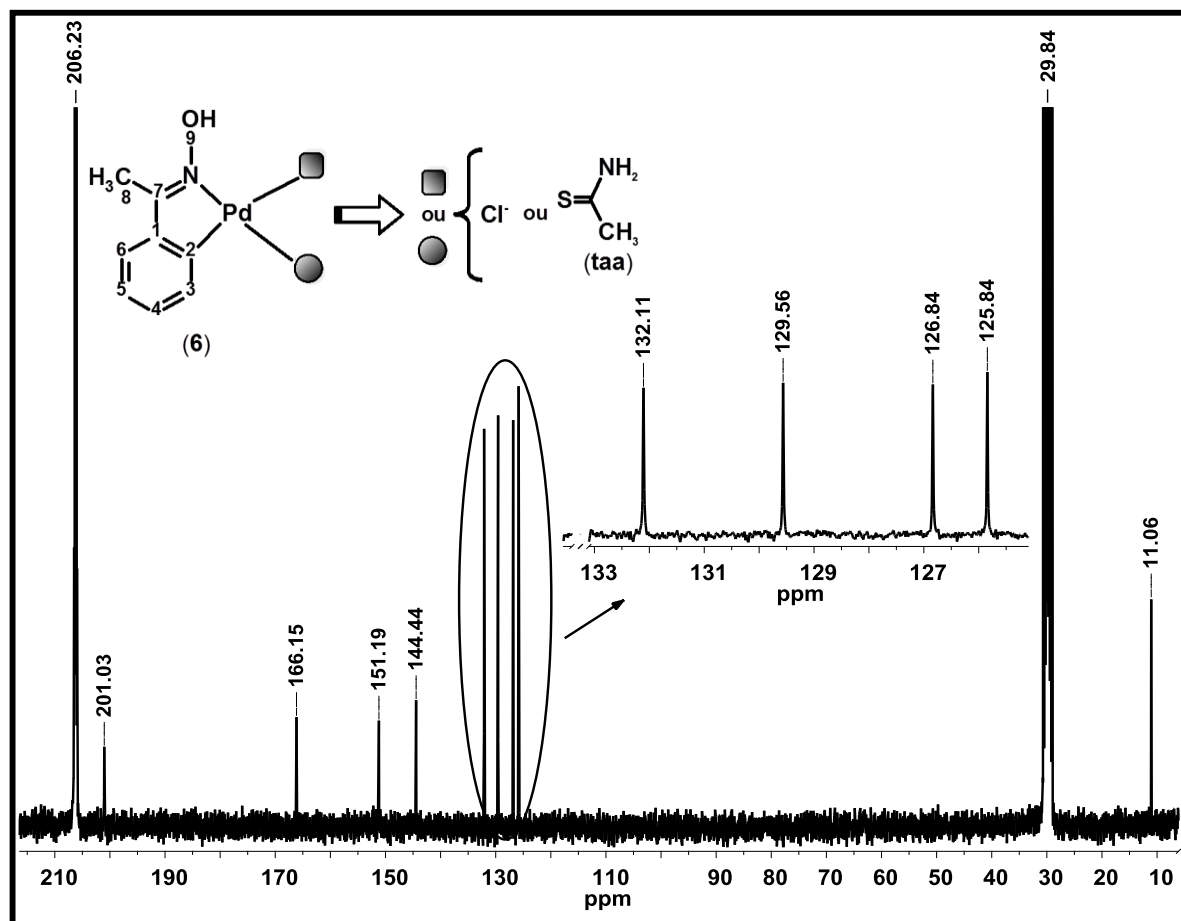


Figura 72 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{taa})]$ (6).

Fonte: Autor.

Já, o sinal em 165,15 ppm é atribuído ao grupo C=N da oxima, enquanto que os seis sinais entre 125,50 e 151,50 ppm são atribuídos ao anel aromático. O carbono da metila do ligante aparece encoberto pelo sinal do solvente em 29,84 ppm, enquanto o sinal da metila da acetofenonaoxima aparece em 11,06 ppm.

A Figura 73 mostra o espectro de RMN de ^1H para o composto (7).

Observa-se, no espectro, o aparecimento de sete sinais na região dos aromáticos em torno de 7,08; 7,14; 7,30; 7,47; 7,59; 7,71 e 8,04 ppm referentes aos átomos de hidrogênio dos anéis aromáticos da oxima e do ligante. Os dois primeiros deles, em 7,08 e 7,14 ppm, correspondem a sobreposição dos sinais dos hidrogênios H4 e H5, enquanto que os sinais em 7,30 e 7,47 ppm correspondem aos hidrogênios H3 e H6. Os demais sinais em 7,59; 7,71 e 8,04 ppm referem-se aos hidrogênios aromáticos do ligante.

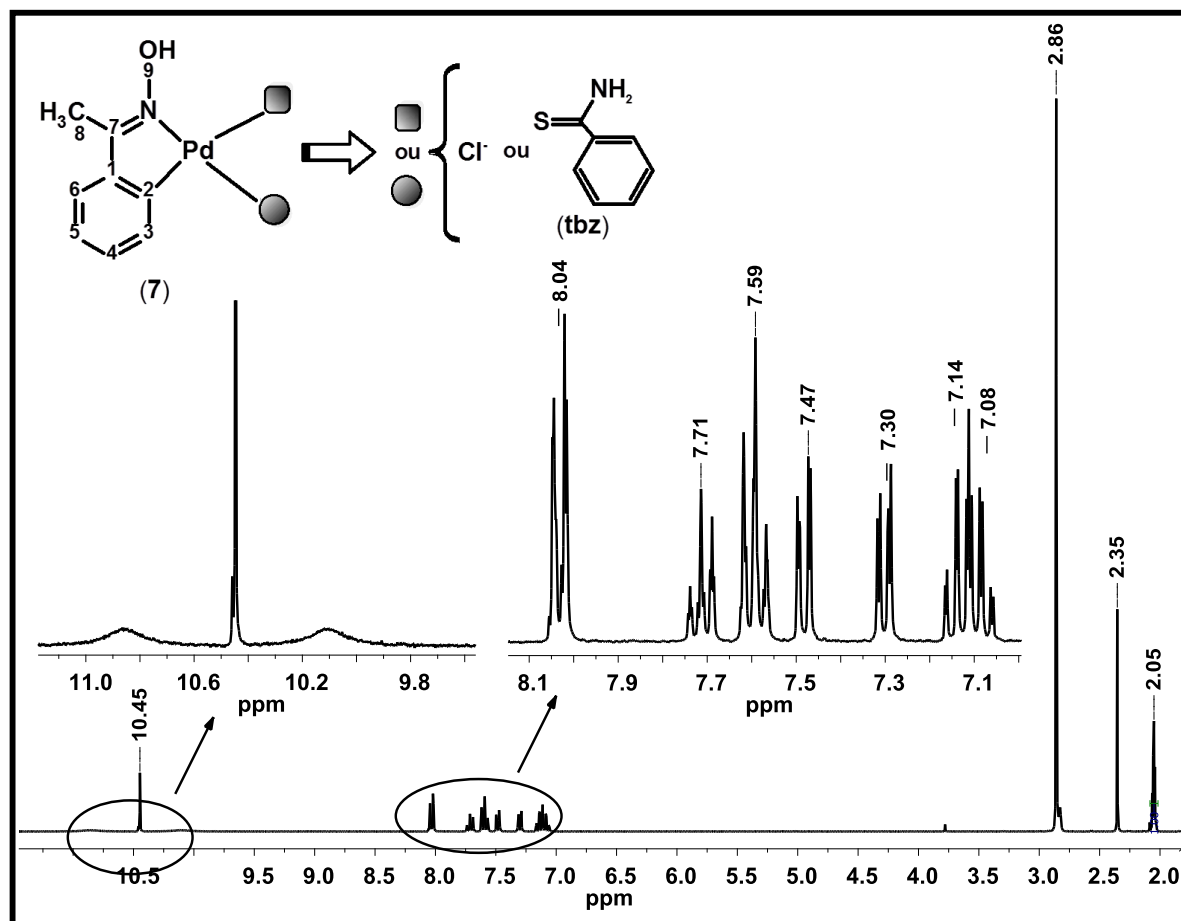


Figura 73 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(tbz)]$ (7).

Fonte: Autor.

Os singletos em 2,35 e 10,45 ppm pertencem aos hidrogênios H8 e H9 da metila e da hidroxila da acetofenonaoxima, respectivamente. Os sinais alargados entre 9,75 - 11,15 ppm, correspondem aos hidrogênios do grupo NH_2 da tiobenzamida. A posição desses hidrogênios em campos mais baixos quando comparados ao ligante livre (δ 7,29) sugere a diminuição da densidade eletrônica ao redor do átomo de nitrogênio devido à formação da ligação Pd-S (KABOUDIN; MALEKZADEH, 2011).

No espectro de ^{13}C (Figura 74), o sinal em de 166,44 ppm é atribuído ao grupo C=N da acetofenonaoxima, enquanto que os sinais entre 125,00 e 151,50 ppm são atribuídos aos anéis aromáticos do ligante e da oxima. O sinal do carbono da ligação C=S em 197,61 ppm aparece deslocado para campos mais altos em relação ao ligante livre (δ 202,20), propondo que a coordenação desse ligante ocorreu por átomo de enxofre (KABOUDIN; MALEKZADEH, 2011).

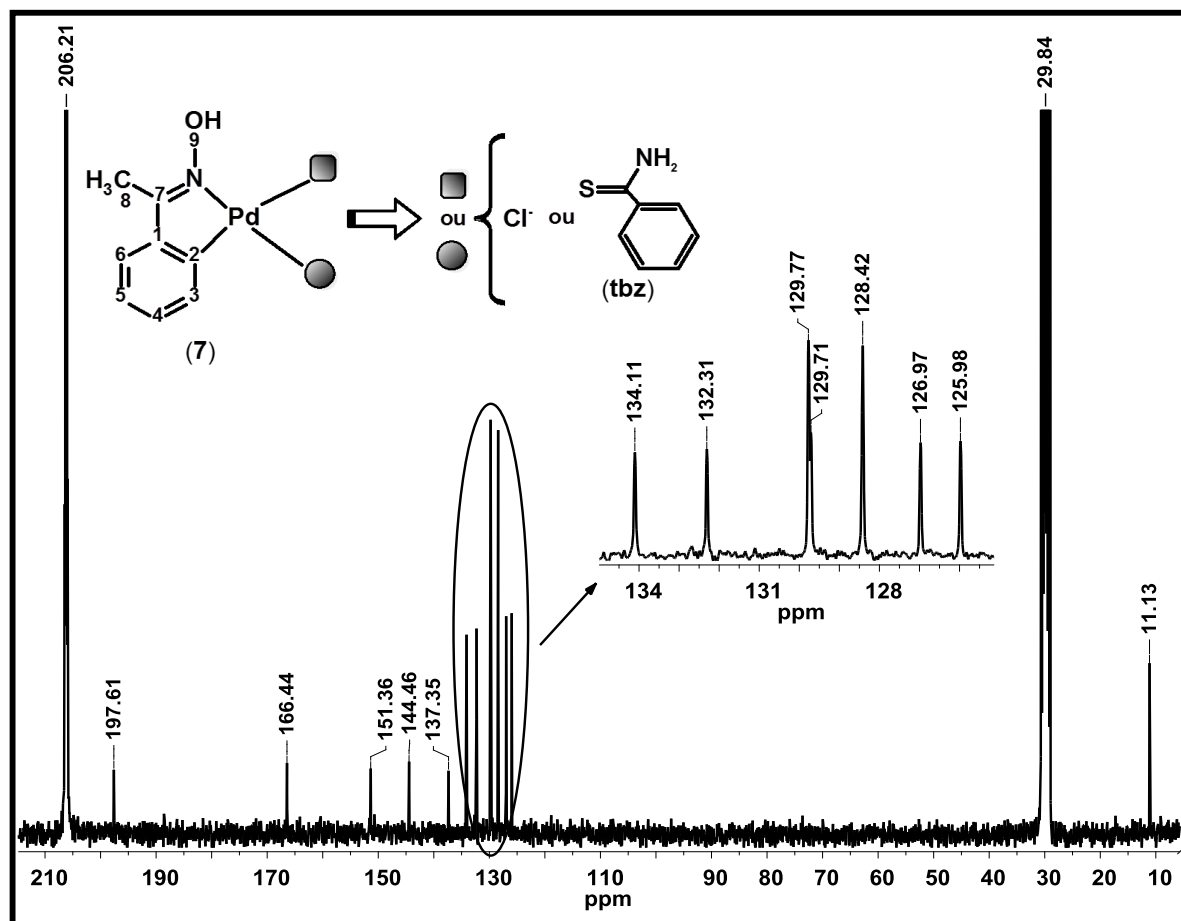


Figura 74 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tbz})]$ (7).

Fonte: Autor.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C mostram que os compostos de (1) a (7) são muito semelhantes, sendo que as análises dos mapas de contorno, obtidos nos experimentos de HSQC e HMBC, revelam que as principais correlações nestes compostos referem-se aos hidrogênios e carbonos pertencentes à acetofenona oxima, de tal modo que, os grupos metil ou fenil dos ligantes tiocarbonilados (L) foram omitidos com o intuito de simplificar a compreensão dos resultados.

A Figura 75 mostra o mapa de contorno HSQC para o composto (1), em que é possível observar as correlações diretas entre ^1H e ^{13}C .

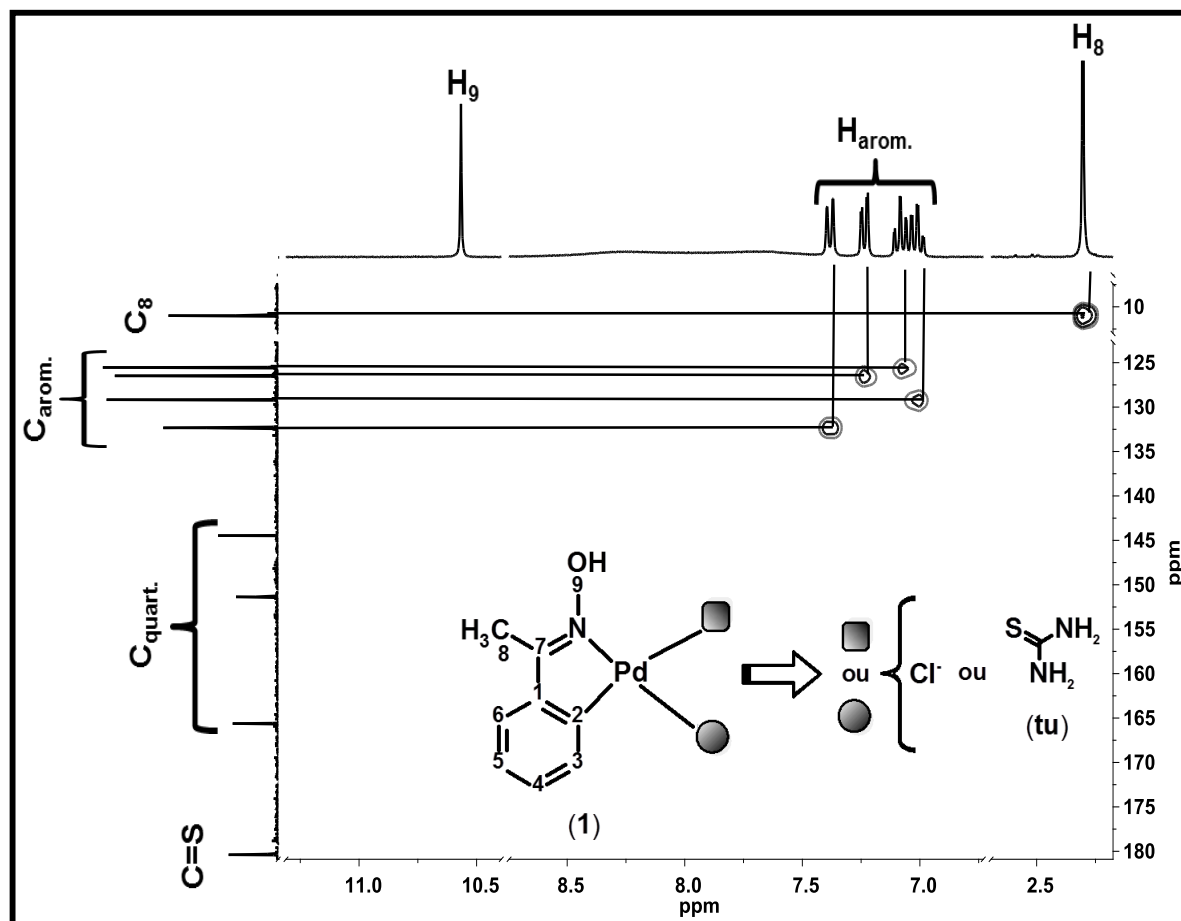


Figura 75 - Mapa de contorno HSQC para o composto (1).

Fonte: Autor.

O mapa de contorno para o composto (1) revela uma correlação entre o hidrogênio em 2,30 ppm (H8) e o sinal de ^{13}C em 11,00 ppm (C8), atribuídos ao CH_3 da acetofenona oxima.

Outras correlações são observadas entre os hidrogênios aromáticos da oxima e seus respectivos carbonos. Os dois tripletos de dupletos em 7,01 e 7,08 ppm correlacionam-se com os carbonos em 129,17 e 125,54 ppm, respectivamente, enquanto que os duplos dupletos em 7,24 e 7,38 ppm correlacionam-se com os sinais em 126,48 e 132,34 ppm, respectivamente. Além disso, os sinais de carbono em 144,47; 151,36 e 165,62 ppm foram considerados quaternários por não apresentarem nenhuma correlação. Os mapas de contorno HSQC para os compostos de (2) a (7), encontram-se no Apêndice A.

O mapa de contorno HMBC e as correlações observadas para o composto (1) encontram-se na Figura 76. No HMBC observam-se correlações entre ^1H e ^{13}C a três, duas e, às vezes, em sistemas conjugados, a quatro ligações.

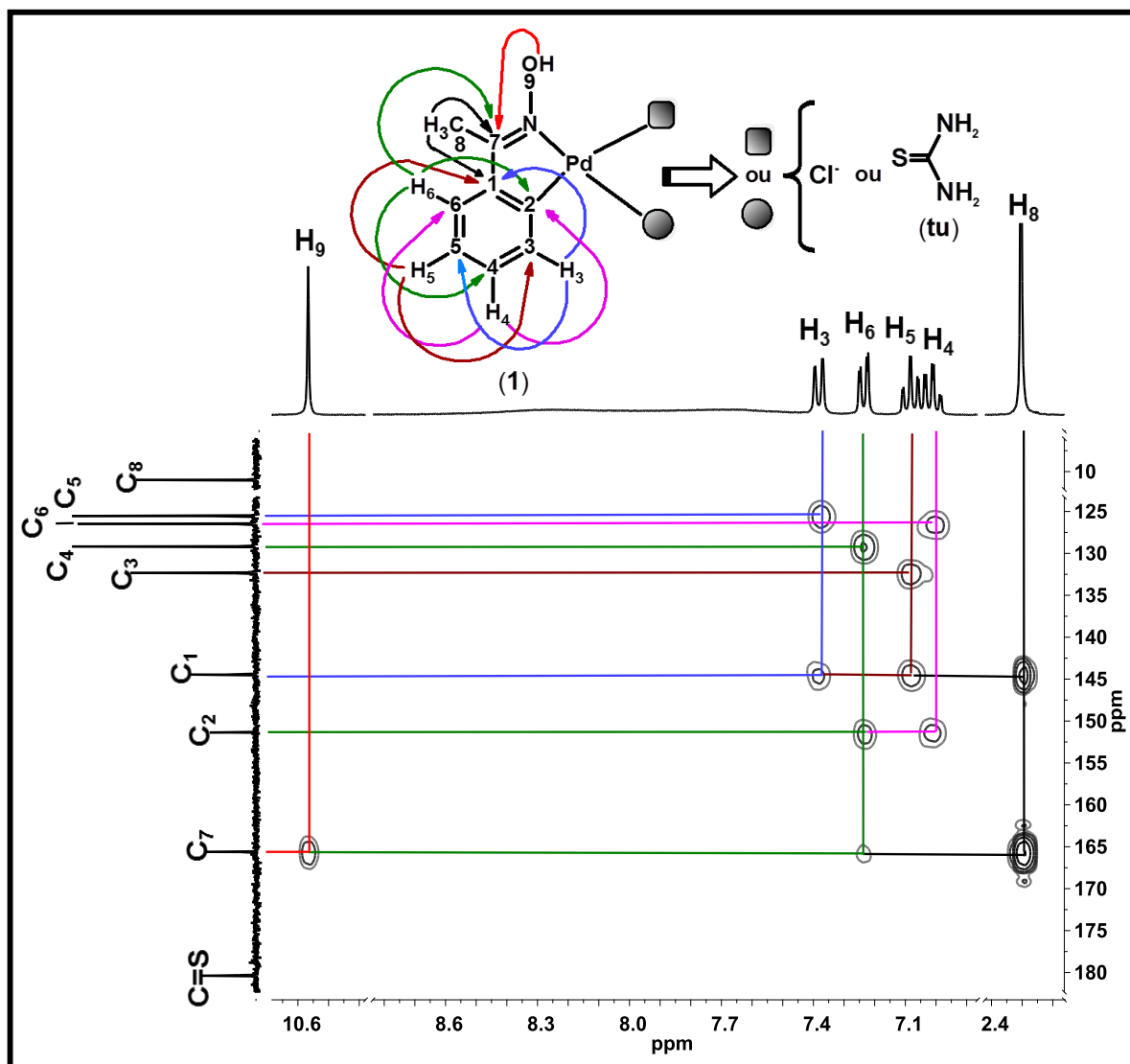


Figura 76 - Mapa de contorno HMBC e as correlações observadas para o composto (1).

Fonte: Autor.

Para (1), o hidrogênio em 10,56 ppm (H9) correlaciona-se a três ligações com o carbono em 165,62 ppm (C7). O hidrogênio em 2,30 ppm (H8) correlaciona-se, também, a duas ligações, com C7 e a três com o carbono em 144,47 ppm (C1).

O hidrogênio H6 apresenta três correlações a três ligações, com os carbonos em 129,17; 151,36 e 165,62 ppm, atribuídos à C4, C2 e C7, respectivamente.

Considerando os dados de HSQC, tem-se que o sinal em 7,01 ppm corresponde ao hidrogênio H4. Por sua vez, H4 apresenta duas correlações a três ligações com os carbonos em 126,48 e 151,36 ppm, atribuídos a C6 e C2, respectivamente, de modo que, pelos dados de HSQC, tem-se que o hidrogênio H6 corresponde ao sinal em 7,24 ppm.

A distinção de H3 e H5 baseia-se nas multiplicidades observadas no espectro de RMN de ^1H . Para H3 o acoplamento em orto com H4 e em meta com H5, gerou um duplo duplete, enquanto que para H5 os acoplamentos em orto com H4 e H6 e em meta com H3 um tripleto de duplete. Dessa forma, considerando as atribuições já realizadas, tem-se que os sinais em 7,08 e 7,38 ppm correspondem aos hidrogênios H5 e H3, respectivamente, e por consequência, a partir do HSQC os sinais dos carbonos C5 (125,54 ppm) e C3 (132,34 ppm). A Tabela 7 resume todos os dados obtidos por RMN para o composto (1).

Tabela 7 - Dados obtidos por RMN para o composto (1).

		$\delta^1\text{H}$; Multiplicidade; $\int [\text{H}]$; J Hz	$\delta (^{13}\text{C})$
Composto (1) ^1H e ^{13}C	1	– // –	144,47
	2	– // –	151,36
	3	7,38; dd; [1H]; $J_{34} \cong 7,4 \text{ Hz}$ e $J_{35} \cong 1,1 \text{ Hz}$	132,34
	4	7,01; td; [1H]; $J_{43} \cong J_{45} \cong 7,4 \text{ Hz}$ e $J_{46} \cong 1,6 \text{ Hz}$	129,17
	5	7,08; td; [1H]; $J_{54} \cong J_{56} \cong 7,4 \text{ Hz}$ e $J_{53} \cong 1,1 \text{ Hz}$	125,54
	6	7,24; dd; [1H]; $J_{65} \cong 7,4 \text{ Hz}$ e $J_{64} \cong 1,6 \text{ Hz}$	126,48
	7	– // –	165,62
	8	2,30; s; [3H]	11,00
	9	10,56; s; [1H]	– // –
	C=S	– // –	180,39

Multiplicidade: s = singleto; dd = duplo duplete; td = tripleto de duplete.

Fonte: Autor.

Os mapas de contorno HMBC e as tabelas resumindo todos os dados obtidos por RMN para os compostos de (2) a (7), encontram-se no Apêndice B e C, respectivamente.

4.1.5 DIFRATOMETRIA DE RAIOS X POR MONOCRISTAL

Três compostos do tipo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{L})]$ em que L = tiouréia (**1**), *N,N'*-dimetiltiouréia (**3**) e tioacetamida (**6**) tiveram suas estruturas definidas por difratometria de raios X de monocristal. Os principais dados cristalográficos encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8 - Dados cristalográficos obtidos para os compostos (**1**), (**3**) e (**6**).

Compostos	(1)	(3)	(6)
Fórmula empírica	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{OPdS}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{OPdS}$	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{OPdS}$
Peso molecular	352,13	380,18	351,13
Temperatura (K)	296(2)	296(2)	296(2)
Sistema cristalino	Ortorrômbico	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	$\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$	C2/c	$\text{P}\bar{1}$
Dimensões da célula unitária			
<i>a</i> (Å)	7,05730(10)	21,3481(9)	5,7239(2)
<i>b</i> (Å)	11,1431(2)	12,0602(5)	9,4913(4)
<i>c</i> (Å)	15,6977(2)	13,6945(11)	11,8695(5)
α (°)	– // –	– // –	81,439(2)
β (°)	– // –	126,1920(10)	77,3220(10)
γ (°)	– // –	– // –	85,528(2)
Volume (Å ³)	1234,47(3)	2845,5(3)	621,42(4)
Z	4	8	2
Densidade calculada (g cm ⁻³)	1,895	1,775	1,877
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	1.870	1,630	1,855
<i>F</i> (0 0 0)	696	1520	348
θ (°)	2,595 – 62,429	2,061 – 26,466	1,775 – 26,383
Intervalo dos índices	$-8 \leq h \leq 6$; $-13 \leq k \leq 13$; $-15 \leq l \leq 19$	$-26 \leq h \leq 26$; $-15 \leq k \leq 15$; $-17 \leq l \leq 16$	$-7 \leq h \leq 7$; $-11 \leq k \leq 11$; $-14 \leq l \leq 14$
Reflexões coletadas	8545	17958	17726
Reflexões independentes (<i>R</i> _{int})	2540 (0,0202)	2932 (0,0281)	2543 (0,0256)
Dados/Restrições/Parâmetros	2540 / 0 / 148	2932 / 0 / 168	2543 / 0 / 148
GOF em <i>F</i> ²	1,080	1,098	1,127
Índices R finais [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0,0149; <i>wR</i> ₂ = 0,0361	<i>R</i> ₁ = 0,0180; <i>wR</i> ₂ = 0,0439	<i>R</i> ₁ = 0,0179; <i>wR</i> ₂ = 0,0459

Fonte: Autor.

Observa-se que os compostos formados são monoméricos e que não há presença de solvente em suas esferas de coordenação. Tem-se para **(1)** o sistema cristalino ortorrômbico, enquanto que para **(3)** e **(6)** os sistemas monoclinico e triclinico, respectivamente. O primeiro deles se caracteriza por três eixos cristalográficos perpendiculares e de comprimentos diferentes. O segundo apresenta o ângulo β diferente de 90° e o terceiro agrupa todas as formas cristalinas que não são classificadas em outros sistemas

Nas Figuras 77, 78 e 79 encontram-se os diagramas ORTEP para os compostos **(1)**, **(3)** e **(6)**, respectivamente.

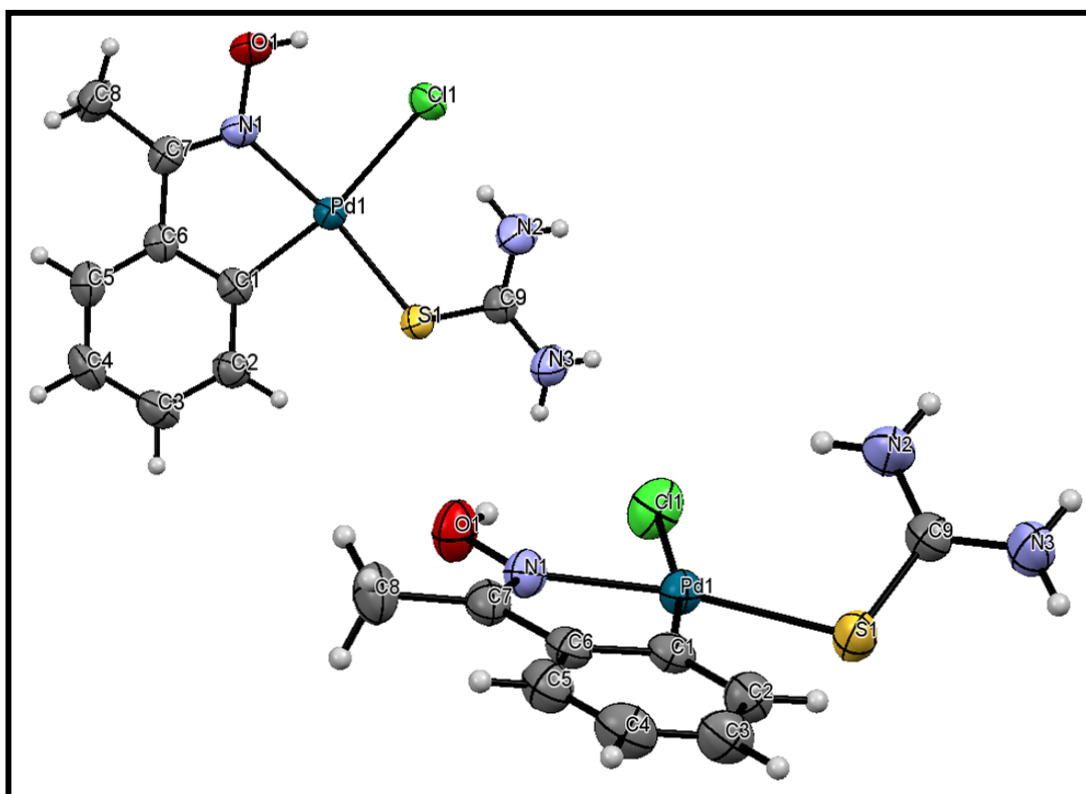


Figura 77 - Diagrama ORTEP para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (**1**).

Fonte: Autor.

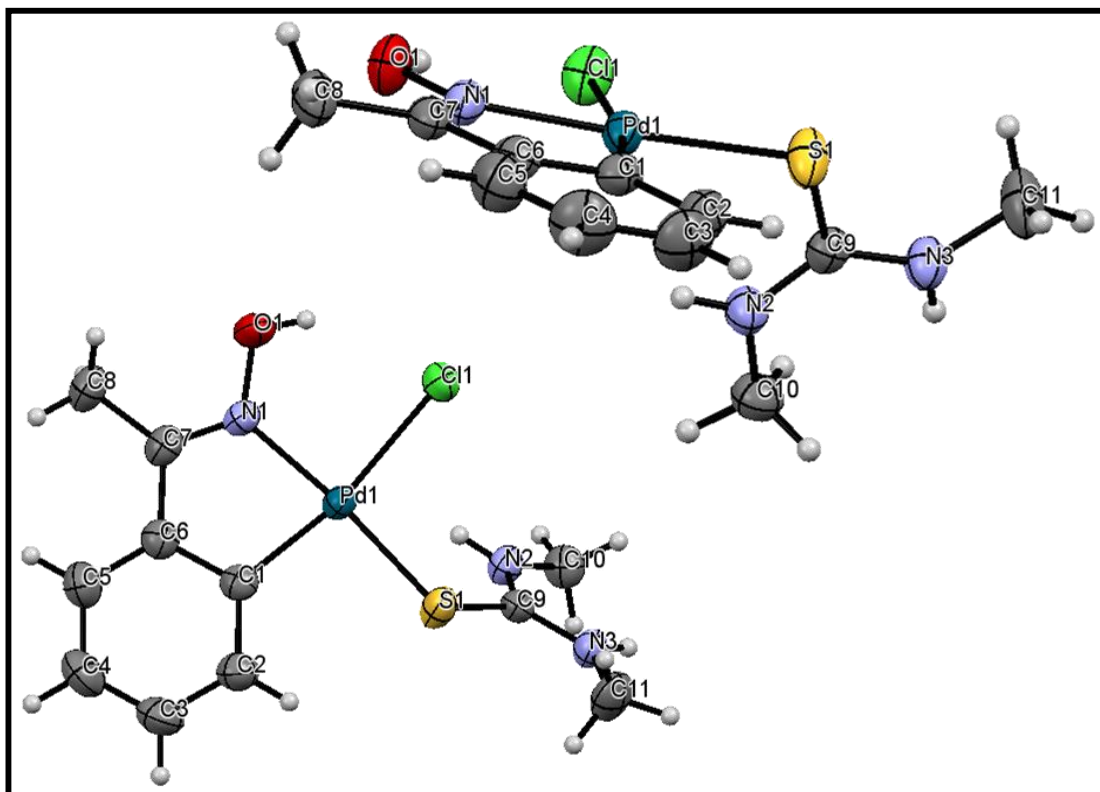


Figura 78 - Diagrama ORTEP para o composto [PdCl(C²,N-afox)(dmu)] (3).

Fonte: Autor.

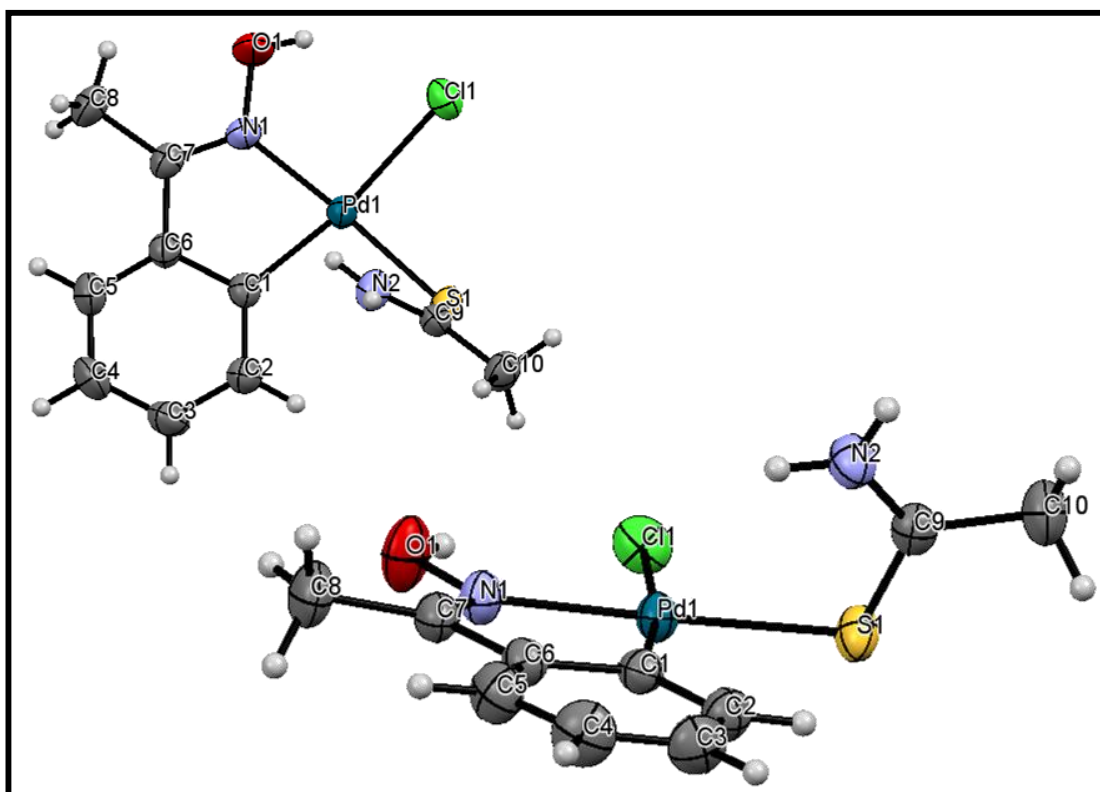


Figura 79 - Diagrama ORTEP para o composto [PdCl(C²,N-afox)(taa)] (6).

Fonte: Autor.

Nota-se, pelos valores dos ângulos de ligação (Tabela 9), que o átomo de paládio apresenta uma geometria quadrado planar distorcida, e situa-se em um plano definido pelos átomos C(1), N(1), S(1) e Cl(1).

Tabela 9 - Principais ângulos (°) observados para os compostos (1), (3) e (6).

Angulo de Ligação (°)			Compostos		
			(1)	(3)	(6)
C(1)	Pd(1)	N(1)	79,75(10)	79,61(7)	79,87(7)
C(1)	Pd(1)	S(1)	91,74(8)	94,77(5)	96,11(6)
N(1)	Pd(1)	Cl(1)	88,93(6)	88,78(5)	90,84(5)
N(1)	Pd(1)	S(1)	170,48(8)	172,68(4)	174,87(5)
S(1)	Pd(1)	Cl(1)	99,62(3)	96,844(18)	93,15(2)
C(9)	S(1)	Pd(1)	112,48(11)	107,59(6)	107,44(7)

Fonte: Autor.

A acetofenona oxima atua como C^2,N -quelante ocupando mutuamente duas posições *cis* do átomo de paládio, constituindo um anel ortopaladado de cinco membros. O átomo de enxofre S(1), do ligante tiocarbonilado e o átomo da imina N(1) estão em posição *trans* com um ângulo de ligação N(1)–Pd(1)–S(1) de 170,4 a 174,9 °. O sitio de coordenação restante é ocupado pelo cloreto *trans* ao átomo de carbono C(1).

Verifica-se que todos os compostos apresentam o ângulo da ligação C(1)–Pd(1)–N(1) entre 79,5 e 79,9 ° corresponde ao esperado para um anel de cinco membros e estão em concordância como o que foi observado para compostos semelhantes contendo C^2,N -acetofenona oxima. O ângulo da ligação C(9)–S(1)–Pd(1) entre 107,40 e 112,50 ° são relativamente próximos e indicam que os ligantes tiocarbonilados encontram-se fora do plano quadrado planar definido ao redor do átomo de paládio pelos átomos C(1), N(1), S(1) e Cl(1) (LÓPEZ et. al., 1997; RYABOV et. al., 1992).

A Tabela 10 apresenta as principais distâncias de ligação observadas para os compostos.

Tabela 10 - Principais comprimentos de ligação (Å) observados para os compostos (1), (3) e (6).

Distância de ligação (Å)		Compostos		
		(1)	(3)	(6)
Pd(1)	C(1)	1,998(3)	1,9935(19)	1,9949(19)
Pd(1)	N(1)	2,031(2)	2,0259(14)	2,0319(17)
Pd(1)	S(1)	2,3029(8)	2,3063(5)	2,2887(5)
Pd(1)	Cl(1)	2,4689(7)	2,4503(5)	2,4494(5)
C(9)	N(2)	1,309(4)	1,325(2)	1,305(3)
C(9)	N(3)	1,314(4)	1,324(2)	– // –
C(9)	S(1)	1,716(3)	1,7252(18)	1,690(2)

Fonte: Autor.

O comprimento da ligação Pd(1)–C(1), observada para os três compostos são típicas de ligações Pd–C(sp²) de anéis coplanares ao átomo de paládio. O encurtamento dessa ligação se deve a retrodoação nos orbitais π^* antiligante de anéis aromáticos. Já as ligações Pd(1)–Cl(1) transitam no limite superior (2,37 a 2,45 Å) observado geralmente para esse tipo de ligação devido ao forte efeito *trans* exercido pelo carbono sp². Esse estiramento, também, já foi observado em oximas ortopaladadas semelhantes como consequência de ligações de hidrogênio intramolecular (OH---Cl) (RYABOV et. al., 1992). Nesse caso o cloreto nos compostos (1), (3) e (6) participam de ligações de hidrogênio intramoleculares (OH---Cl) e/ou intermolecular (NH---Cl).

O comprimento da ligação Pd(1)–N(1) entre 2,035 e 2,024 Å estão próximos da soma dos raios covalentes dos átomos de paládio e nitrogênio sp² (2,011 Å), o que, a princípio, pode ser caracterizado como um indicio da baixa influência *trans* do átomo de enxofre do ligante (ALMEIDA et. al., 2007). Os comprimentos das ligações Pd–S entre 2,2882 e 2,3068 Å estão um pouco menores do que as encontradas para compostos contendo ligantes correspondentes, como [PdCl(C²,N-dmba)(tu)] (MORO et. al., 2009).

4.1.6 PROPOSTA ESTRUTURAL

As técnicas utilizadas para caracterização dos compostos contribuíram para compreensão e identificação da estrutura deles. A estequiometria proposta foi apoiada pela quantificação de carbono, hidrogênio e nitrogênio e corroborada pelo teor de paládio metálico determinado por meio das curvas termogravimétricas.

A espectroscopia vibracional no infravermelho (IV) e a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C demonstraram elementos que contribuíram expressamente para compreensão e identificação das estruturas. No IV o deslocamento das bandas características da oxima (ν_{OH} ; $\nu_{\text{C=N}}$ e ν_{NO}) sugeriu sua coordenação ao centro metálico via átomo de nitrogênio, e unido a elas a banda em torno de 715 cm^{-1} , atribuída aos estiramentos C–H de anéis ortosubstituídos, serviram de indicativo para proposta da presença do anel ciclometalado na estrutura dos compostos. O deslocamento das bandas de estiramento do ligante tiocarbonilado (ν_{CN} e $\nu_{\text{C=S}}$) indicou um enfraquecimento da ligação C=S e um fortalecimento da ligação C–N, propondo que, possivelmente, a coordenação do ligante ao centro metálico ocorreu via átomo de enxofre.

Semelhantemente ao que foi observado no IV, no RMN de ^1H o surgimento de um sistema de spins composto por quatro sinais na região dos aromáticos, também, sustentou a idéia da presença do anel ortometalado, e o deslocamento dos sinais atribuídos aos hidrogênios dos grupos amino dos ligantes sugeriram, uma diminuição da densidade eletrônica ao redor do átomo de nitrogênio. Além disso, no RMN de ^{13}C o deslocamento do carbono da ligação C=S, também, indicou uma redução do caráter da dupla ligação colaborando com a idéia da formação da ligação Pd–S.

Por fim, os detalhes da difratometria de raios X por monocristal foram cruciais para propor a estrutural dos compostos de (1) a (7) apresentada na Figura 80.

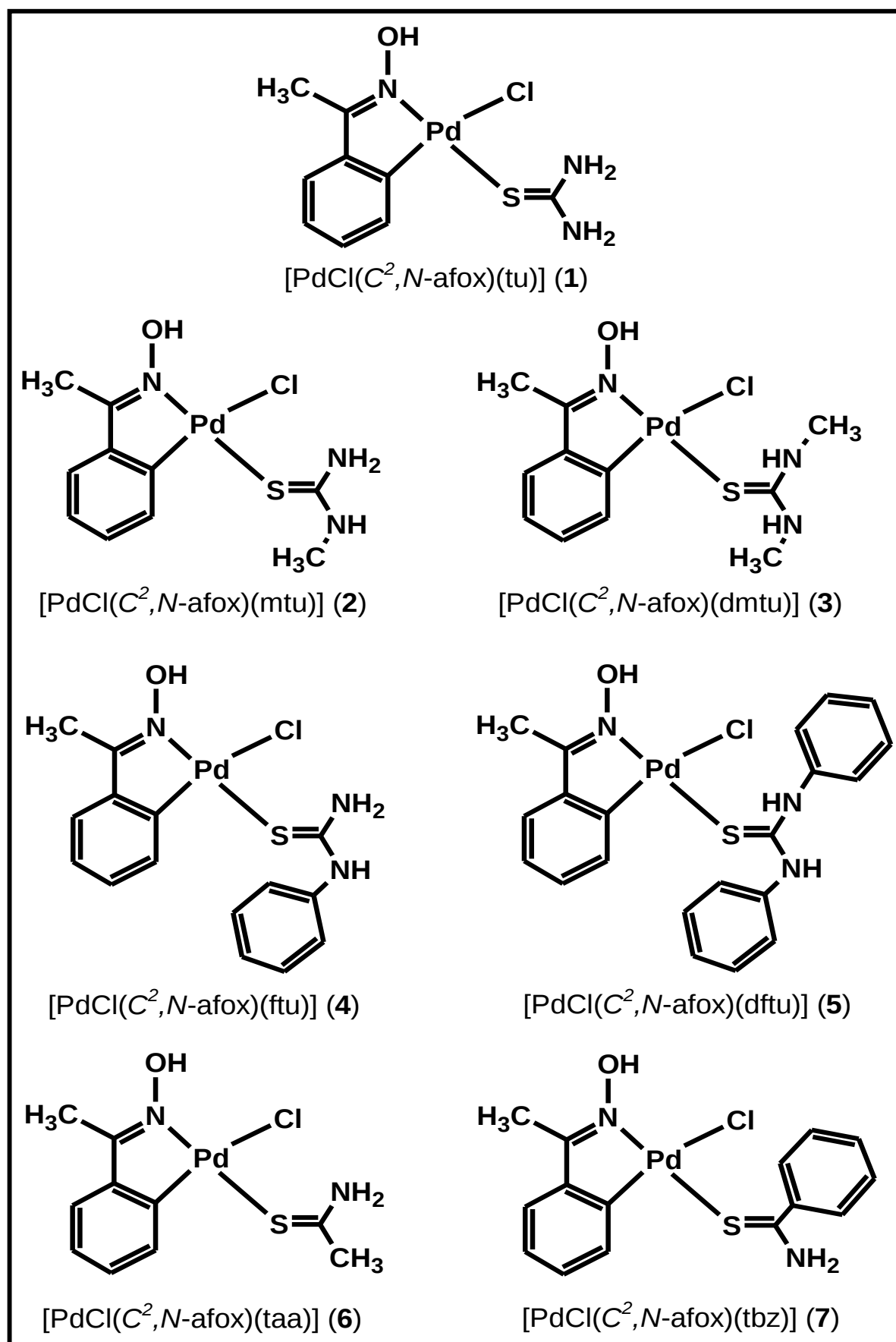


Figura 80 - Estruturas propostas para os compostos de (1) a (7)¹.

Fonte: Autor.

¹ Ligação C=S, do ligante tiocarbonilado, encontra-se fora do plano quadrado planar, definido pelos átomos de C, N, S e Cl, ao redor do átomo de paládio.

4.2 CICLOPALADADOS DO TIPO $[PdI(C^2,N\text{-}afox)(L)]$

Com o intuito de compreender as estruturas dos ciclopalladados do tipo $[PdI(C^2,N\text{-}afox)(L)]$, em que $C^2,N\text{-}afox$ = acetofenona oxima e L = tiouréia (**I1**), *N*-metiltiouréia (**I2**), *N,N'*-dimetiltiouréia (**I3**), *N*-feniltiouréia (**I4**), *N,N'*-difeniltiouréia (**I5**), tioacetamida (**I6**) e tiobenzamida (**I7**), os complexos $[PdI(C^2,N\text{-}afox)(L)]$ foram caracterizados e os resultados e análises encontram-se discutidos a seguir.

4.2.1 ANÁLISE ELEMENTAR DE C, H E N

Os valores obtidos na análise elementar para os compostos ciclopalladados encontram-se na Tabela 11.

Tabela 11 - Análise elementar para os compostos iodopalladados.

Compostos	% C		% H		% N	
	Obt.	Calc.	Obt.	Calc.	Obt.	Calc.
(I1)	26,1	24,3	3,0	2,7	9,6	9,4
(I2)	27,4	26,2	3,1	3,0	8,7	9,1
(I3)	29,3	28,0	3,3	3,4	8,7	8,9
(I4)	34,5	34,6	3,4	3,1	8,2	8,0
(I5)	42,8	42,3	4,0	3,3	6,9	7,0
(I6)	28,9	27,1	2,8	2,9	5,2	6,5
(I7)	34,2	35,7	2,9	3,0	3,8	5,5

Fonte: Autor.

Observa-se que, de modo geral, a porcentagem obtida para cada elemento encontra-se próximo da esperada, demonstrando certa concordância com a estequiometria proposta para os compostos.

4.2.2 ANÁLISE TÉRMICA

A Figura 81 mostra as curvas TG e DTA para o composto (I1). Nela se observa uma curva característica da decomposição térmica de ciclopaladados, em que o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ se decompõe a paládio metálico em passos sucessivos que podem ser distribuídos em duas etapas principais.

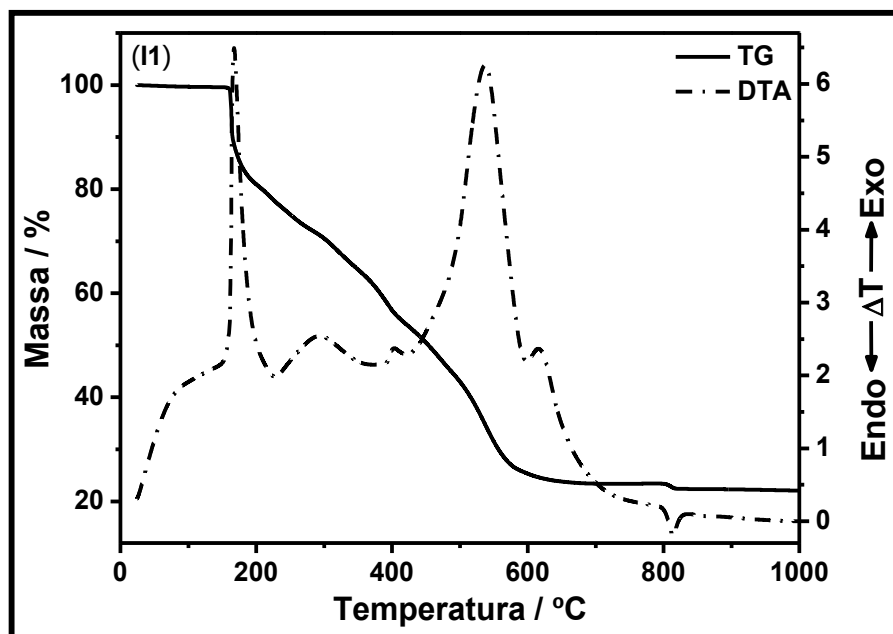


Figura 81 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (I1).

Fonte: Autor.

A primeira refere-se a uma grande perda de massa, entre 154 e 688 °C, atribuída à perda da tiouréia, do iodeto e da acetofenonaoxima. A esta etapa, também, atribui-se a absorção parcial de oxigênio, formando PdO estável até cerca de 800 °C. Próximo a essa temperatura o PdO se decompõe gerando como resíduo paládio metálico.

A curva DTA exhibe dois eventos exotérmicos em 167 e 536 °C correspondente à perda dos ligantes observada na primeira etapa de decomposição, além de um evento endotérmico em 814 °C característico da decomposição de PdO a paládio metálico.

As curvas TG e DTA, para os compostos (I2) e (I3) são mostrados nas Figuras 82 e 83, respectivamente.

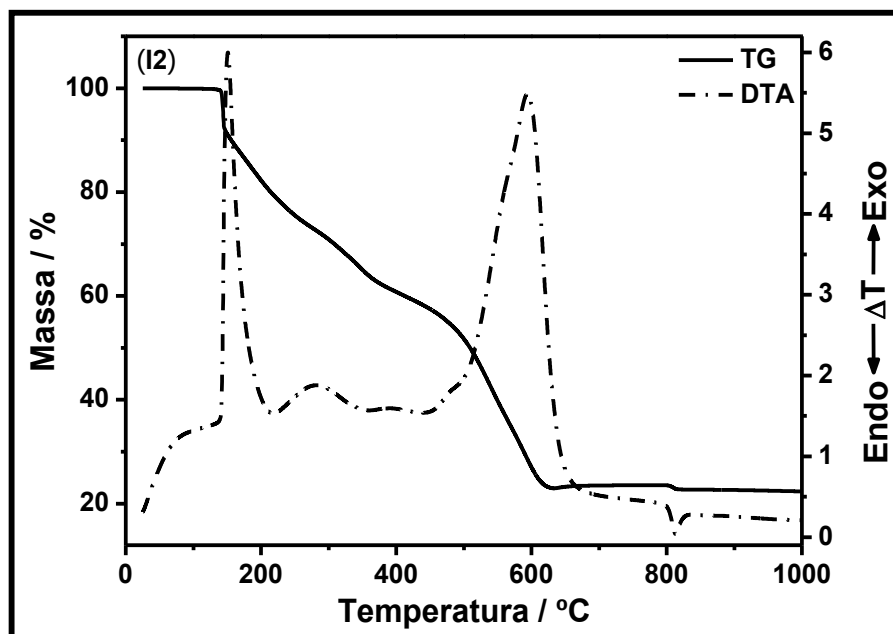


Figura 82 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{mtu})]$ (I2).

Fonte: Autor.

A curva TG destaca que a decomposição térmica dos complexos (I2) e (I3) a paládio metálico pode ser distribuída em três etapas distintas. Para (I2) a primeira perda de massa entre 132 e 638 °C, e para (I3) entre 172 e 619 °C corresponde à eliminação do iodeto, da acetofenonaoxima e da *N*-metiltiuréia e *N,N'*-dimetiltiuréia, respectivamente. Nesta etapa, a absorção parcial de oxigênio inicia a formação de PdO finalizada, apenas, na etapa seguinte.

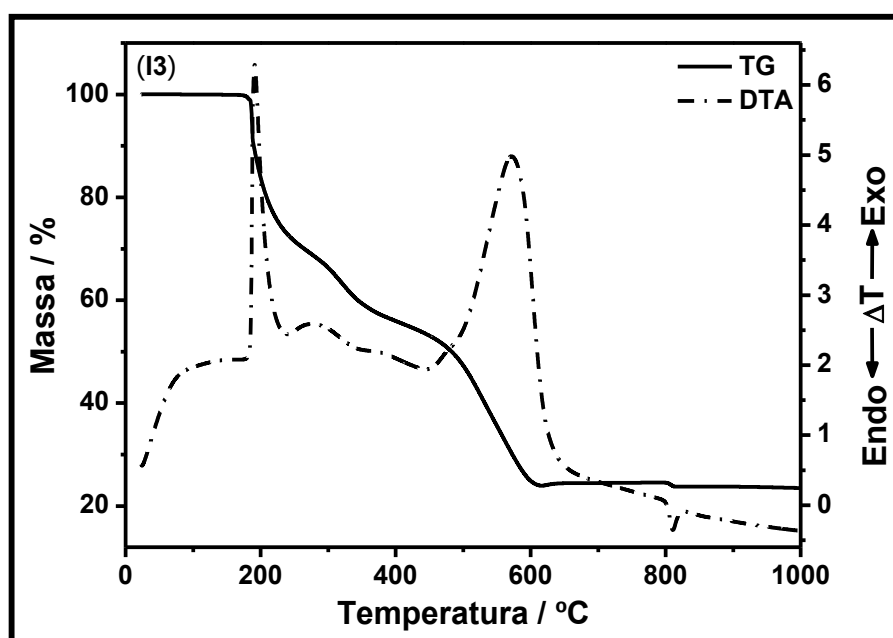


Figura 83 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{dmu})]$ (I3).

Fonte: Autor.

O óxido formado é estável até cerca de 800 °C, temperatura em que ele se decompõe gerando como resíduo paládio metálico.

As curvas DTA exibem dois eventos exotérmicos, para (I2) em torno de 151 e 593 °C, e para (I3) em 191 e 572 °C que correspondem à perda dos ligantes observadas na primeira etapa da decomposição. A presença de um evento endotérmico em torno de 810 °C é característico da decomposição do PdO a paládio metálico.

As Figuras 84 e 85 apresentam as curvas TG e DTA para os compostos (I4) e (I5), respectivamente. Nelas, é possível observar que a termodecomposição desses compostos pode ser descrita em duas etapas principais.

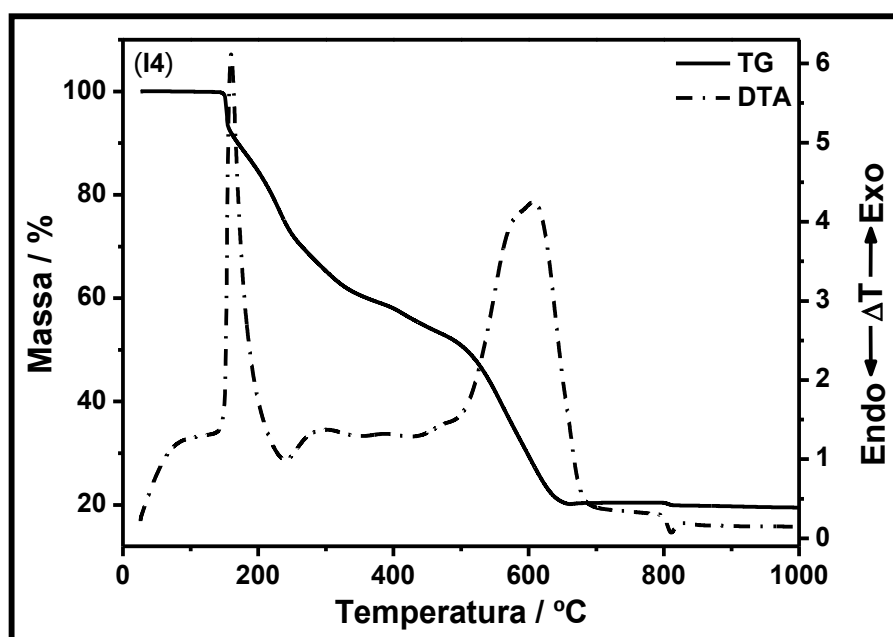


Figura 84 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{ftu})]$ (I4).

Fonte: Autor.

No complexo (I4) a primeira perda de massa entre 140 e 670 °C e no complexo (I5) entre 117 e 670 °C corresponde à eliminação do iodeto, da acetofenonaóxima e da *N*-feniltiouréia e *N,N'*-difeniltiouréia, respectivamente.

Nesta etapa, ocorre a absorção parcial de oxigênio levando a formação de PdO. O óxido formado é estável até cerca de 800 °C, temperatura em que ele se decompõe a paládio metálico.

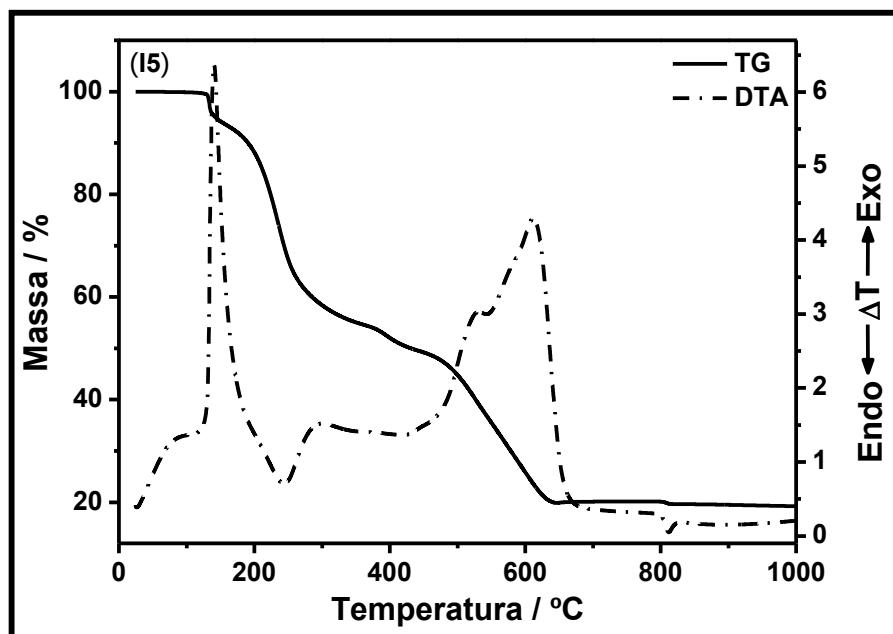


Figura 85 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dfu})]$ (I5).

Fonte: Autor.

Em ambos, as curvas DTA exibem, de modo geral, dois eventos exotérmicos, que em (I4) estão próximos a 160 e 604 °C e em (I5) a 141 e 611 °C, sendo esses eventos associados à perda dos ligantes observadas na primeira etapa de decomposição. Um evento endotérmico próximo a 810 °C corresponde a decomposição do PdO a paládio metálico.

Nas curvas TG e DTA apresentadas nas Figuras 86 e 87 para os compostos (I6) e (I7), respectivamente, observa-se que a decomposição em (I6) ocorre em duas etapas, enquanto que em (I7) ocorre em três.

Na primeira etapa, a perda de massa entre 155 e 768 °C para (I6), e 143 e 624 °C para (I7) corresponde à eliminação do iodeto, da acetofenonaoxima e da tioacetamida e tiobenzamida, respectivamente.

Em ambos, atribuí-se a essa etapa uma absorção parcial de oxigênio, que em (I7) é finalizada, apenas na etapa seguinte. O PdO gerado é estável até cerca de 795 °C, temperatura em que ele se decompõe formando um resíduo de paládio metálico.

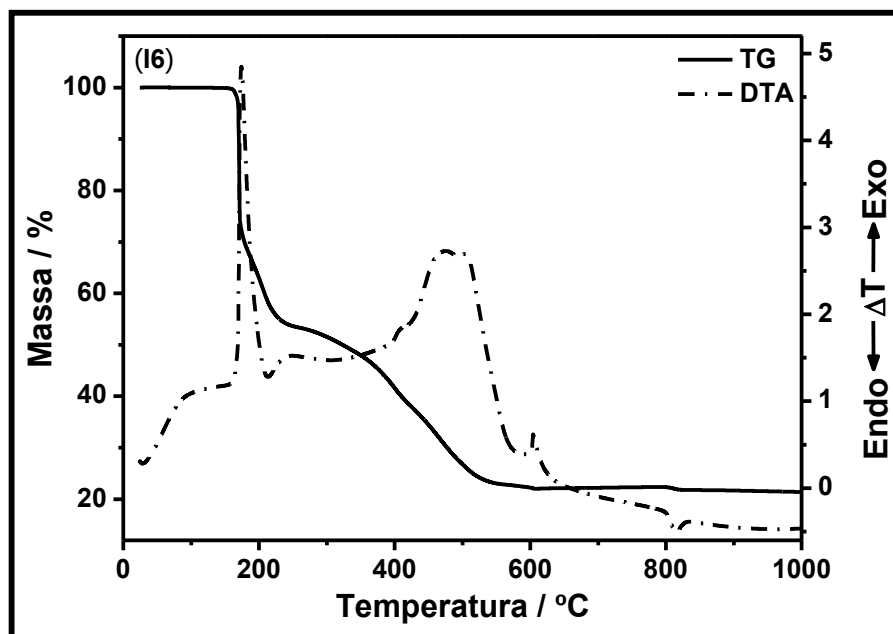


Figura 86 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, N\text{-afox})(\text{taa})]$ (16).

Fonte: Autor.

As curvas DTA exibem dois eventos exotérmicos em torno de 174 e 488 °C para (16) e 170 e 530 °C para (17) que correspondem à perda dos ligantes observadas na primeira etapa. Observa-se, também um evento endotérmico em torno de 815 °C característico da decomposição do PdO a paládio metálico.

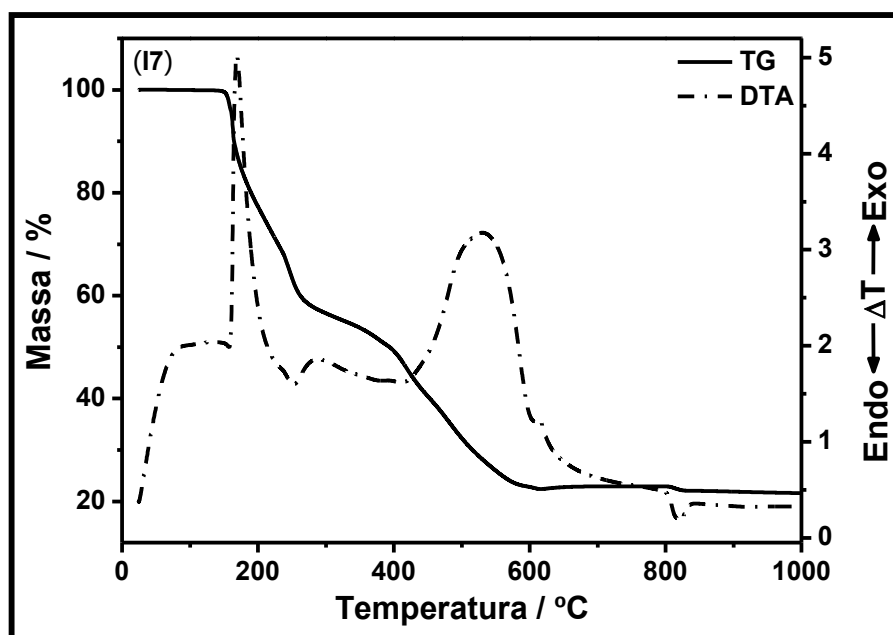


Figura 87 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, N\text{-afox})(\text{tbz})]$ (17).

Fonte: Autor.

Os intervalos de temperatura, as perdas de massa, os picos da DTA e as respectivas atribuições observadas para cada uma das etapas de decomposição propostas para os compostos (I1) a (I7) são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 - Dados de análise térmica para os compostos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, $[L = \text{tu (I1)}; \text{mtu (I2)}; \text{dmtu (I3)}; \text{ftu (I4)}; \text{dftu (I5)}; \text{taa (I6)} \text{ e } \text{tbz (I7)}]$.

Compostos	Etapas	$\Delta T / ^\circ C$	$\Delta m / \%$		DTA / $^\circ C$		Atribuição
			Obt.	Calc.	Endo	Exo	
(I1)	1	154-688	-76,13	-75,29		167/536	-I, -tu, -afox, +0,1O ₂
	2	799-821	-0,96	-0,79	814		-0,1O ₂
	Resíduo		22,43	23,99			Pd ⁰
(I2)	1	132-638	-76,84	-76,75		151/593	-I, -tu, -afox
	2	638-682	+0,44	+0,70			+0,1O ₂
	3	801-817	-0,74	-0,70	814		+0,1O ₂
	Resíduo		22,77	23,25			Pd ⁰
(I3)	1	172-619	-75,40	-76,08		191/572	-I, -tu, -afox, +0,1O ₂
	2	619-644	+0,43	+0,68			+0,1O ₂
	3	800-816	-0,78	-1,36	811		-0,2O ₂
	Resíduo		23,76	22,56			Pd ⁰
(I4)	1	140-670	-79,60	-78,91		160/604	-I, -tu, -afox, + 0,1O ₂
	2	800-814	-0,46	-0,62	811		-0,1O ₂
	Resíduo		19,94	20,48			Pd ⁰
(I5)	1	117-665	-79,72	-81,60		141/611	-I, -tu, -afox, + 0,1O ₂
	2	801-814	-0,42	-1,54	812		-0,25O ₂
	Resíduo		19,62	17,86			Pd ⁰
(I6)	1	155-768	-77,52	-75,23		174/488	-I, -tu, -afox, + 0,1O ₂
	2	795-819	-0,48	-0,72	815		-0,1O ₂
	Resíduo		21,86	24,04			Pd ⁰
(I7)	1	143-624	-77,40	-78,60		170/530	-I, -tu, -afox, + 0,05O ₂
	2	624-679	+0,42	+0,63			+0,1O ₂
	3	800-828	-0,81	-0,95	815		-0,15O ₂
	Resíduo		22,03	21,09			Pd ⁰

Fonte: Autor.

De maneira geral, os complexos (I1) a (I7) possuem perfis de curvas TG e DTA semelhantes. Contudo, observa-se que a inserção de grupos metil ou fenil à estrutura dos ligantes tiocarbonilados modificou a estabilidade térmica desses complexos. A Figura 88 mostra as curvas TG para os complexos (I1) a (I7).

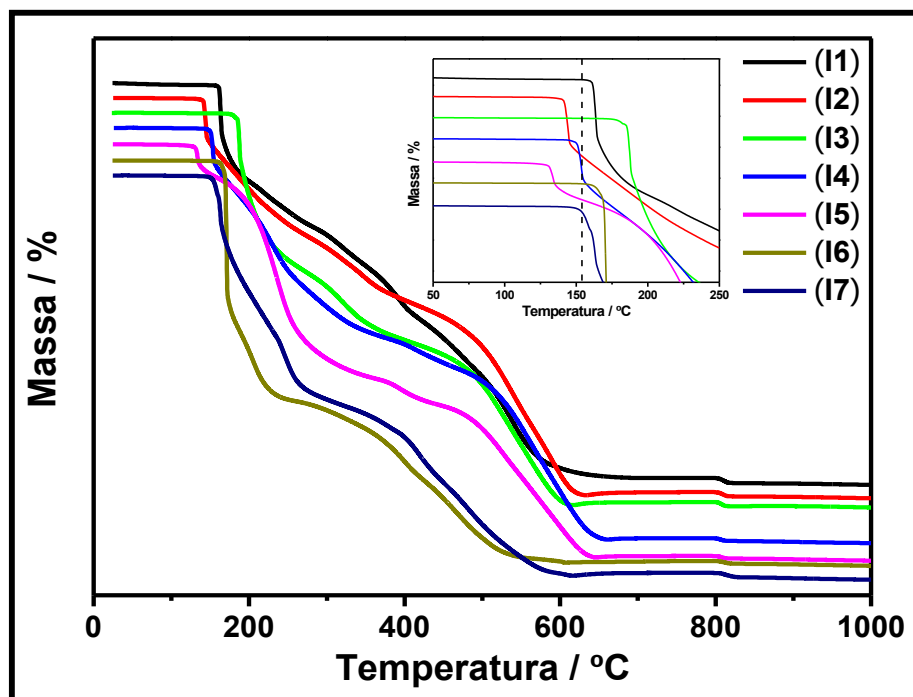


Figura 88 - Curvas TG dos complexos $[PdI(C^2,N\text{-}afox)(L)]$, $[L = tu \text{ (I1)}; mtu \text{ (I2)}; dmtu \text{ (I3)}; ftu \text{ (I4)}; dftu \text{ (I5)}; taa \text{ (I6)} \text{ e } tbz \text{ (I7)}]$.

Fonte: Autor.

O composto (I6) apresentou praticamente a mesma temperatura de decomposição do (I1). Já em (I3) a temperatura inicial de decomposição aumentou em 18 °C, quando comparado à (I1). Para os compostos (I2), (I4) e (I5) a inclusão de grupos metil e fenil reduziu a temperatura inicial de decomposição em 22, 14 e 37 °C, respectivamente, sendo que o mesmo comportamento foi observado para o análogo de tioacetamida (I7), em que a temperatura foi reduzida em 11 °C.

A comparação entre os compostos (I1) a (I7) revelou que para (I2), (I3) e (I7) existe uma etapa a mais de decomposição, que corresponde à absorção parcial de oxigênio para formação de óxidos de paládio.

Os complexos (I2) a (I7), quando comparados, mostram que a inserção de duas metilas à estrutura da tiouréia, como em (I3), tornam esse complexo mais estável em relação aos demais e que (I5) foi o complexo que apresentou menor estabilidade térmica.

É possível correlacionar, semelhantemente ao observado para os cloropaladados, a declividade da curva TG com a velocidade de saída de cada um dos ligantes, de modo que quanto mais rápida é a saída do ligante mais acentuada é a declividade da curva, possibilitando uma possível correlação na ordem da força de interação dos ligantes ao centro metálico.

Quando comparado aos cloro-complexos, de modo geral, a temperatura inicial de termodecomposição dos iodo-complexos aumentou, indicando que a mudança de haleto na esfera de coordenação do paládio pode ter influenciado a estabilidade térmica dos compostos. No entanto, quando comparado a ordem de estabilidade térmica (vide Página 94), observa-se uma mudança no comportamento dos cloro-complexos para os iodo-complexos, sugerindo a existência de um conjunto de fatores que, concomitantemente, atuam para tornar os compostos mais ou menos estáveis termicamente.

Dessa forma, a partir das curvas TG pode-se inferir a seguinte ordem de estabilidade térmica para os compostos: (I3) > (I6) $\cong$ (I1) > (I7) $\cong$ (I4) > (I2) > (I5).

4.2.3 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)

Os espectros de infravermelho obtidos para acetofenonaoxima (**afox**) e para o dímero precursor sintetizado $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$ são mostrados na Figura 89.

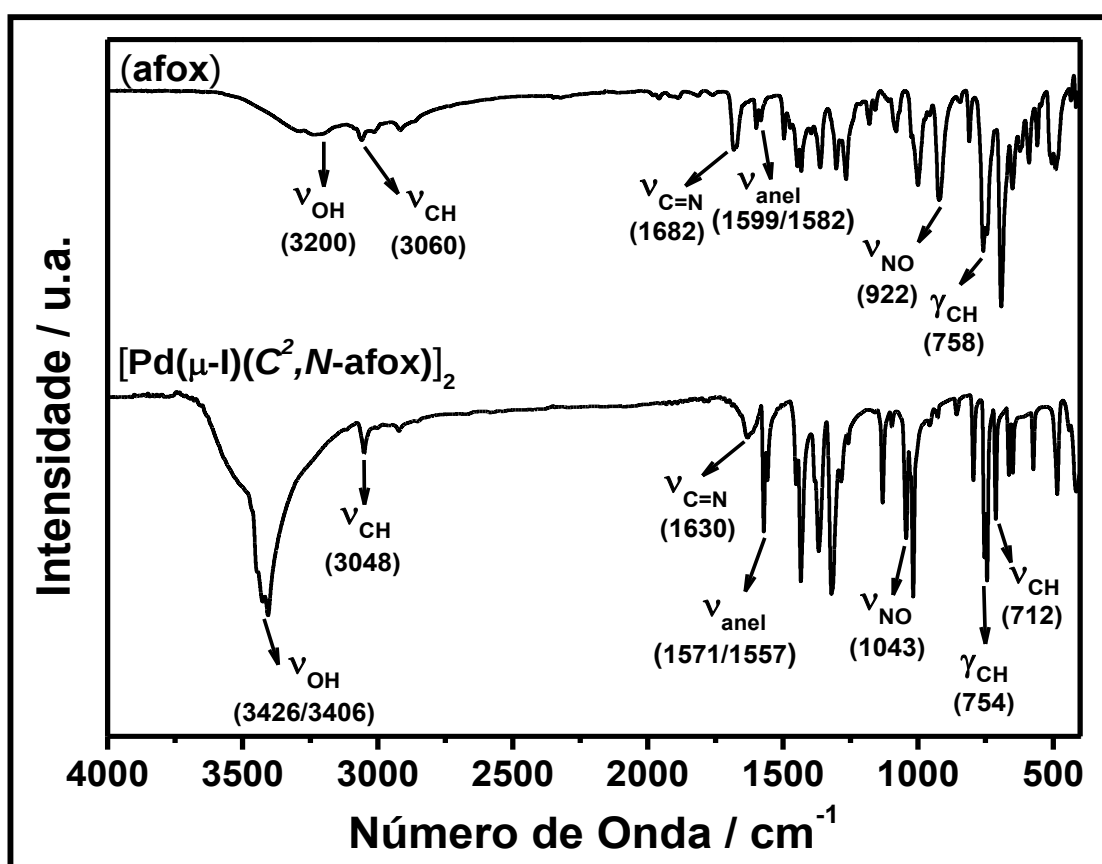


Figura 89 - Espectros de IV para a acetofenonaoxima e para o precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$.

Fonte: Autor.

Vale ressaltar que todas as atribuições realizadas nos espectros foram alicerçadas na literatura, em trabalhos contendo cálculos espectroscópicos para atribuição de bandas no infravermelho.

Semelhantemente ao espectro do precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$, observam-se bandas características da acetofenonaoxima. As bandas em torno de 3400 cm^{-1} referem-se aos estiramentos da ligação O–H. Os estiramentos da ligação C–H aparecem em torno de 3050 cm^{-1} . Em 1630 cm^{-1} foi atribuído o estiramento da ligação C=N, enquanto que os estiramentos da ligação C=C (ν_{anel}) em torno de 1570 cm^{-1} . A banda em 1043 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação N–O e a banda em 754 cm^{-1} ao modo vibracional δCH (SILVERSTAEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005; SOCRATES, 1997).

A banda em 712 cm^{-1} no precursor pode ser atribuída ao estiramento C–H de sistemas aromáticos ortosubstituídos, que em conjunto com a presença das típicas bandas da oxima, pode servir de indicativo da ocorrência da transciclometalação (NAKAMOTO, 1997).

A Tabela 13 apresenta um resumo das principais absorções na região do infravermelho observadas nos espectros da acetofenonaoxima e do precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$.

Tabela 13 - Principais absorções no infravermelho observadas nos espectros da acetofenonaoxima (afox) e do precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$.

Número de Onda / cm^{-1}		Atribuições
(afox)	$[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$	
3200 <i>m</i> , <i>al</i>	3426 <i>m</i> , 3048 <i>m</i>	ν_{OH}
3060 <i>f</i>	3048 <i>f</i>	ν_{CH}
1682 <i>m</i>	1630 <i>f</i>	$\nu_{\text{C=N}}$
1599 <i>f</i> , 1582 <i>f</i>	1571 <i>m</i> , 1557 <i>f</i>	$\nu_{\text{C=C}} (\nu_{\text{anel}})$
922 <i>mf</i>	1043 <i>mF</i>	ν_{NO}
758 <i>F</i>	754 <i>F</i>	δ_{CH}
- // -	712 <i>m</i>	ν_{CH}

Atribuições: ν = estiramento, δ = deformação angular.

Intensidades: *F* = forte, *mF* = média-forte, *m* = média, *mf* = média-fraca, *f* = fraca; *al* = alargado.

Fonte: Autor.

O deslocamento observado para as bandas atribuídas aos estiramentos das ligações O–H, C=N e N–O do precursor em relação à acetofenonaoxima pode ser explicado considerando que as oximas se coordenam aos metais de transição como ligantes σ -doador e π -receptor. O alongamento da ligação C=N desloca a frequência vibracional para menores comprimentos de onda devido a formação da ligação σ -doadora e da retrodoação π do metal para o átomo de nitrogênio que, por outro lado, estabiliza as ligações N–O e O–H deslocando suas frequências para maiores comprimentos de onda (ALY; BAGHLAF; GANJI, 1985; ALY; EL-SAID, 1981; KEENEY; OSSEO-ASARE; WOODE, 1984).

Os espectros vibracionais na região do infravermelho para os ligantes tiocarbonilados foram mostrados anteriormente no item 4.1.3.

Neles, foi possível observar bandas características em quatro regiões. A primeira, entre 3380 e 3160 cm^{-1} apresenta bandas alargadas referentes aos estiramentos das ligações N–H. As bandas fortes na região de 1600 cm^{-1} podem ser atribuídas à deformação angular do NH_2 , enquanto que as bandas entre 1500 e 1300 cm^{-1} ao estiramento C–N. A quarta região entre 900 e 700 cm^{-1} refere-se ao estiramento C=S. (BADAWI, 2009; BOMBICZ et. al., 2004; BOTT et. al., 1998; CASTIÑEIRAS; ARGUERO; MASAGUER, 1984, 1985; DEVI; SATHYANARAYANA, 1980; JENSEN; NIELSEN, 1966; MIDO et. al., 1999; PANICKER et. al., 2010; SUZUKI, 1962).

O espectro vibracional na região do infravermelho para o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, N\text{-afox})(\text{tu})]$ (**11**), é mostrado na Figura 90.

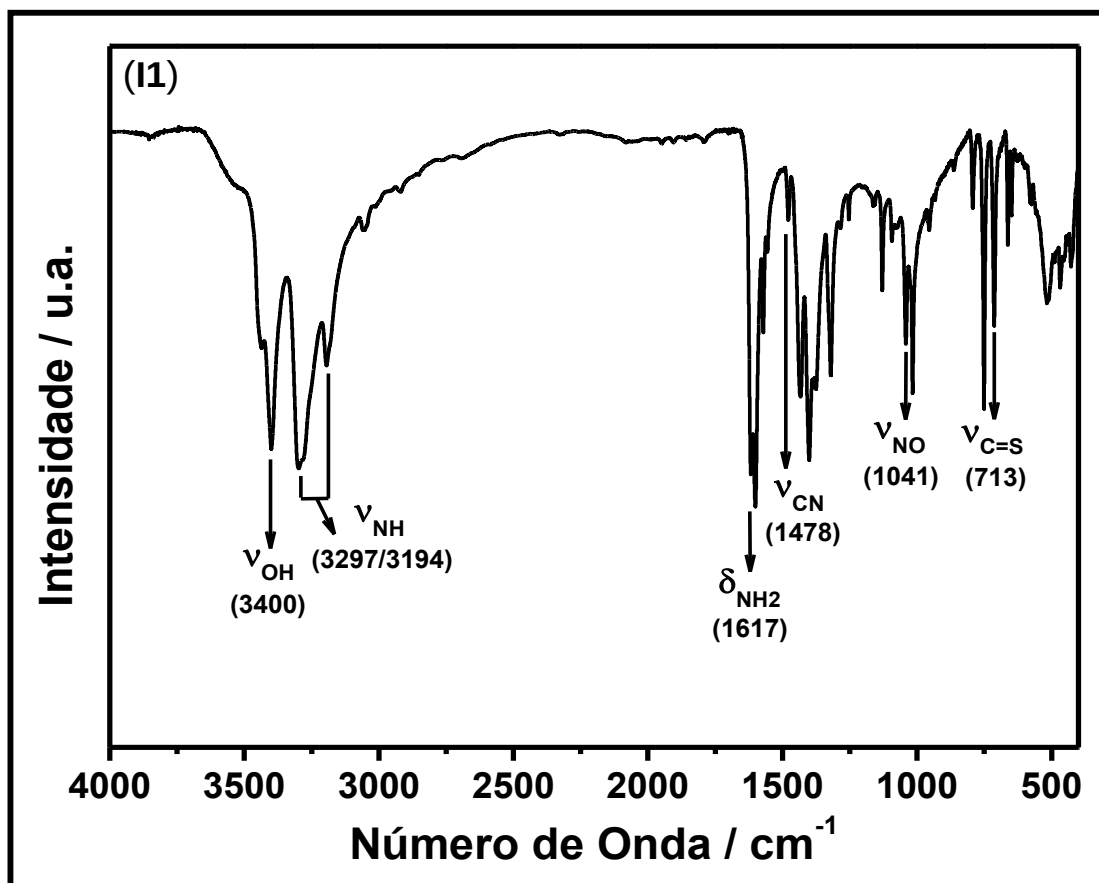


Figura 90 - Espectro no infravermelho para o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tu})]$ (I1).

Fonte: Autor.

Nesse espectro é possível observar bandas atribuídas a estiramentos da oxima e da tiouréia. As bandas em 3400 e 1041 cm^{-1} atribuídas, respectivamente, aos estiramentos das ligações O–H e N–O encontram-se deslocadas quando comparadas à acetofenona oxima livre, semelhantemente ao observado para o dímero precursor. Os estiramentos O–H e N–O deslocados para frequências mais altas pode ser indicativo da coordenação da oxima via átomo de nitrogênio, além de sugerir que a coordenação da tiouréia ao centro metálico não afetou a integridade do anel ortopaladado. A banda referente ao estiramento C=N encontra-se encoberta pela deformação angular do NH_2 em 1617 cm^{-1} (ALY; BAGHLAF; GANJI, 1985; MORO et. al., 2009).

Os estiramentos das ligações C–N e C=S do ligante foi atribuído as bandas em 1478 e 713 cm^{-1} , respectivamente. Quando comparadas com a tiouréia livre, a banda do estiramento C–N encontra-se deslocada para maiores frequências, enquanto que a banda do estiramento C=S encontra-se para menores frequências (BOMBICZ et. al., 2004; BOTT et. al., 1998).

A coordenação ao paládio via átomo de enxofre promove um enfraquecimento da ligação C=S e um fortalecimento da ligação C–N, deslocando a banda da primeira ligação para frequências vibracionais menores e da segunda para frequências maiores, de tal modo que o deslocamento observado para essas bandas sugerem que a coordenação da tiouréia ocorreu por esse átomo (ARANTES, 2009; MALIK et. al., 2011).

A banda em 713 cm^{-1} , também, pode ser atribuída ao estiramento C–H de sistemas aromáticos ortosubstituídos, que unido com as atribuições realizadas anteriormente sugere a ocorrência da transciclometalação.

Os espectros vibracionais na região do infravermelho para os compostos (I2) a (I5), com fórmula geral $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, são mostrados nas Figuras 91 e 92.

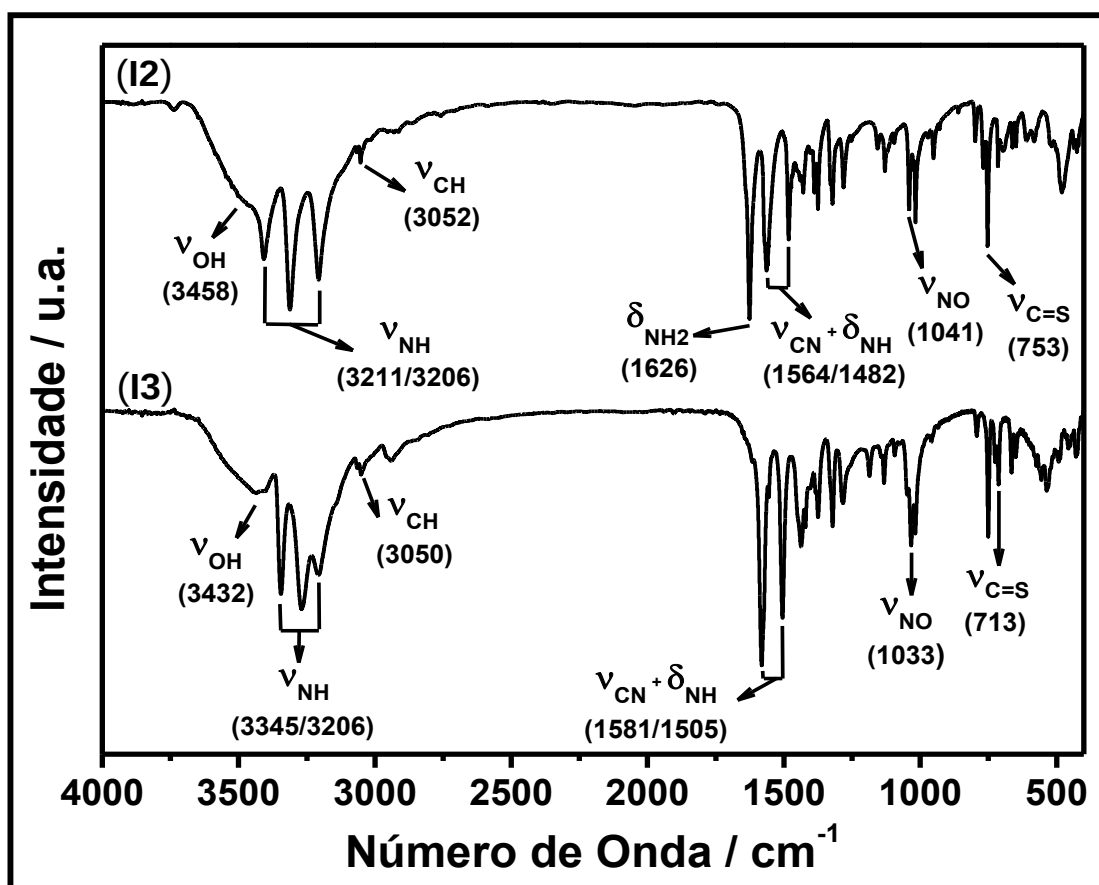


Figura 91 - Espectros de infravermelho para os compostos de (I2) e (I3) de fórmula geral $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, com L = *N*-metiltiouréia e *N,N'*-dimetiltiouréia, respectivamente.

Fonte: Autor.

Nesses espectros observa-se uma região entre 3460 e 3200 cm^{-1} que contém uma banda de absorção, normalmente alargada, atribuída ao estiramento O–H da

oxima e bandas de absorção atribuídas aos estiramentos N–H dos ligantes tiocarbonilados. Neles a presença da banda referente ao estiramento da ligação C=N não é observada, visto que a intensidade das bandas de deformação angular do NH₂ e NH e de estiramentos C=C a encobre. No entanto, a presença do estiramento N–O, em torno de 1040 cm⁻¹ e a presença da banda de O–H ambos deslocados para frequências vibracionais mais altas indicam que a coordenação da oxima ao centro metálico ocorreu via átomo de nitrogênio. Unido a elas a presença de uma banda em torno de 715 cm⁻¹ pode ser atribuída aos estiramentos C–H de anéis ortosubstituídos, indicando que a clivagem do dímero precursor pelo ligante tiocarbonilado não afetou o ciclometalado (ALY; BAGHLAF; GANJI, 1985; MALIK et. al., 2011; MORO et. al., 2009).

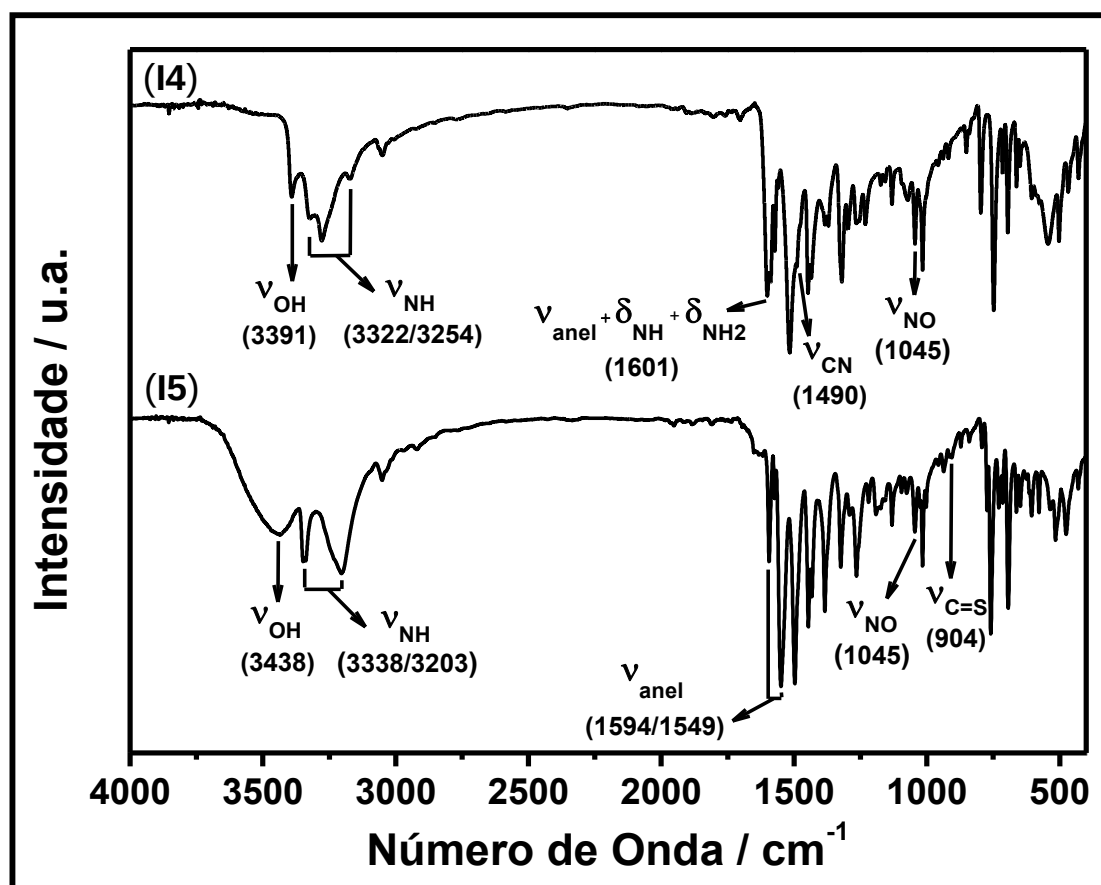


Figura 92 - Espectros de infravermelho para os compostos de (I4) e (I5) de fórmula geral [PdI(C²,N-afox)(L)], com L = N-metiltiouréia e N,N'-dimetiltiouréia, respectivamente.

Fonte: Autor.

Não foi possível atribuir a banda de estiramento C=S para o composto (I4) com base nos dados da literatura (BADAWI, 2009). No entanto, essas bandas nos

demais compostos encontram-se deslocadas para menores frequências quando comparadas as dos ligantes livres (**mtu**: 776 cm^{-1} ; **dmtu**: 724 cm^{-1} e **dfu**: 909 cm^{-1}). Já as bandas dos estiramentos C–N, para os quatro complexos, encontram-se deslocadas para frequências vibracionais maiores, o que apóia a sugestão de que os ligantes tiocarbonilados, também, se coordenaram via átomo de enxofre (DEVI; SATHYANARAYANA, 1980; MIDO et. al., 1999; NADEEM et. al., 2009, 2010; PANICKER et. al., 2010).

A Figura 93 mostra os espectros vibracionais na região do infravermelho para os compostos $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{taa})]$ (**16**) e $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tbz})]$ (**17**), respectivamente.

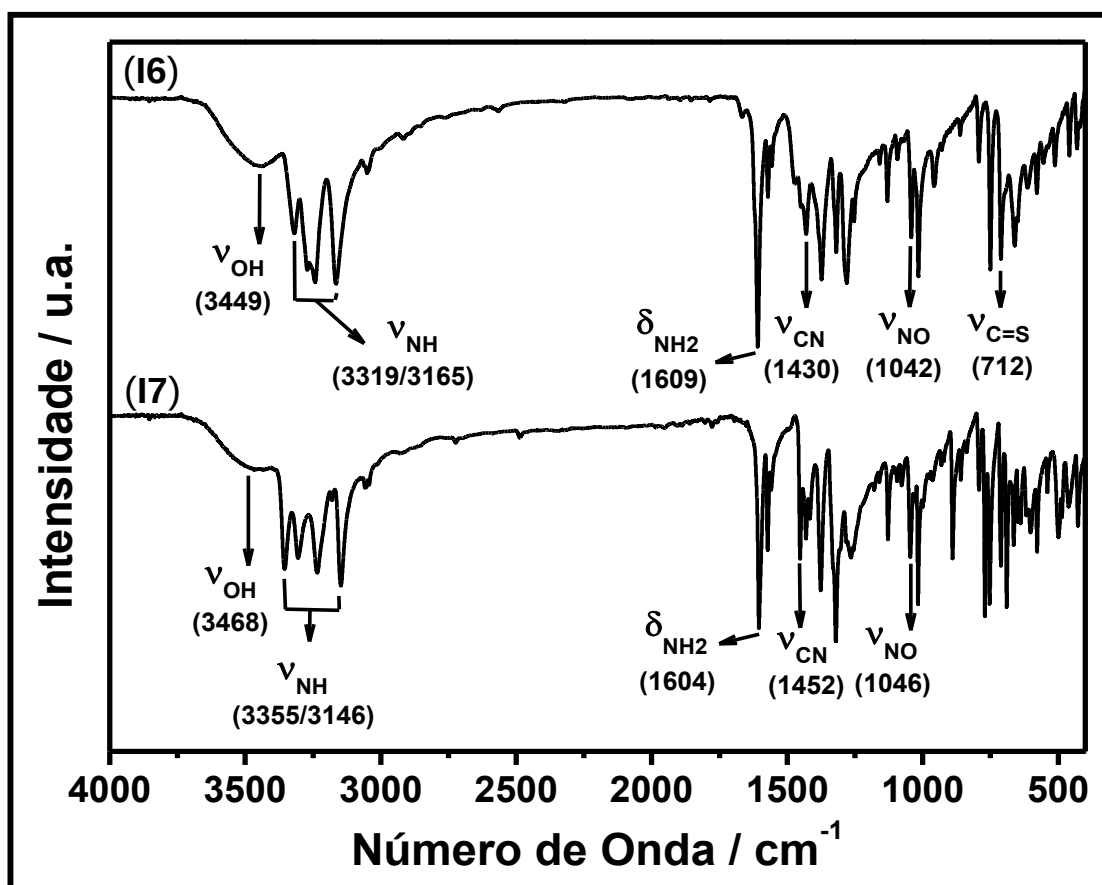


Figura 93 - Espectros de infravermelho para os compostos de (**16**) e (**17**) de fórmula geral $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, com L = tioacetamida e tiobenzamida, respectivamente.

Fonte: Autor.

Semelhantemente, ao observado para os complexos anteriores, os espectros no infravermelho para esses compostos exibem bandas características da oxima e dos ligantes tiocarbonilados. As bandas de estiramento O–H e N–O deslocadas para frequências vibracionais mais altas, unidas com a presença de uma banda em torno de 712 cm^{-1} atribuída ao estiramento C–H de sistemas aromáticos ortosubstituídos

indicam a formação e integridade do metalociclo em ambos os compostos (ALY; BAGHLAF; GANJI, 1985; MALIK et. al., 2011; MORO et. al., 2009).

Não foi possível a atribuição da banda C=S para o composto (I7) com base na literatura (CASTIÑEIRAS; ARGUERO; MASAGUER, 1984, 1985). Porém o deslocamento observado para essa banda no composto (I6), unido ao deslocamento da banda C–N, em relação aos ligantes livres, sugere que a coordenação ao átomo de paládio ocorreu via átomo de enxofre (JENSEN; NIELSEN, 1966; SUZUKI, 1962).

A Tabela 14 resume as principais frequências vibracionais observadas na região do infravermelho para os ligantes livres e seus respectivos compostos.

Tabela 14 - Principais absorções no infravermelho para os ligantes livres e os compostos (I1) a (I7).

Compostos	Atribuições						
	ν_{OH}	$\nu_{C=N}$	$\delta_{NH_2} / \delta_{NH}$	ν_{CN}	ν_{NO}	$\nu_{C=S}$	ν_{CH}^1
(afox)	3200 <i>m, al</i>	1682 <i>mf</i>	– // –	– // –	922 <i>mF</i>	– // –	– // –
(precursor)	3426 <i>f</i> 3406 <i>f</i>	1630 <i>f</i>	– // –	– // –	1043 <i>mF</i>	– // –	712 <i>m</i>
(tu)	– // –	– // –	1616 <i>F</i>	1473 <i>F</i>	– // –	730 <i>mF</i>	– // –
(1)	3400 <i>F</i>	**	1617 <i>F</i>	1478 <i>f</i>	1041 <i>m</i>	713 <i>m</i>	713 <i>m</i>
(mtu)	– // –	– // –	1628 <i>F</i>	1556 <i>F</i> 1488 <i>mF</i>	– // –	776 <i>mF</i>	– // –
(2)	3458 <i>m, al</i>	**	1524 <i>mF</i> 1482 <i>m</i>	1524 <i>mF</i> 1482 <i>m</i>	1041 <i>mF</i>	753 <i>F</i>	715 <i>m</i>
(dmtu)	– // –	– // –	1567 <i>F</i> 1524 <i>F</i>	1567 <i>F</i> 1524 <i>F</i>	– // –	724 <i>m</i>	– // –
(3)	3432 <i>m, al</i>	**	1581 <i>F</i> 1505 <i>F</i>	1581 <i>F</i> 1505 <i>F</i>	1033 <i>mF</i>	713 <i>f</i>	713 <i>f</i>
(ftu)	– // –	– // –	1610 <i>F</i>	1462 <i>F</i>	– // –	810 <i>mf</i>	– // –
(4)	3391 <i>f</i>	**	1601 <i>F</i>	1490 <i>m</i>	1045 <i>mf</i>	**	714 <i>m</i>
(dftu)	– // –	– // –	**	1345 <i>F</i> 1314 <i>m</i>	– // –	909 <i>f</i>	– // –
(5)	3438 <i>m, al</i>	**	**	**	1045 <i>mf</i>	904 <i>f</i>	714 <i>m</i>
(taa)	– // –	– // –	1648 <i>F</i>	1384 <i>mF</i>	– // –	720 <i>F</i>	– // –
(6)	3449 <i>f, al</i>	**	1609 <i>F</i>	1430 <i>mf</i>	1042 <i>mF</i>	712 <i>mF</i>	712 <i>mF</i>
(tbz)	– // –	– // –	1621 <i>F</i>	1400 <i>F</i>	– // –	887 <i>F</i>	– // –
(7)	3468 <i>f, al</i>	**	1604 <i>F</i>	1452 <i>mF</i>	1046 <i>mF</i>	**	711 <i>m</i>

¹ Modo vibracional do anel aromático cuja posição é influenciada pela natureza do átomo substituinte.

Atribuições: ν = estiramento, δ = deformação angular. ** = banda encoberta

Intensidades: *F* = forte; *mF* = média-forte; *m* = média; *mf* = média-fraca; *f* = fraca; *al* = alargado

Fonte: Autor.

4.2.4 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Os compostos (**I1**) a (**I7**) foram caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C , HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) e HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence), utilizando acetona deuterada - $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ - como solvente.

Considerando que os compostos estão puros e apresentam uma estequiometria $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, a análise dos espectros de RMN de ^1H revelaram a possibilidade da existência de isômeros. Nesse caso a isomeria geométrica explicaria o aparecimento de duas espécies, na qual o iodeto e o ligante tiocarbonilado (L) encontram-se coordenados ao paládio em posições diferentes, como mostrado na Figura 94.

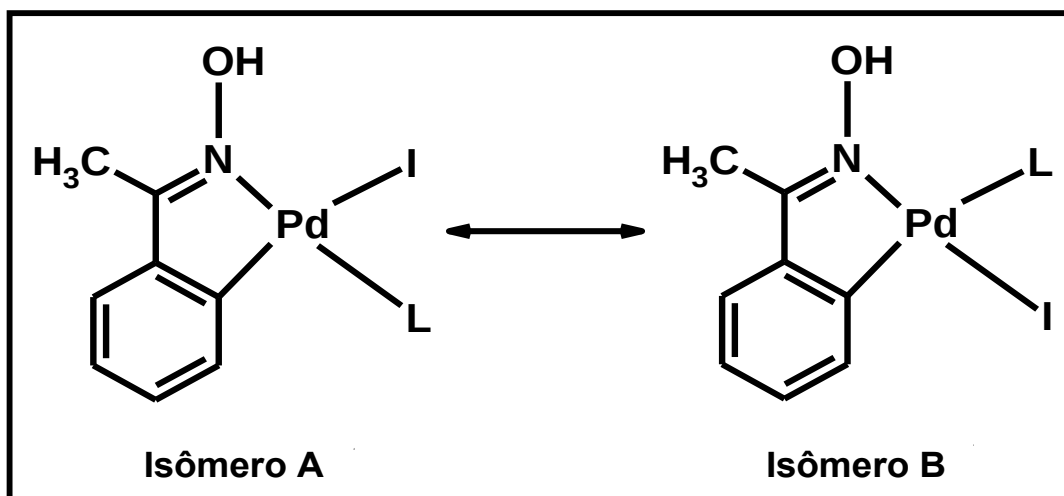


Figura 94 - Isômeros observados para os compostos do tipo $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$.

Fonte: Autor.

Comparando o espectro de RMN de ^1H do composto (**I1**) com seu análogo de cloro (**1**), como apresentado na Figura 95, nota-se que os sinais da espécie minoritária (★), apresentam o mesmo padrão de deslocamento que o cloro-complexo correspondente, sugerindo que ambos tenham uma estrutura semelhante.

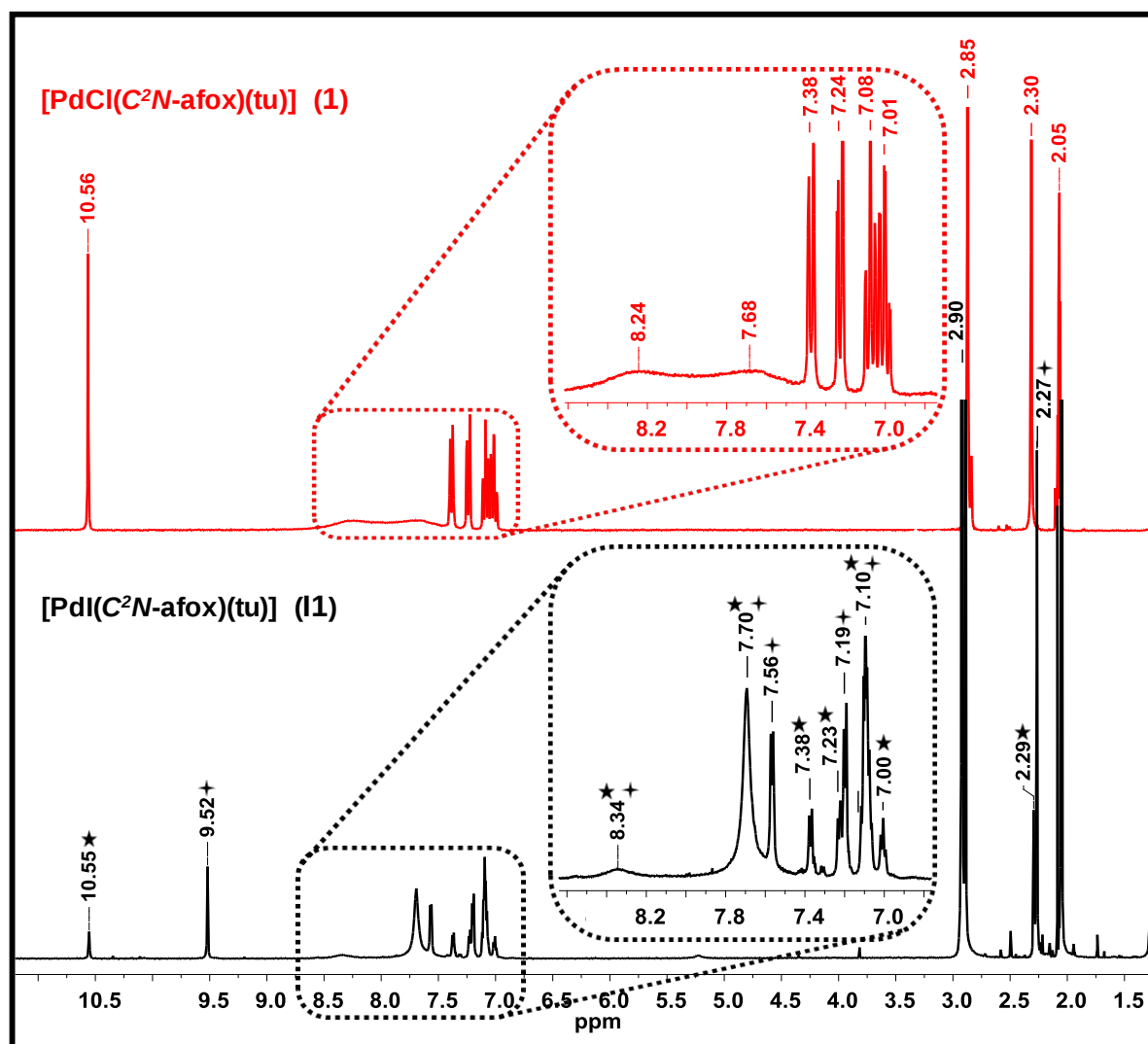


Figura 95 - Comparação entre os espectros de RMN de ¹H para os compostos [PdI(C²,N-afox)(tu)] (**I1**) e [PdCl(C²,N-afox)(tu)] (**1**).

Fonte: Autor.

Dessa maneira, a espécie minoritária em solução seria o isômero A, no qual o iodo encontra-se *trans* ao carbono, enquanto que o ligante tiocarbonilado encontra-se *trans* ao nitrogênio. A partir dessa consideração, alguns aspectos referentes à proposta estrutural dos isômeros serão discutidos no item 4.2.5.

A princípio, a atribuição geral para os sinais de RMN de ¹H e ¹³C seguiu o esquema de numeração indicado na Figura 96. No entanto, nos espectros unidimensionais a duplicação e sobreposição de sinais dificultaram, em alguns casos, a atribuição dos hidrogênios, principalmente àqueles na região dos aromáticos.

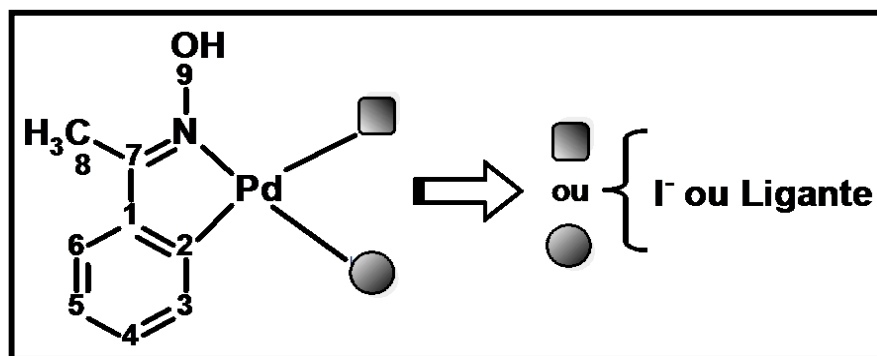


Figura 96 - Esquema de numeração adotado para atribuição dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C para os iodo-complexos.

Fonte: Autor.

A Figura 97 apresenta o espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (**I1**).

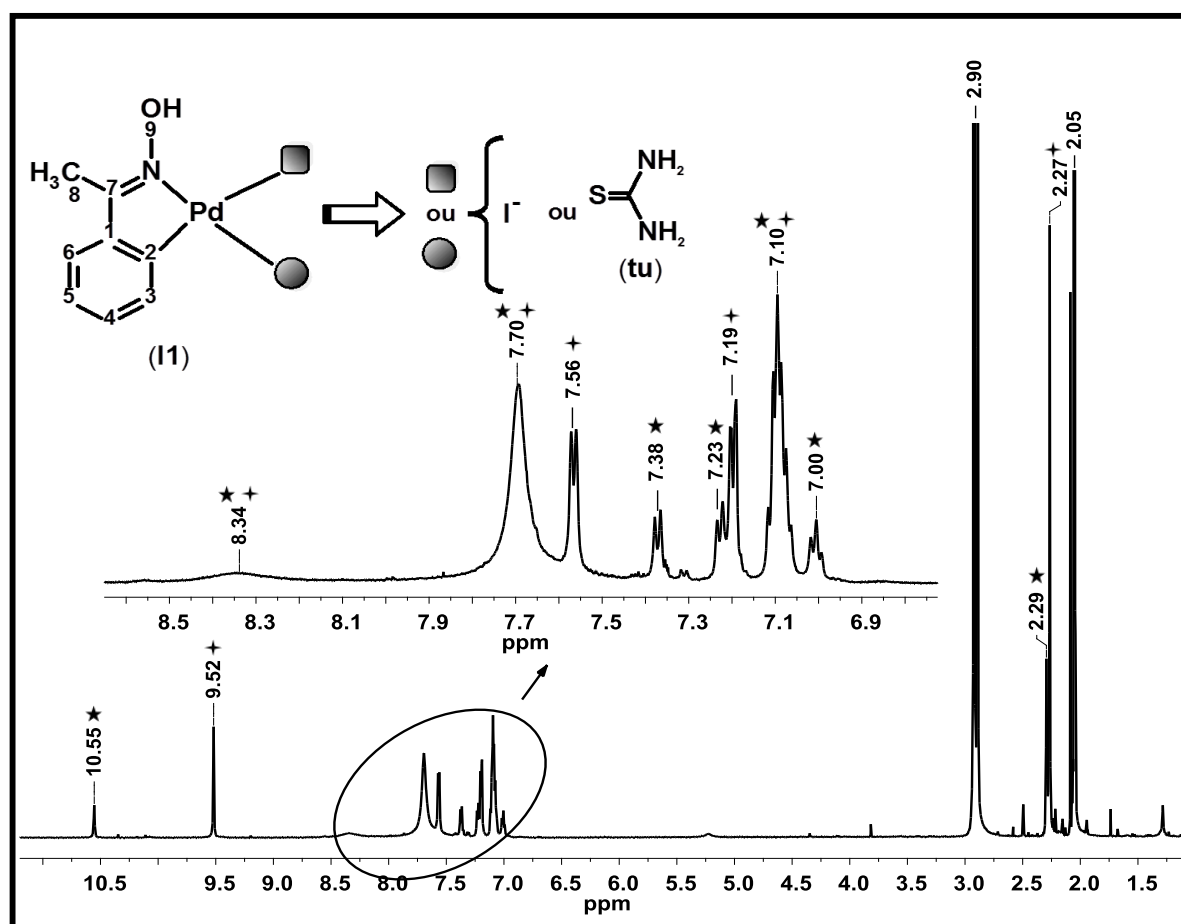


Figura 97 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (**I1**).

Fonte: Autor.

O composto (**I1**) apresenta-se em uma mistura de proporção 12:5 determinada a partir da integral dos sinais do hidrogênio H8, respectivamente, em

2,27 e 2,29 ppm. Observa-se, também, um conjunto de seis sinais entre 6,90 e 7,65 ppm correspondentes aos átomos de hidrogênio do anel aromático da oxima. Os sinais em 7,00; 7,10; 7,23 e 7,38 ppm correspondem aos hidrogênios pertencentes ao isômero minoritário, enquanto que os sinais em 7,10; 7,19 e 7,56 ppm ao isômero majoritário.

O aparecimento de dois sinais alargados em 7,70 e 8,34 ppm correspondem aos hidrogênios dos grupos NH_2 da tiouréia que encontram-se deslocados para campos mais baixos, em relação ao ligante livre (δ 6,98 - 7,25), devido a diminuição da densidade eletrônica ao redor do átomo de nitrogênio decorrente da formação da ligação Pd-S (AHMAD; ISAB; ASHRAF, 2002; NADEEM et. al., 2009, 2010).

Já os singletos em 9,52 e 10,55 ppm refere-se aos hidrogênios H9, atribuídos à hidroxila da acetofenona oxima. Observa-se, ainda, um sinal referente ao solvente e a água em 2,05 e 2,90 ppm, respectivamente.

O espectro de ^{13}C para o composto (I1) é mostrado na Figura 98.

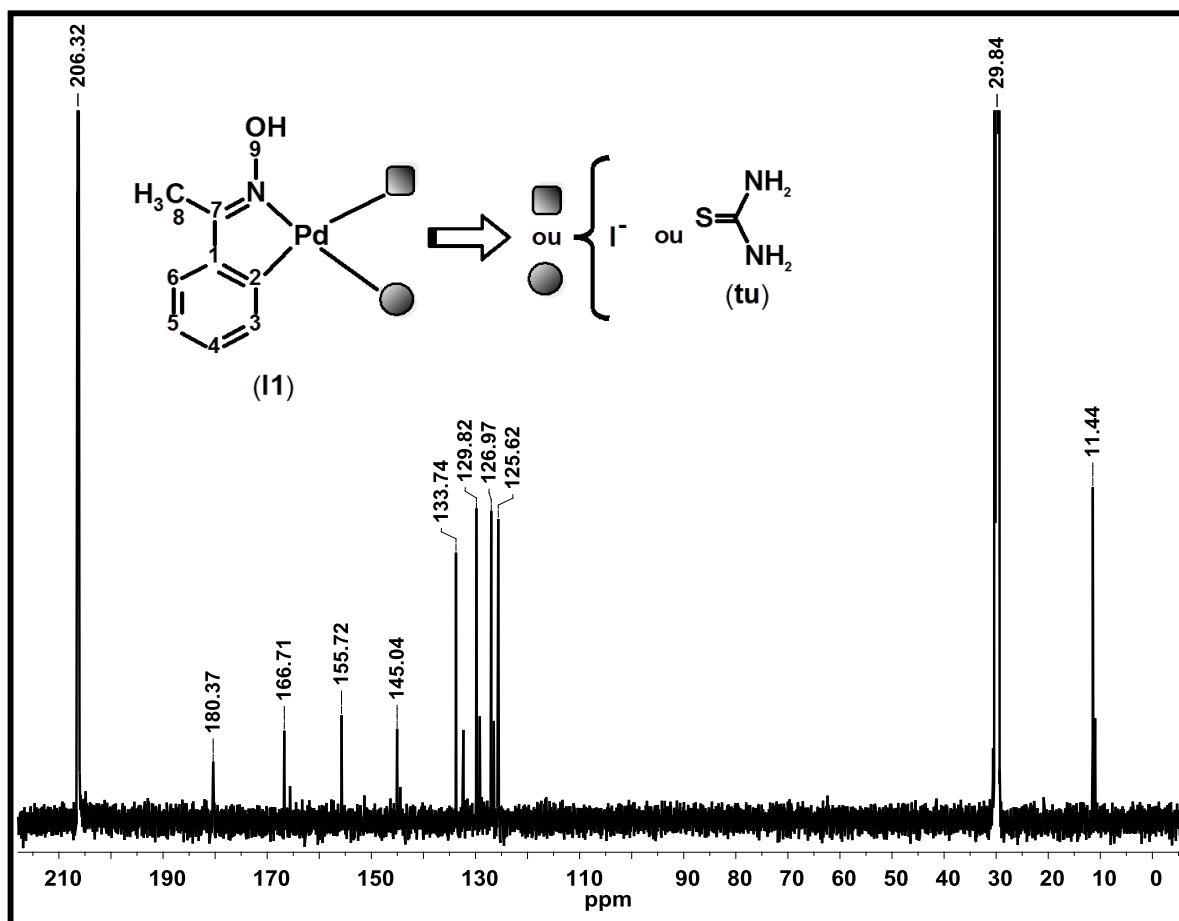


Figura 98 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tu})]$ (I1).

Fonte: Autor.

O sinal referente ao carbono quaternário da ligação C=S encontra-se em 180,37 ppm e está deslocado para campos mais altos em relação à tiouréia livre (δ 183,80) propondo que a coordenação do ligante ao paládio ocorreu por átomo de enxofre, uma vez que essa diminuiria o caráter da dupla ligação C=S blindando o núcleo de carbono. O sinal em 166,71 ppm é atribuído ao carbono da ligação C=N da oxima, enquanto que os sinais entre 125,00 e 156,10 ppm são atribuídos aos carbonos do anel aromático. O carbono da metila da acetofenona oxima aparece em 11,44 ppm (AHMAD; ISAB; ASHRAF, 2002; NADEEM et. al., 2009, 2010). Já os sinais em 28,84 e 206,32 ppm correspondem aos carbonos da acetona deuterada.

Os espectros de RMN de ^1H , para os compostos (**I2**) e (**I3**) são mostrados nas Figuras 99 e 100, respectivamente.

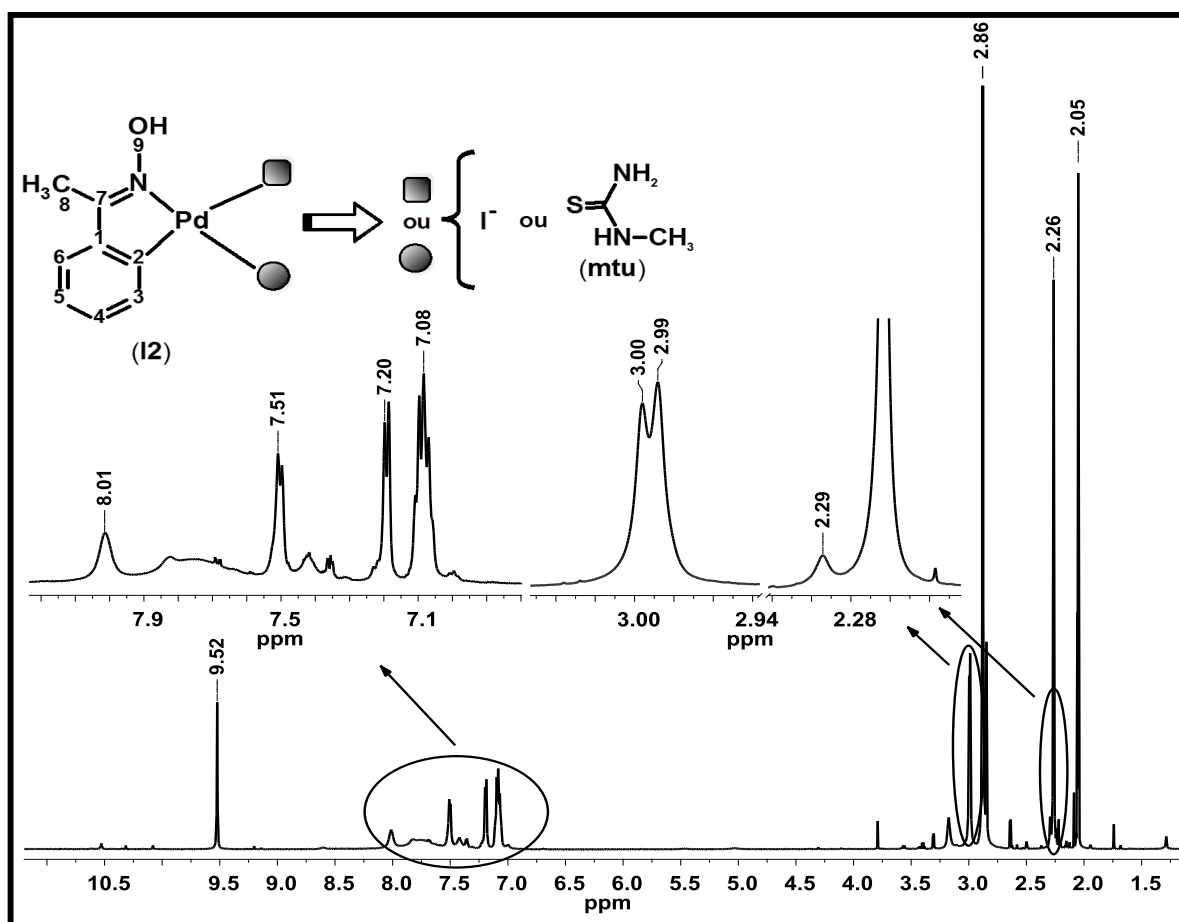


Figura 99 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{mtu})]$ (**I2**).

Fonte: Autor.

Partindo das integrais dos sinais dos hidrogênios H8, para (**I2**) em 2,26 e 2,29 ppm e, para (**I3**) em 2,26 e 2,30 ppm, tem-se que os compostos apresentam-se

em misturas de proporção 11:1 em (**I2**) e 9:4 em (**I3**), de modo que no complexo (**I2**) pode-se considerar a presença de apenas um isômero em solução.

Os sinais na região dos aromáticos são referente aos átomos H3, H4, H5 e H6 da oxima. Para (**I2**), o sinal em torno 7,08 ppm corresponde a sobreposição dos sinais de H4 e H5, em quanto que os sinais em 7,20 e 7,51 ppm referem-se aos hidrogênios H6 e H3, respectivamente.

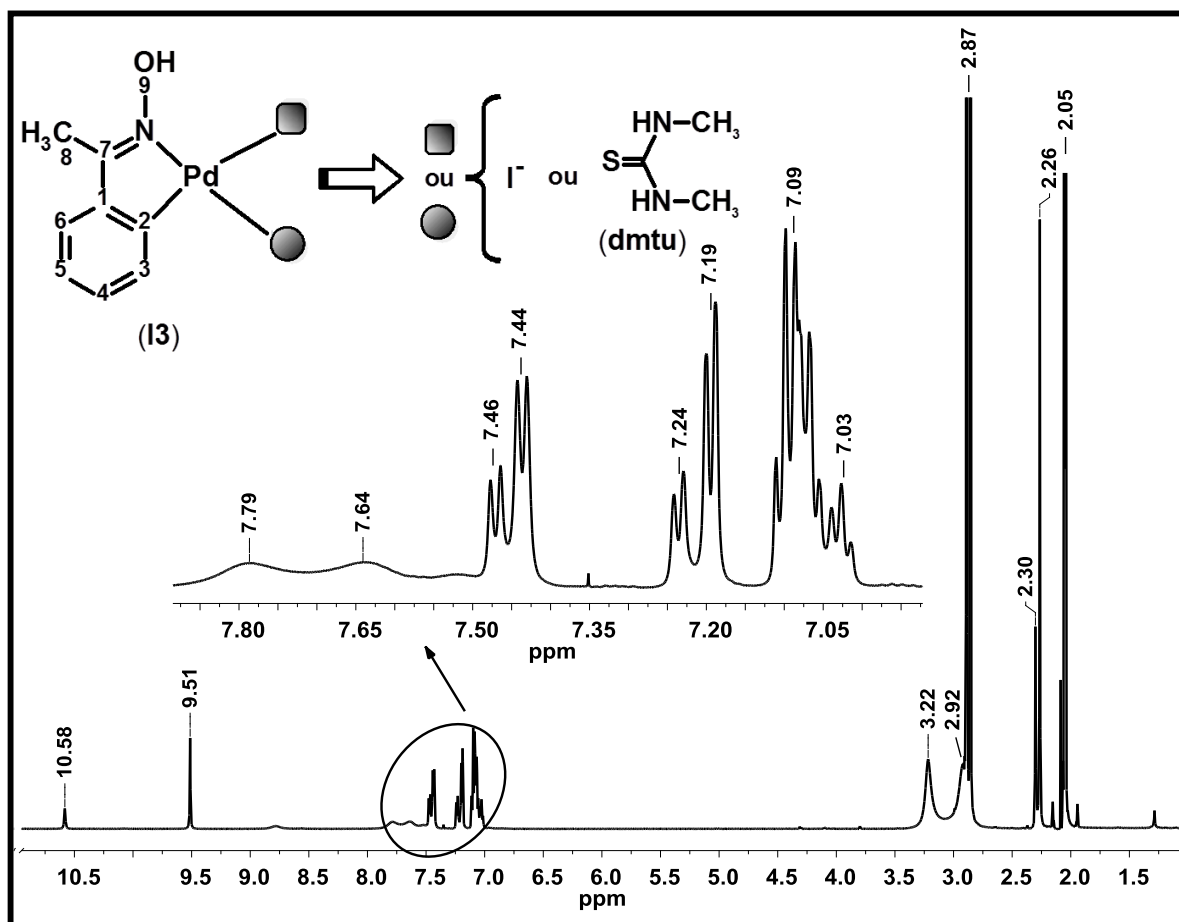


Figura 100 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dmu})]$ (**I3**).

Fonte: Autor.

Os singletos em torno de 9,50 e em 10,56 ppm referem-se aos hidrogênios H9, atribuídos à hidroxila da acetofenonaoxima. No composto (**I2**), a metila do ligante aparece como um duplete alargado em torno de 3,00 ppm. Para (**I3**), observa-se que as metilas do ligante não são equivalentes e aparecem em dois singletos alargados em 2,92 e 3,22 ppm, sendo que o primeiro deles encontra-se parcialmente encoberto pelo sinal da água do solvente. Vale ressaltar, que o alargamento observado nesses sinais decorrem do efeito quadrupolar que o

nitrogênio dos grupos amino exerce sobre o tempo de relaxação dos hidrogênios das metilas.

O aparecimento de sinais alargados entre 7,30 e 8,10 ppm, correspondem aos hidrogênios dos grupos amino dos ligantes (**mtu**) e (**dmtu**), de modo que, a posição desse sinais em campos mais baixos, quando comparados com os ligantes livres (**mtu**: δ 6,95 - 7,65 e **dmtu**: δ 7,38), pode provir da diminuição de densidade eletrônica ao redor do átomo de nitrogênio devido a formação da ligação Pd–S (AHMAD; ISAB; ASHRAF, 2002; NADEEM et. al., 2009, 2010).

Os espectros de ^{13}C dos compostos (**I2**) e (**I3**) são apresentados nas Figuras 101 e 102, respectivamente.

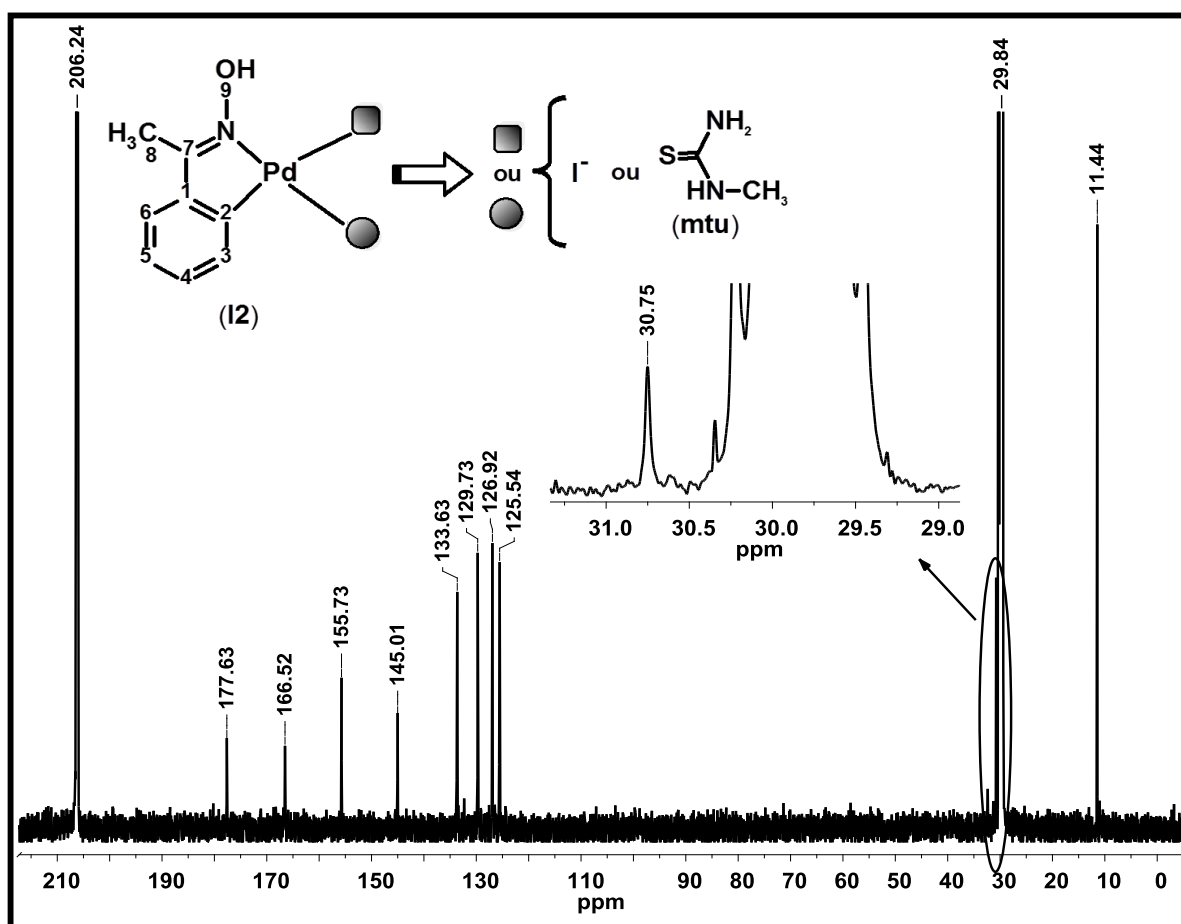


Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{mtu})]$ (**I2**).

Fonte: Autor.

Observa-se que os sinais referentes ao carbono da ligação C=S, para (**I2**) em 177,63 ppm e para (**I3**) em 177,81 ppm, encontram-se deslocados para campos mais altos quando comparado com os seus respectivos ligantes livres

(**mtu**: δ 181,10 / 184,10 e **dmu**: δ 182,70), propondo que a coordenação dos ligantes ocorreu via átomo de enxofre (AHMAD; ISAB; ASHRAF, 2002; NADEEM et. al., 2009, 2010).

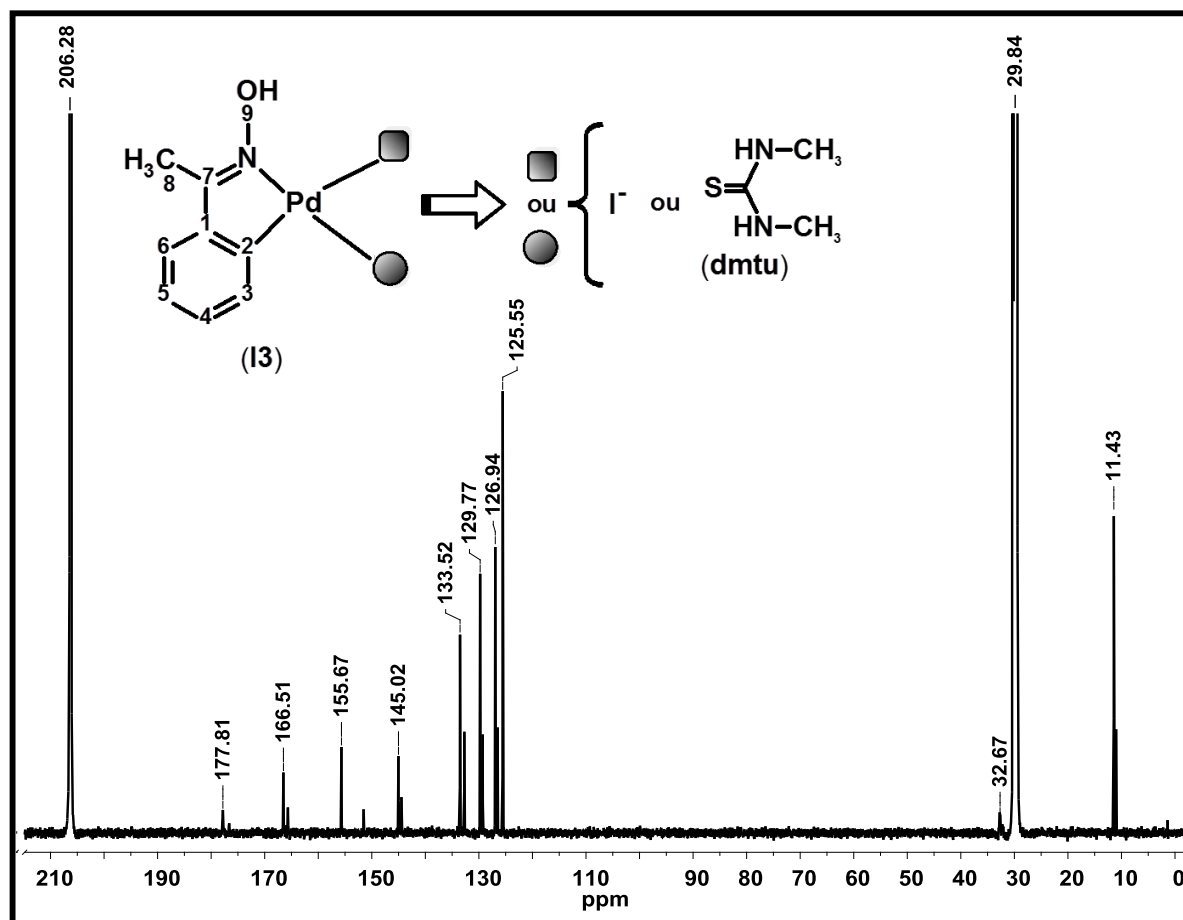


Figura 102 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dmu})]$ (I3).

Fonte: Autor.

O carbono da metila da oxima, em ambos os compostos, aparece em torno de 11,40 ppm. Já os carbonos das metilas dos ligantes aparecem na mesma região do sinal do solvente em 29,84 ppm. Em (I2) o sinal encontra-se em 30,75 ppm e em (I3), apenas, um dos carbonos é observado em 32,67 ppm. O sinal em torno de 166,50 ppm é atribuído ao grupo $\text{C}=\text{N}$ da acetofenona oxima, enquanto que os sinais entre 125,00 e 156,10 ppm referem-se aos carbonos do anel aromático.

As Figuras 103 e 104 apresentam os espectros de RMN de ^1H , dos compostos (I4) e (I5), respectivamente.

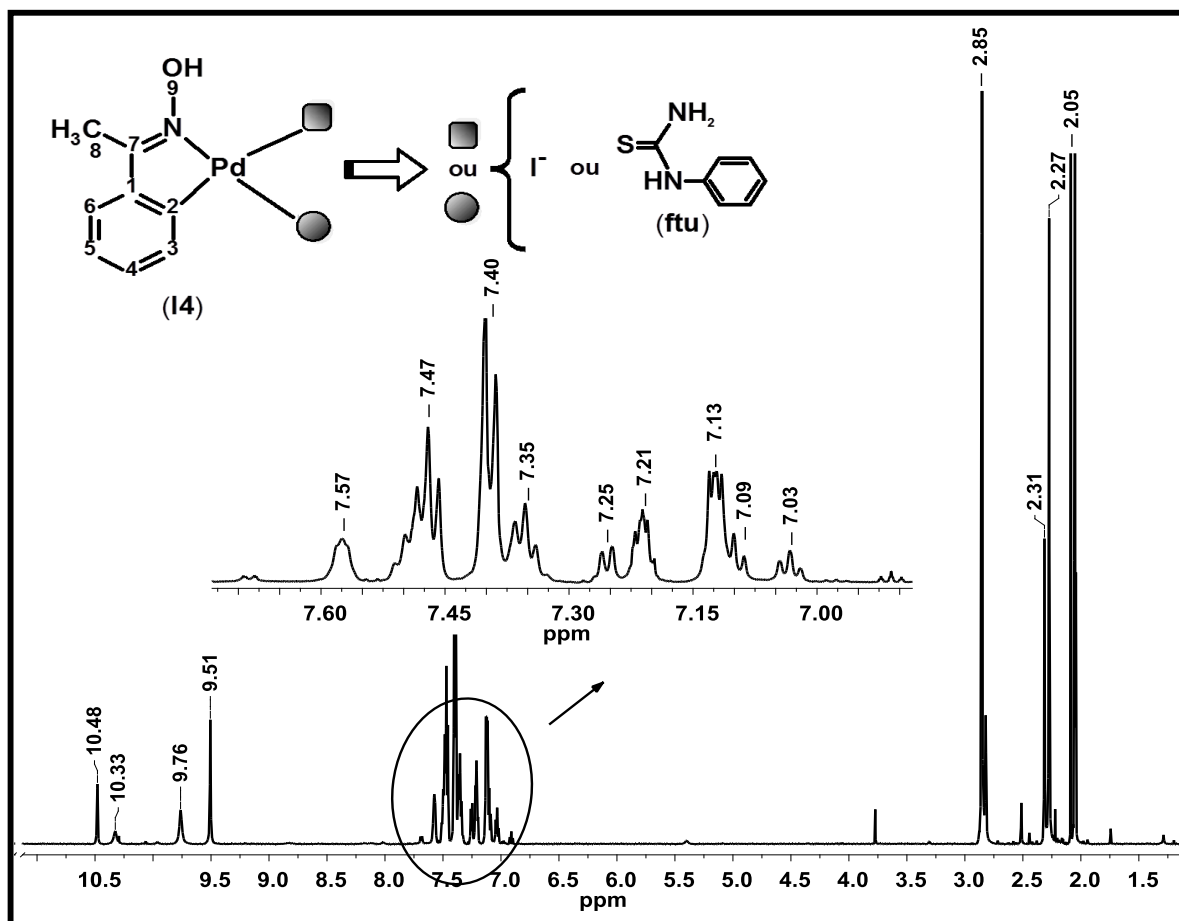


Figura 103 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, N\text{-afox})(\text{ftu})]$ (14).

Fonte: Autor.

Os singletos em 2,25 / 2,27 e em 2,31 ppm, referem-se aos hidrogênios H8 da metila da oxima e foram empregados para determinar a proporção dos isômeros de cada composto. Para (14) tem-se a proporção de 9:4, enquanto que para (15) de 9:3, respectivamente.

Em ambos os espectros, observa-se o aparecimento de um conjunto de sinais na região entre 6,90 e 7,70 ppm referentes aos átomos de hidrogênio dos anéis aromáticos da acetofenona oxima e dos ligantes.

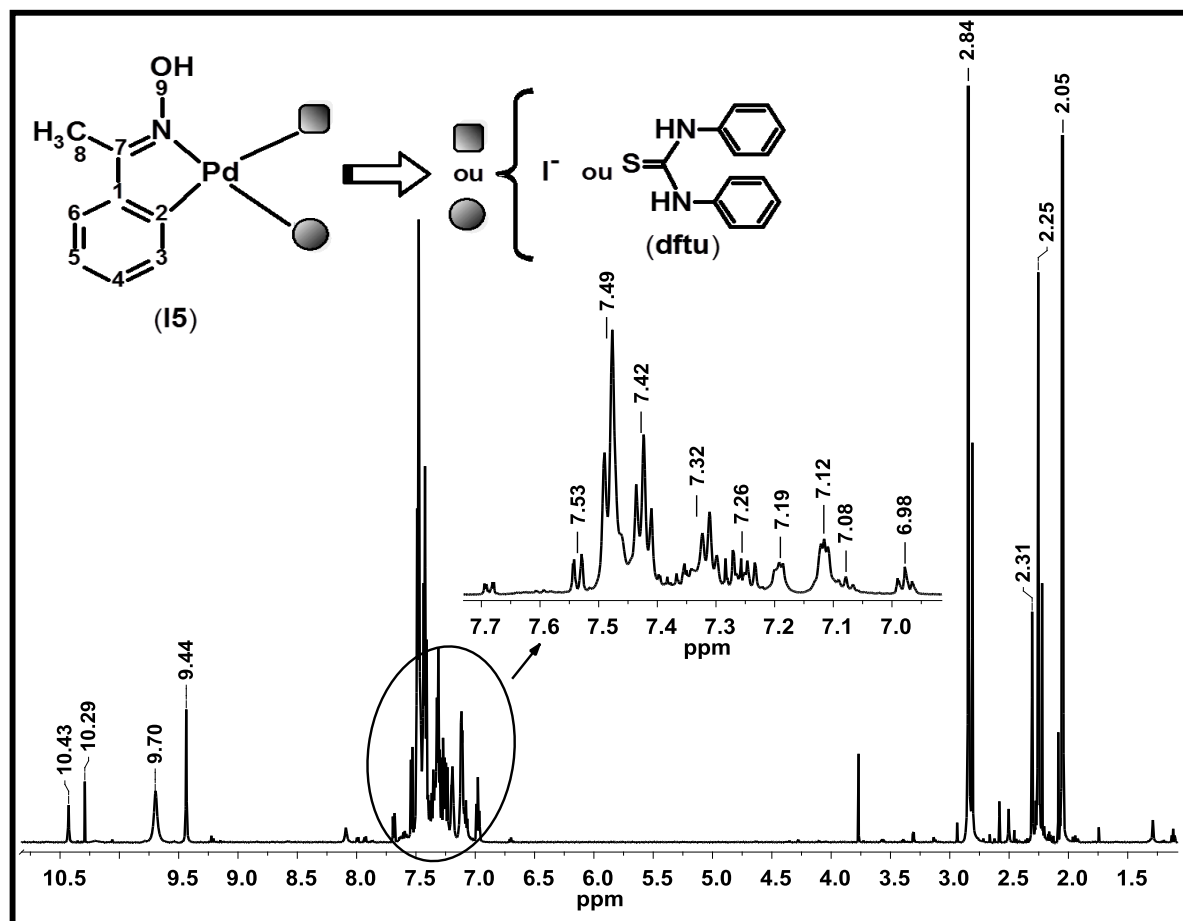


Figura 104 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dftu})]$ (**15**).

Fonte: Autor.

Os sinais alargados em 9,76 e 10,33 ppm para (**14**) e em 9,70 e 10,43 ppm para (**15**), correspondem aos hidrogênios dos grupos NH e NH₂ dos ligantes, cuja posição pode ser correlacionada com a formação da ligação Pd–S, já que a formação dessa diminui a densidade eletrônica ao redor do átomo de nitrogênio deslocando esses sinais para campos mais baixos, quando comparados aos ligantes livres (**ftu**: δ 9,65 e **dftu**: δ 8,04) (ARANTES, 2009).

Nos espectros de ^{13}C , mostrados nas Figuras 105 e 106, o sinal em 166,79 ppm para (**14**) e em 166,67 ppm para (**15**) são atribuídos ao carbono da ligação C=N da oxima, enquanto que os demais sinais entre 119,00 e 156,50 ppm são atribuídos aos anéis aromáticos dos ligantes e da acetofenonaoxima.

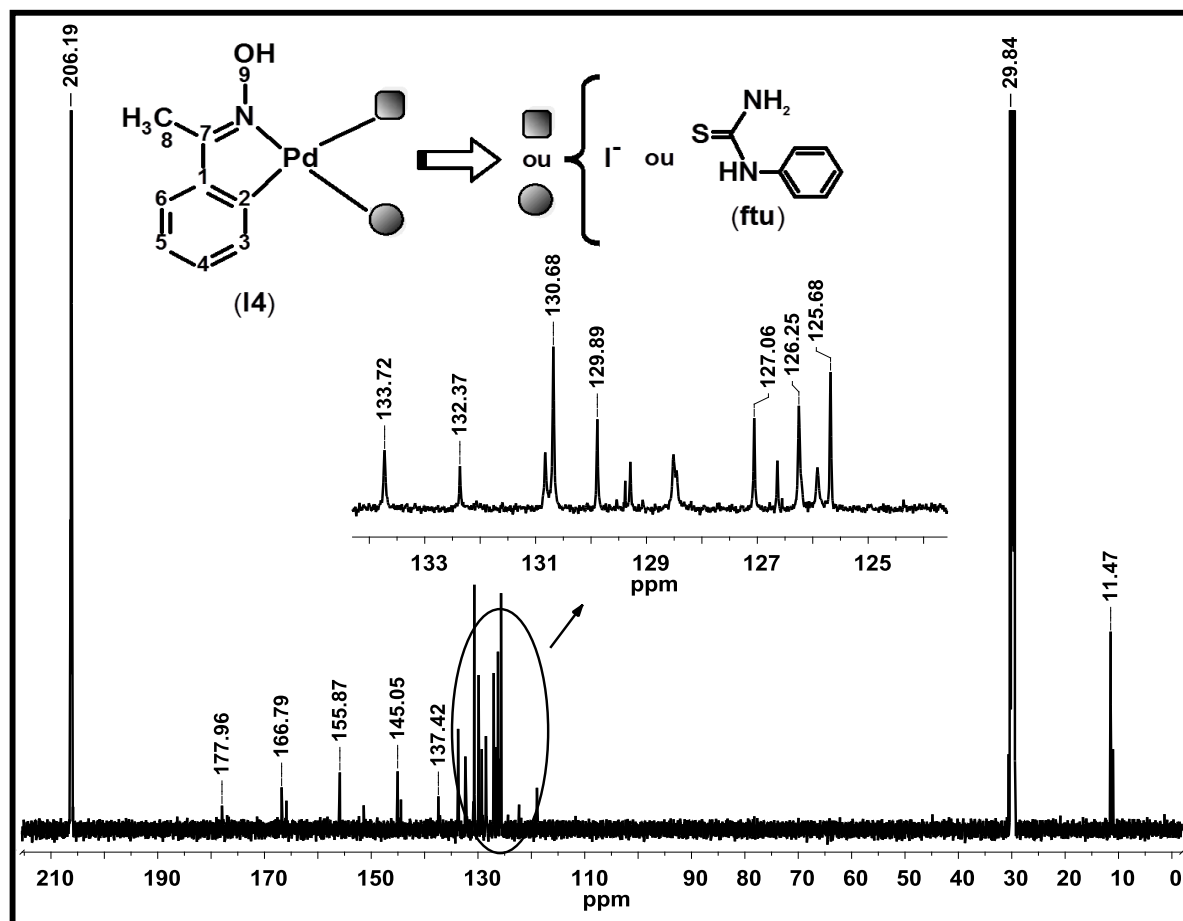


Figura 105 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{ftu})]$ (I4),
Fonte: Autor.

Os sinais da ligação C=S para (I4) em 177,96 ppm e para (I5) em 178,16 ppm estão deslocados para campos mais altos em relação aos ligantes livres (ftu: δ 181,10 e dftu: δ 179,83), propondo que a coordenação deles ocorreu através do átomo de enxofre. Já o carbono da metila da oxima, em ambos os compostos, aparece em torno de 11,45 ppm (ARANTES, 2009).

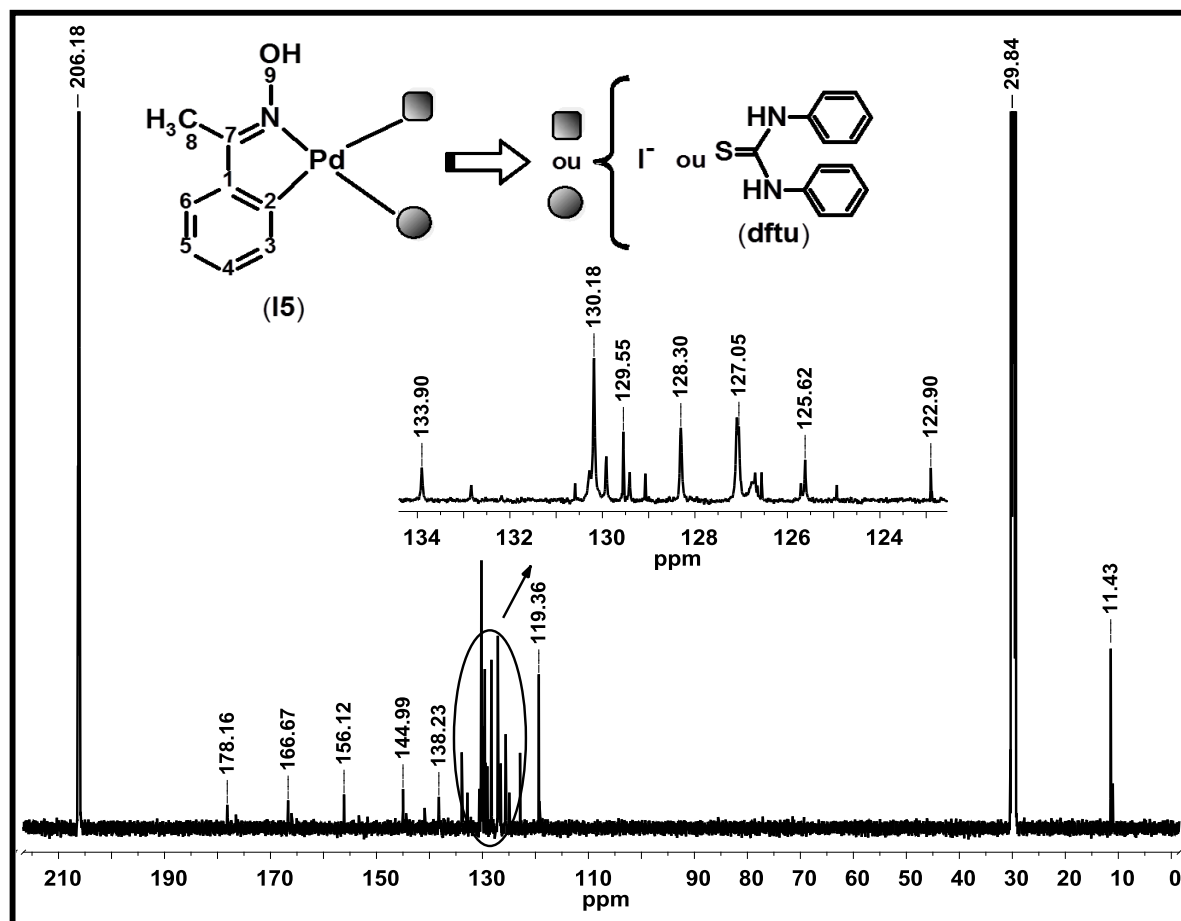


Figura 106 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dftu})]$ (15).

Fonte: Autor.

O espectro de RMN de ^1H para o composto (16) é mostrado na Figura 107. Estipula-se que o composto apresenta isômeros na proporção de 9:4, determinada pela integração dos singletos, respectivamente, em 2,28 e 2,32 ppm, atribuídos à metila da acetofenona oxima.

Os singletos em 2,66 e 2,69 ppm correspondem aos hidrogênios da metila do ligante, enquanto que os sinais em 9,39 e 10,42 ppm ao hidrogênio da hidroxila da oxima.

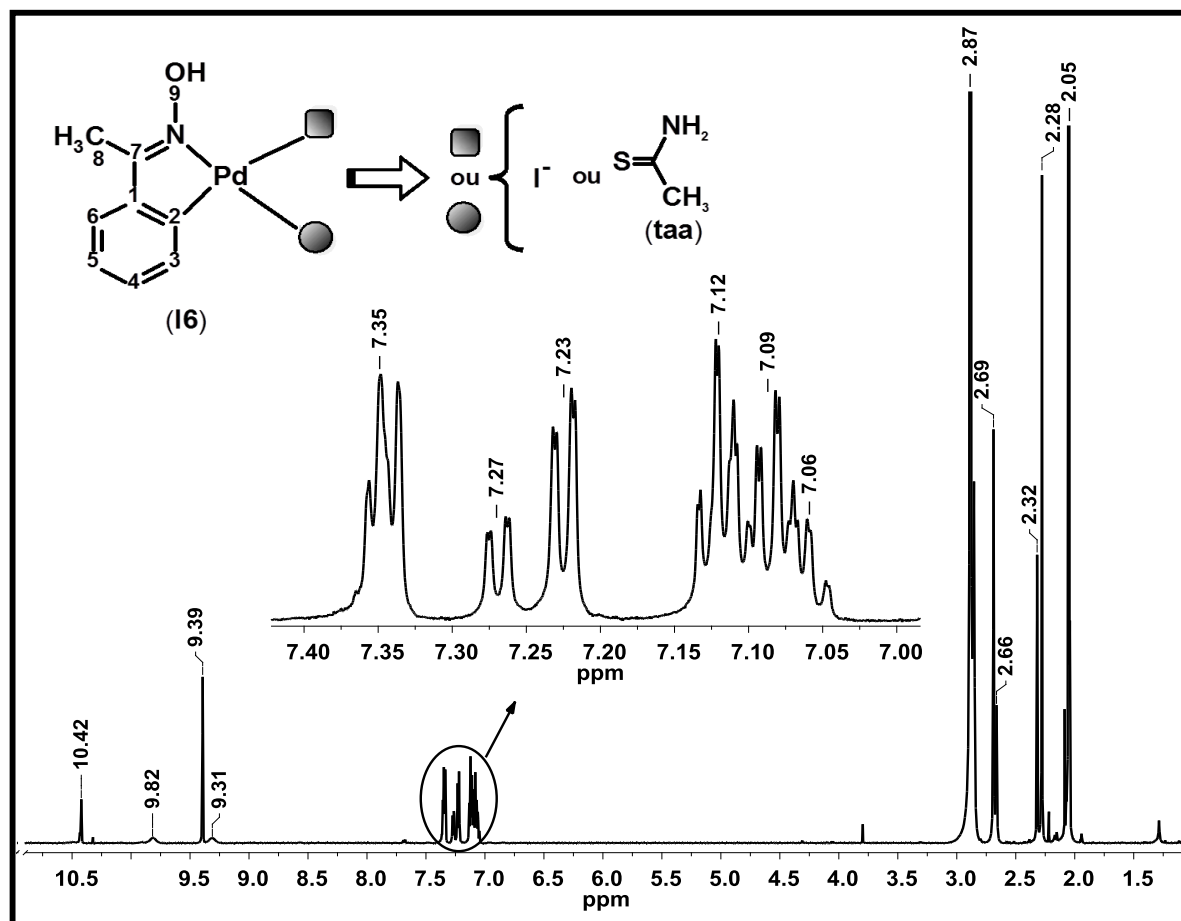


Figura 107 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{taa})]$ (16).

Fonte: Autor.

No espectro, observa-se um conjunto de sinais, na região dos aromáticos, correspondentes aos hidrogênios H3, H4, H5 e H6. Os sinais alargados e de baixa intensidade em 9,31 e 9,82 ppm são atribuídos aos hidrogênios do grupo NH_2 da tioacetamida. O deslocamento desses sinais para campos mais baixos em relação ao ligante livre (δ 8,90 - 9,20) está correlacionado a diminuição da densidade eletrônica ao redor do átomo de nitrogênio decorrente da formação da ligação Pd-S (KABOUDIN; MALEKZADEH, 2011).

No espectro de ^{13}C (Figura 108) o sinal do carbono da ligação C=S encontra-se em 199,70 ppm e levemente deslocado para campos mais altos em relação à tioacetamida livre (δ 201,40), o que pode indicar a coordenação do ligante ao paládio por átomo de enxofre (KABOUDIN; MALEKZADEH, 2011).

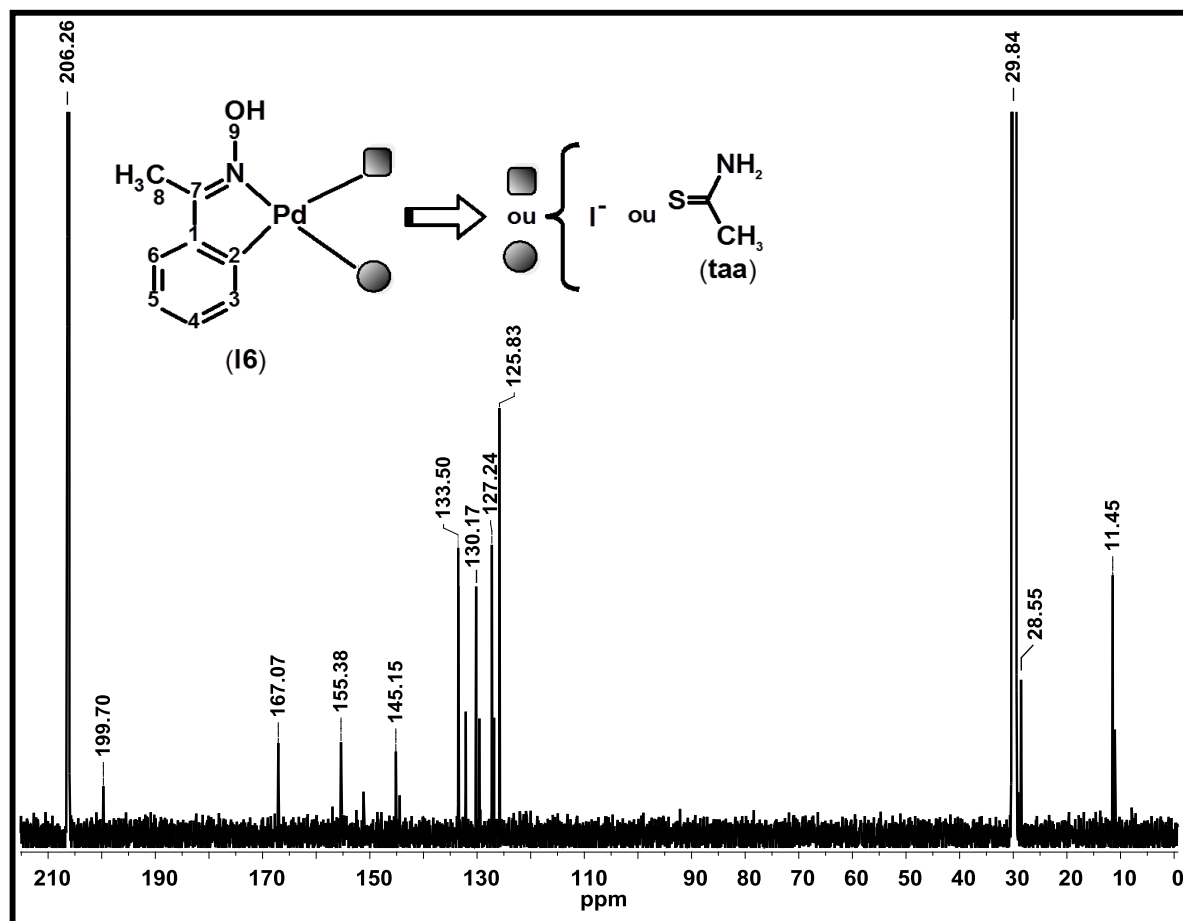


Figura 108 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{taa})]$ (I6).

Fonte: Autor.

Já, o sinal em 167,07 ppm é atribuído ao grupo $\text{C}=\text{N}$ da acetofenonaoxima, enquanto que os sinais entre 125,50 e 155,50 ppm aos carbonos do anel aromático. O carbono da metila do ligante aparece próximo ao sinal do solvente em 28,55 ppm, ao passo que o sinal da metila da oxima aparece em 11,45 ppm.

A Figura 109 apresenta o espectro de RMN de ^1H para o composto (I7). A integração dos sinais referentes aos hidrogênios H8, em 2,31 e 2,35 ppm, revela que a proporção dos isômeros em solução é de 9:1, respectivamente, o que nos permite considerar a existência de apenas de um isômero em solução.

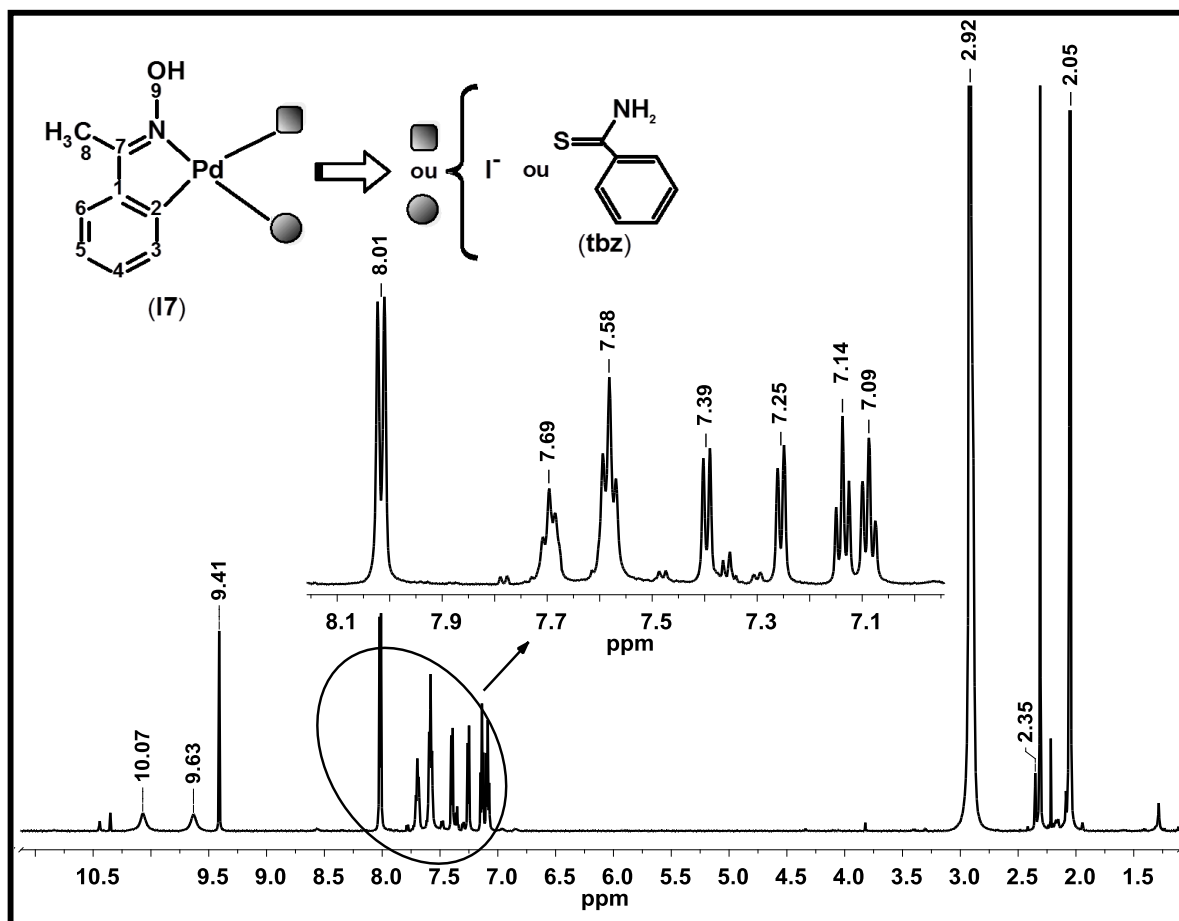


Figura 109 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tbz})]$ (17).

Fonte: Autor.

Observa-se, no espectro, o aparecimento de sete sinais na região dos aromáticos em torno de 7,09; 7,14; 7,25; 7,39; 7,58; 7,69 e 8,01 ppm referentes aos átomos de hidrogênio dos anéis aromáticos da oxima e do ligante. Os dois primeiros sinais, em 7,09 e 7,11 ppm, corresponde aos sinais dos átomo H4 e H5, enquanto que os sinais em 7,25 e 7,39 ppm correspondem aos hidrogênios H6 e H3, respectivamente. Os demais sinais, em 7,58; 7,69 e 8,01 ppm, referem-se aos hidrogênios aromáticos do ligante.

O singleto em 9,41 ppm pertence ao hidrogênio H9 da hidroxila da acetofenona oxima. Os sinais alargados em 9,63 e 10,07 ppm, correspondem aos hidrogênios do grupo NH_2 da tiobenzamida. A posição desses hidrogênios em campos mais baixos quando comparados ao ligante livre (δ 7,29) sugere a diminuição da densidade eletrônica ao redor do átomo de nitrogênio devido à formação da ligação Pd-S (KABOUDIN; MALEKZADEH, 2011).

No espectro de ^{13}C (Figura 110), o sinal em 167,30 ppm é atribuído ao grupo C=N, enquanto que os sinais entre 125,50 e 155,60 ppm aos carbonos dos anéis aromáticos da acetofenona oxima e do ligante. O sinal do carbono da metila da oxima aparece em 11,50 ppm. Já, o sinal do carbono da ligação C=S em 196,22 ppm aparece deslocado para campos mais altos em relação ao ligante livre (δ 202,20), propondo, também, que a coordenação desse ligante ocorreu por átomo de enxofre (KABOUDIN; MALEKZADEH, 2011).

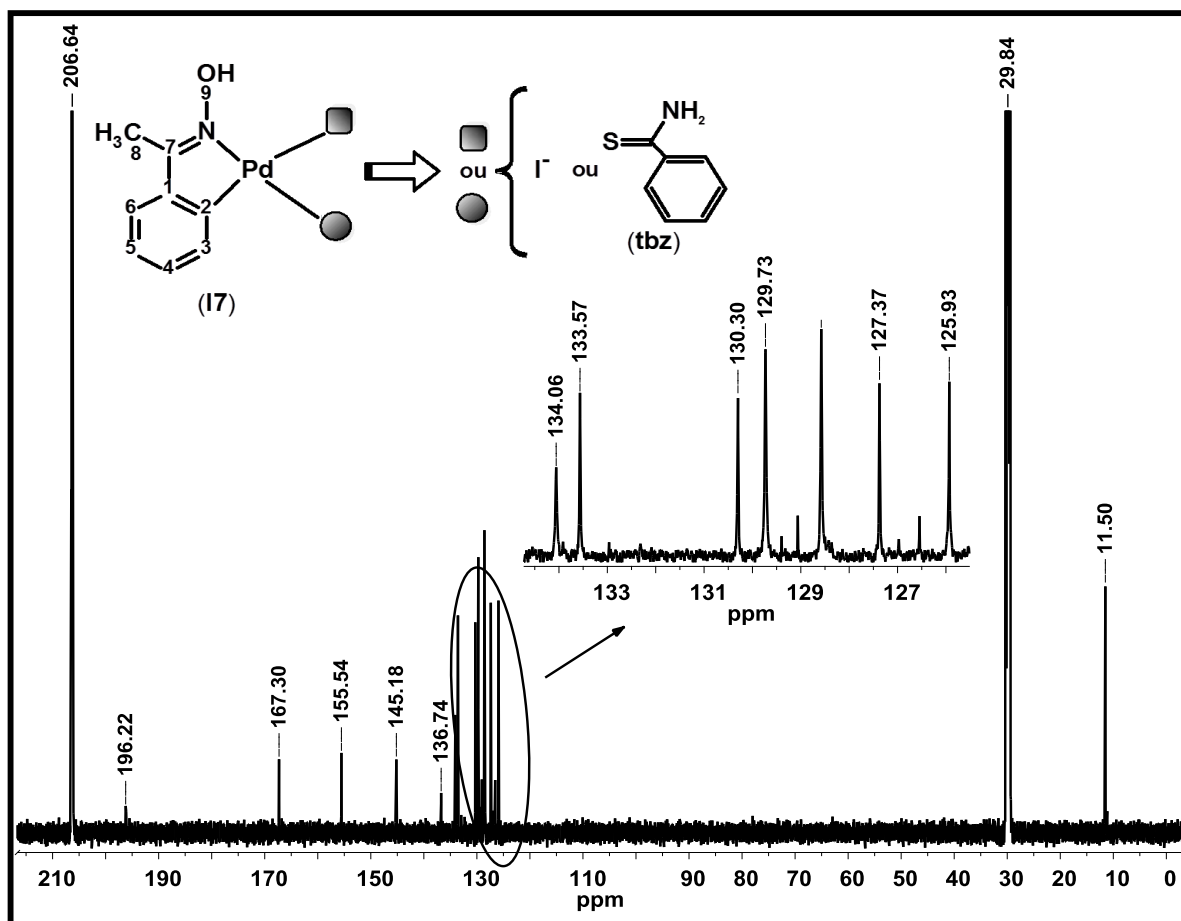


Figura 110 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tbz})]$ (I7).

Fonte: Autor.

De modo geral, os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos (I1) a (I7), apesar das diferentes proporções de isômeros, são muito semelhantes, fazendo com que as análises dos mapas de contorno, obtidos nos experimentos de HSQC e HMBC, revelem que as principais correlações nestes compostos referem-se aos hidrogênios e carbonos pertencentes à acetofenona oxima.

Dessa forma, com o intuito de simplificar a compreensão dos resultados os grupos metil ou fenil dos ligantes foram omitidos.

A Figura 111 mostra o mapa de contorno HSQC para o composto (**I1**), em que é possível observar as correlações diretas entre ^1H e ^{13}C .

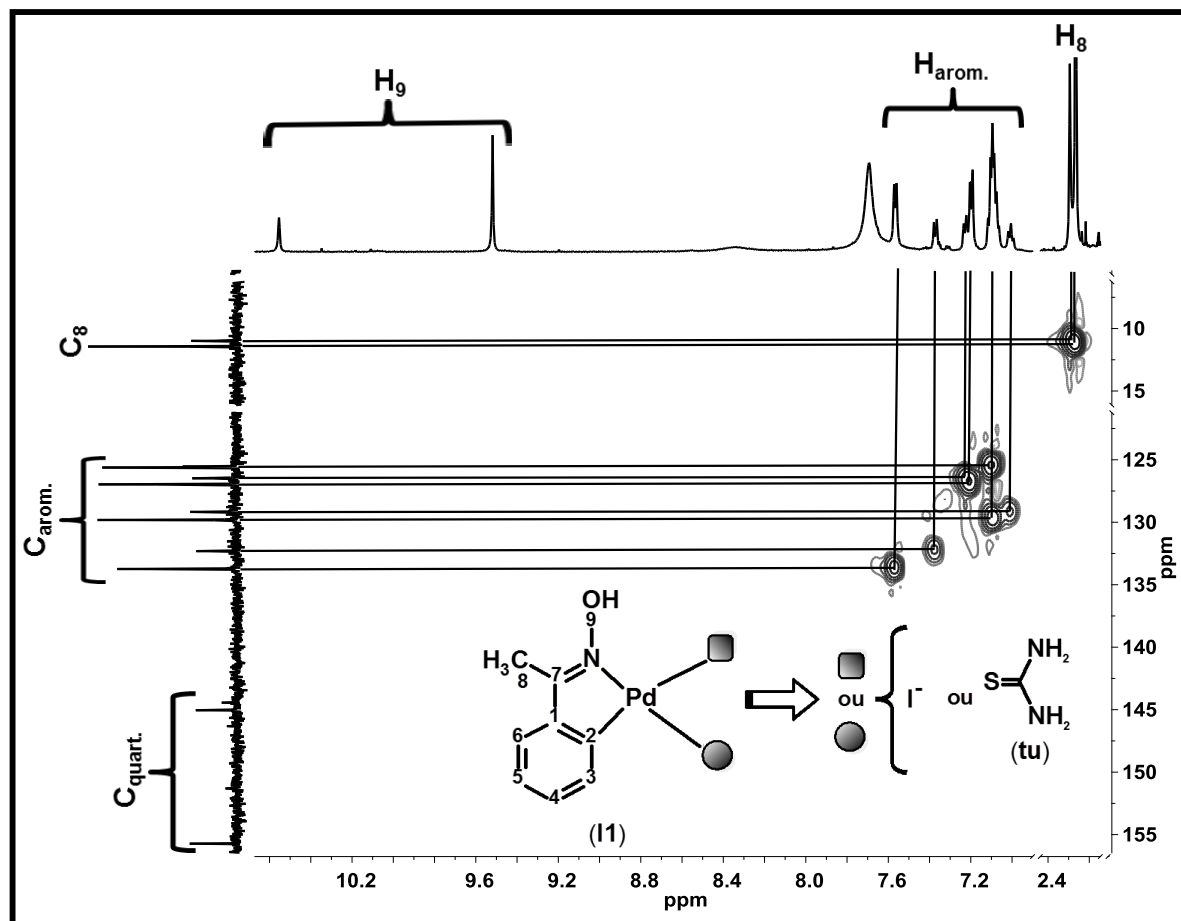


Figura 111 - Mapa de contorno HSQC para o composto (**I1**).

Fonte: Autor.

Considerando a presença de dois isômeros na proporção de 12:5, o mapa de contorno para o composto (**I1**) revela uma correlação entre o hidrogênio em 2,27 ppm (H8) e o sinal de ^{13}C em 11,44 ppm (C8), além de uma segunda correlação atribuída ao hidrogênio H8', em 2,29 ppm, e o carbono C8', em 10,99 ppm, ambas atribuídas ao CH₃ da acetofenona oxima, sendo que a primeira refere-se ao isômero majoritário e a segunda ao isômero minoritário.

Outras correlações são observadas entre os hidrogênios aromáticos da oxima e seus respectivos carbonos. Para o isômero majoritário, observa-se que o sinal em torno de 7,10 ppm correlaciona-se com os carbonos em 125,62 e 129,82 ppm,

enquanto que os sinais em 7,19 e 7,56 ppm correlacionam-se com os carbonos em 126,97 e 133,74 ppm, respectivamente. Já para o isômero minoritário, observa-se que o sinal em 7,00 ppm correlaciona-se com o carbono em 129,18 ppm, e que os sinais em 7,23 e 7,38 ppm com os carbonos em 126,48 e 132,31 ppm, respectivamente. Além disso, os sinais de carbono em torno de 145,04; 155,72 e 166,71 ppm foram considerados quaternários por não apresentarem nenhuma correlação. Os mapas de contorno HSQC para os compostos (I2) a (I7), encontram-se no Apêndice D.

O mapa de contorno HMBC e as correlações observadas para o composto (I1) estão na Figura 112. No HMBC observam-se correlações entre ^1H e ^{13}C a três, duas e, às vezes, em sistemas conjugados, a quatro ligações.

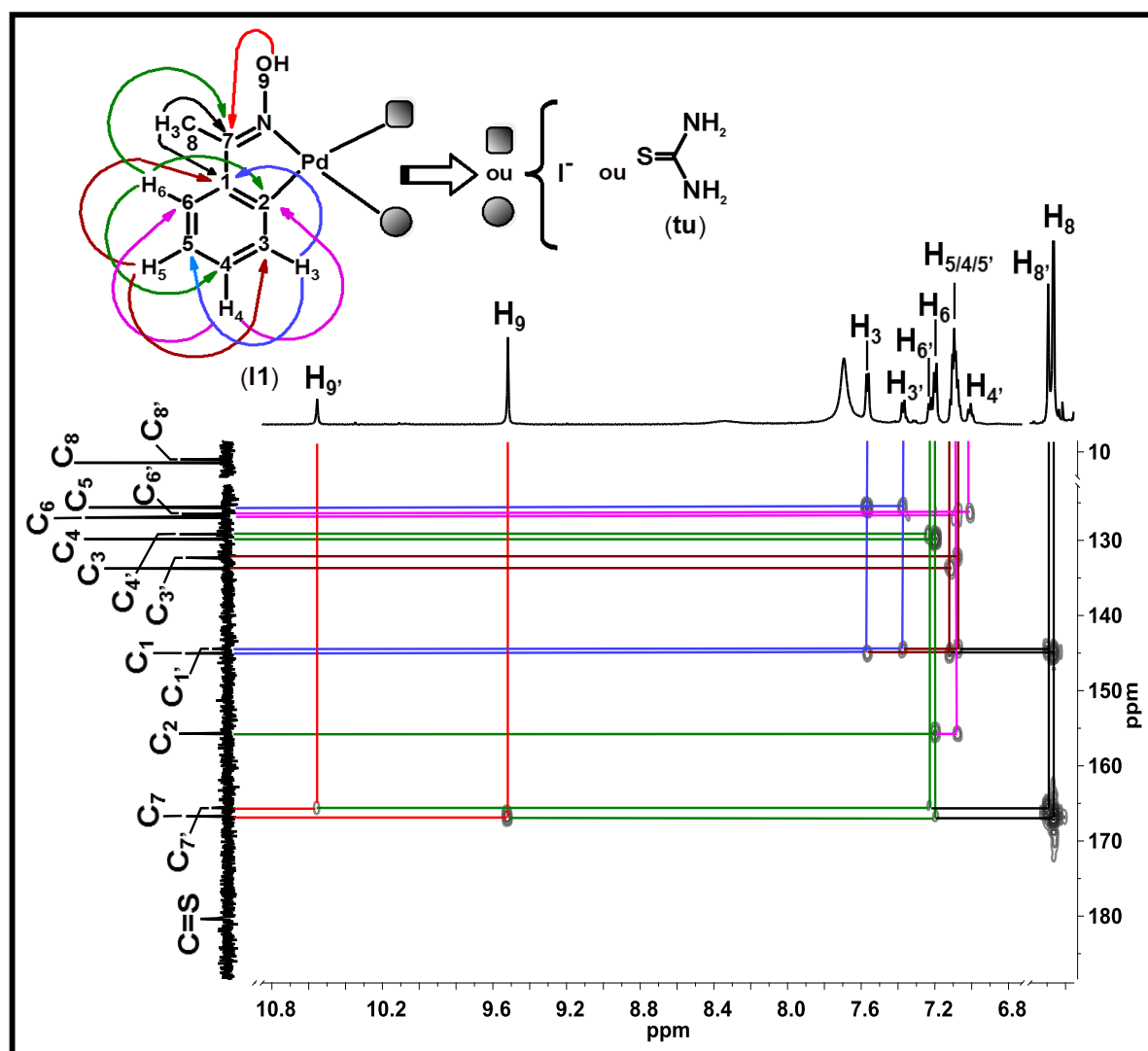


Figura 112 - Mapa de contorno HMBC e as correlações observadas para o composto (I1).

Fonte: Autor.

Para a espécie majoritária, o hidrogênio em 9,52 ppm (H9), correlaciona-se a três ligações com o carbono em 166,71 ppm (C7). O hidrogênio em 2,27 ppm (H8) correlaciona-se, também, a duas ligações com C7 e a três com o carbono em 145,04 ppm (C1).

O hidrogênio H6 deverá apresentar três correlações a três ligações com os carbonos C2, C4 e C7, de tal modo que ao analisar o mapa de contorno HMBC, observa-se que, apenas, o hidrogênio em 7,19 ppm obedece tal predição, correlacionando-se com os carbonos em 129,82; 155,72 e 166,71 ppm atribuídos à C4, C2 e C7, respectivamente.

Considerando os dados de HSQC, tem-se que o sinal em 129,82 ppm (C4) correlaciona-se com o hidrogênio em torno de 7,10 ppm, correspondente a H4. Por sua vez, H4 apresenta duas correlações a três ligações, com os carbonos em 126,97 e 155,72 ppm, atribuídos a C6 e C2, respectivamente, de modo que, pelos dados de HSQC, tem-se que o hidrogênio H6 corresponde ao sinal em 7,19 ppm.

A distinção entre H3 e H5 fundamentou-se nas multiplicidades esperadas para os espectros de RMN de ^1H , em que, se esperaria para H3 um duplo duplete, enquanto que para H5 um tripleto de dupletos. Dessa forma, considerando as atribuições já realizadas e as integrais de hidrogênio, obtidas para cada sinal, tem-se que os sinais em 7,10 e 7,70 ppm correspondem aos hidrogênios H5 e H3, respectivamente, e por consequência, a partir do HSQC os sinais dos carbonos C5 (125,62 ppm) e C3 (133,74 ppm). As mesmas correlações foram observadas para a espécie minoritária.

A Tabela 15 resume todos os dados obtidos por RMN para o composto (**I1**).

Tabela 15 - Dados obtidos por RMN para o composto (I1).

		Isômero Majoritário		Isômero Minoritário	
		$\delta^1\text{H}$; Multiplicidade; $\int [\text{H}]; \text{J Hz}$	$\delta (^{13}\text{C})$	$\delta^1\text{H}'$; Multiplicidade; $\int [\text{H}']$; J Hz	$\delta (^{13}\text{C}')$
Composto (I1) ^1H e ^{13}C	1	– // –	145,04	– // –	144,44
	2	– // –	155,72	– // –	– // –
	3	7,56; d; [1H]; $J_{34} \cong 6,8 \text{ Hz}$	133,74	7,38; d; [0,42H]; $J_{34'} \cong 7,6 \text{ Hz}$	132,31
	4	7,10; m; [2,42H];	129,82	7,00; m; [2,42H];	129,18
	5	7,10; m; [2,42H];	125,62	7,10; m; [2,42H];	– // –
	6	7,19; d; [1H]; $J_{65} \cong 6,7 \text{ Hz}$	126,97	7,23; d; [0,42H]; $J_{65'} \cong 7,3 \text{ Hz}$	126,48
	7	– // –	166,71	– // –	165,61
	8	2,27; s; [3H]	11,44	2,29; s; [1,25H]	10,99
	9	9,52; s; [1H]	– // –	10,55; s; [0,42H]	– // –
	C=S	– // –	180,37	– // –	– // –

Multiplicidade: s = singleto; d = duplete; m = multiplete.

Fonte: Autor.

Os mapas de contorno HMBC e as tabelas resumindo todos os dados obtidos por RMN para os compostos (I2) a (I7), encontram-se no Apêndice E e F, respectivamente.

4.2.5 PROPOSTA ESTRUTURAL

A espectroscopia vibracional no infravermelho (IV) e a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C demonstraram elementos que contribuíram expressamente para proposta estrutural desses compostos.

Os resultados observados no IV, semelhante aos cloro-complexos, sugerem a presença de um anel ortometalado e que a coordenação do ligante ao centro metálico ocorreu via átomo de enxofre sendo corroborados pelos dados de RMN de ^1H e ^{13}C . No entanto, apenas a espectroscopia de ressonância magnética nuclear foi capaz de identificar a presença de duas espécies em solução, sugerindo a presença de isômeros, em diferentes proporções, para os compostos (I1) a (I7).

A comparação dos espectros de RMN de ^1H do composto (I1) com o do composto (1), mostrada na Figura 95, sugere que o isômero minoritário do iodo-complexo apresenta um padrão de deslocamento muito semelhante ao do cloro-

complexo e para uma análise mais detalhada, a Tabela 16 reúne os dados obtidos por RMN para os dois compostos.

Tabela 16 - Dados obtidos por RMN para o composto (**1**) e para o isômero minoritário de (**11**).

[PdCl(C ² ,N-afox)(tu)] (1)			[PdI(C ² ,N-afox)(tu)] (11')		
¹ H e ¹³ C	$\delta^1\text{H}$; Multiplicidade; J [H]; J Hz	δ (¹³ C)	$\delta^1\text{H}'$; Multiplicidade; J [H']; J Hz	δ (¹³ C')	
1	– // –	144,47	– // –	144,44	
2	– // –	151,36	– // –	– // –	
3	7,38; dd; [1H]; $J_{34} \cong 7,4$ Hz e $J_{35} \cong 1,1$ Hz	132,34	7,38; d; [0,42H]; $J_{3'4'} \cong 7,6$ Hz	132,31	
4	7,01; td; [1H]; $J_{43} \cong J_{45} \cong 7,4$ Hz e $J_{46} = 1,6$ Hz	129,17	7,00; m; [2,42H];	129,18	
5	7,08; td; [1H]; $J_{54} \cong J_{56} \cong 7,4$ Hz e $J_{53} \cong 1,1$ Hz	125,54	7,10; m; [2,42H];	– // –	
6	7,24; dd; [1H]; $J_{65} \cong 7,4$ Hz e $J_{64} \cong 1,6$ Hz	126,48	7,23; d; [0,42H]; $J_{6'5'} \cong 7,3$ Hz	126,48	
7	– // –	165,62	– // –	165,61	
8	2,30; s; [3H]	11,00	2,29; s; [1,25H]	10,99	
9	10,56; s; [1H]	– // –	10,55; s; [0,42H]	– // –	
C=S	– // –	180,39	– // –	– // –	

Multiplicidade: s = singleto; d = dupleteo; dd = duplo dupleteo; m = multipleteo; td = tripleto de dupleteo.

Fonte: Autor.

A princípio, poderia se imaginar que não houve a substituição total do cloreto por iodeto durante a reação. Contudo, partindo das proporções das espécies, determinada por RMN de ¹H, nos compostos (**11**) a (**17**), e refazendo os cálculos para determinação do teor de paládio metálico esperado na termodecomposição deles, os valores obtidos estariam distantes dos calculados, além disso, as quantificações de carbono, hidrogênio e nitrogênio não apresentariam, no geral, concordância entre os valores calculados e obtidos.

Deste modo, considera-se que a substituição foi total e partindo da estequiometria [PdI(C²,N-afox)(tu)] a espécie minoritária em solução, corresponderia ao isômero A e em sua estrutura o iodo estaria *trans* relacionado ao carbono e o ligante tiocarbonilado *trans* ao nitrogênio.

A partir dessa idéia, outro fator importante a ser observado foi a grande diferença de deslocamento químico que os hidrogênios H9, pertencentes à hidroxila da acetofenona oxima, apresentaram para os isômeros A e B.

Procurando correlacionar uma possível característica estrutural a esse fato é razoável prever que a dupla ligação do ligante tiocarbonilado, localizada fora do plano definido pelos átomos de C, N, S e I, como observado para os cloro-complexos, exerceria efeitos diamagnéticos que blindariam os núcleos de hidrogênio “próximos” a ela, deslocando-os para campos mais altos no espectro, de tal modo que, apenas o isômero B poderia apresentar esse efeito sobre H9, como mostrado na Figura 113.

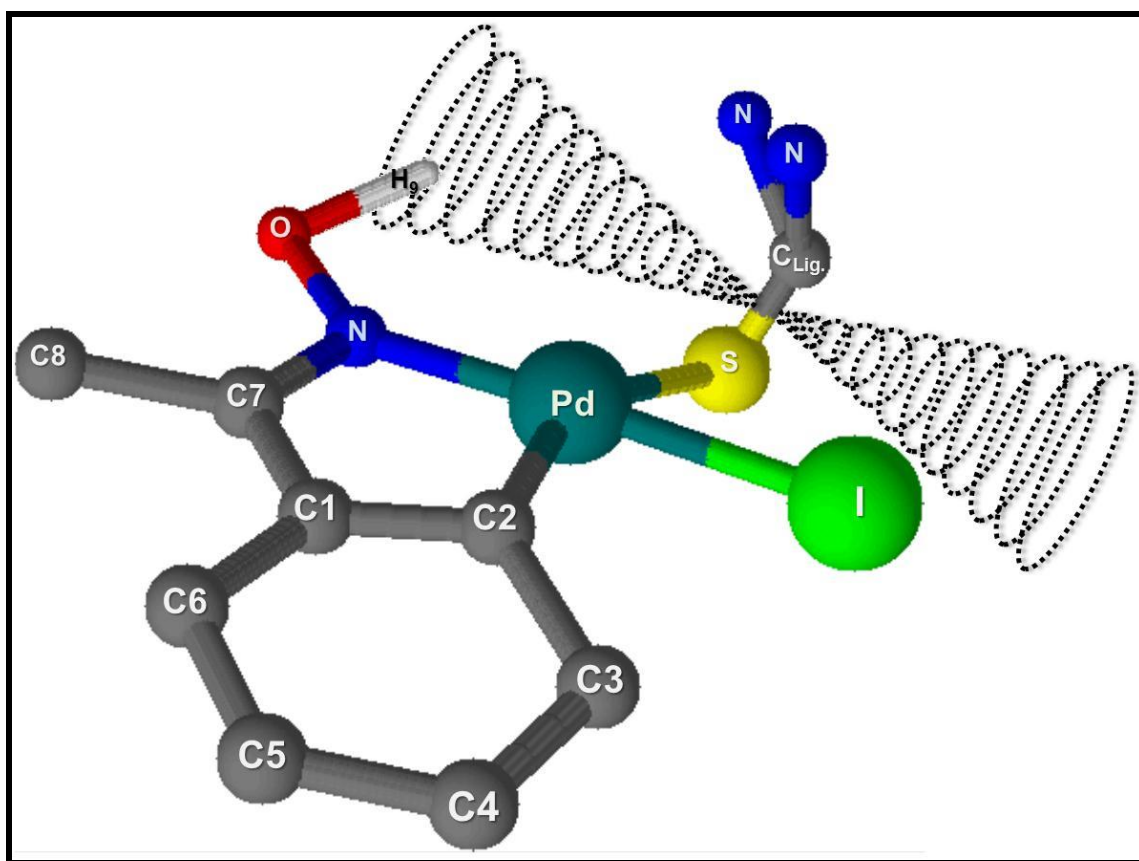


Figura 113 - Representação do efeito diamagnético exercido pela ligação C=S do composto (I1).

Fonte: Autor.

Sendo assim, pode-se dizer que para os compostos (I1) a (I7) a espécie majoritária em solução corresponde ao isômero B, e a estrutura para eles segue apresentada na Figura 114.

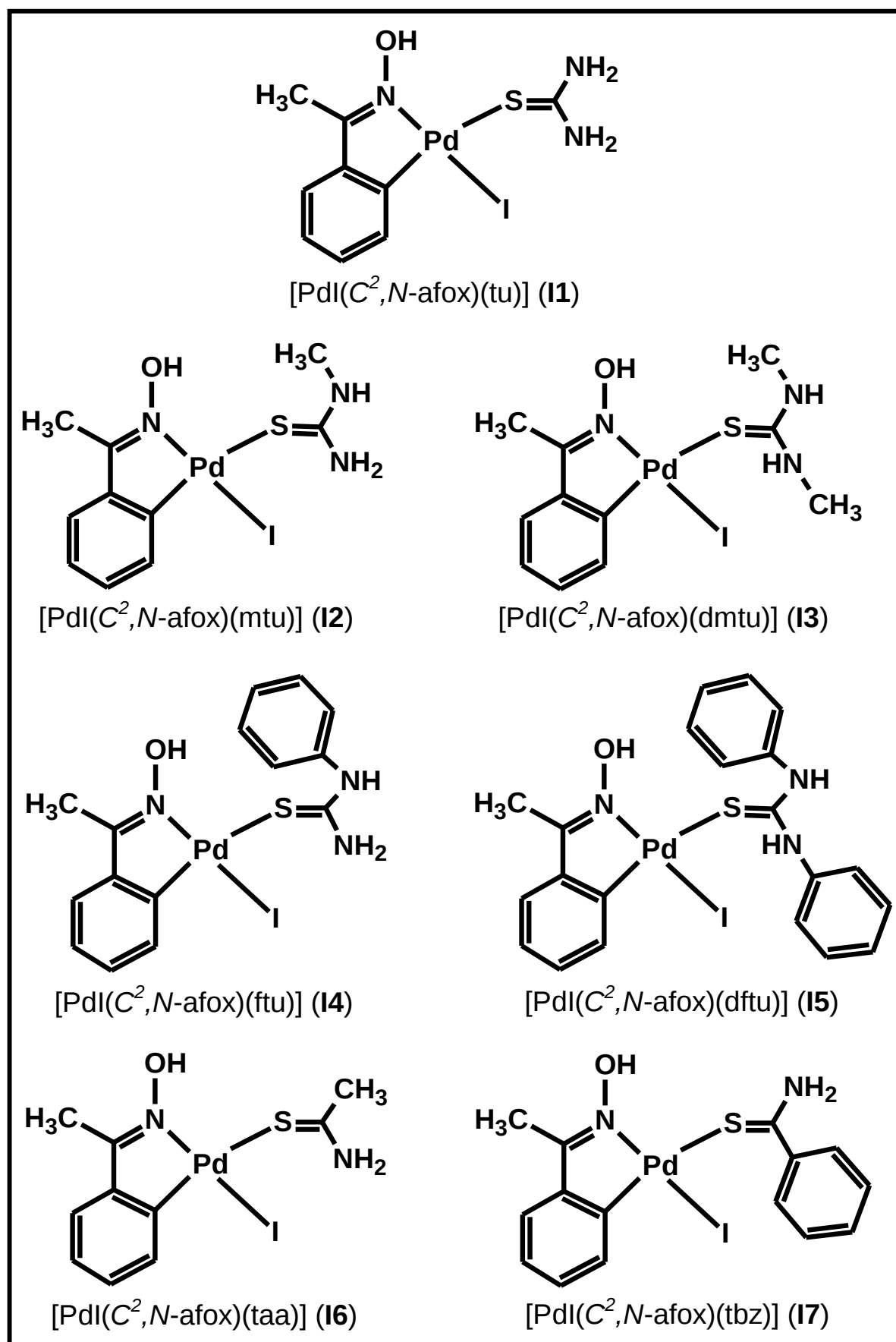


Figura 114 - Estruturas propostas para os isômeros majoritários nos compostos (I1) a (I7)¹.

Fonte: Autor

¹ Ligação C=S, do ligante tiocarbonilado, encontra-se fora do plano quadrado planar, definido pelos átomos de C, N, S e I, ao redor do átomo de paládio.

4.3 ENSAIOS BIOLÓGICOS

Os complexos do tipo $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$ e $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que $C^2,N\text{-afox}$ = acetofenona oxima e L = tiouréia (**1/11**); *N*-metiltiouréia (**2/12**); *N,N'*-dimetiltiouréia (**3/13**); *N*-feniltiouréia (**4/14**); *N,N'*-difeniltiouréia (**5/15**); tioacetamida (**6/16**) e tiobenzamida (**7/17**) tiveram sua atividade citotóxica avaliada frente à célula não tumoral MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano) e às linhagens de tumores HepG2 (carcinoma hepatocelular de fígado) e Cal27 (carcinoma espinocelular oral).

Além disso, os compostos do tipo $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$ tiveram sua citotoxicidade avaliada frente à hemácias humanas e às linhagens tumorais de carcinoma mamário murino (4T1), melanoma murino (B16F10-Nex2), melanoma humano (A2058) e melanomas metastático humano (Sk-Mel-110 e Sk-Mel-05). Os resultados e análises encontram-se a seguir.

4.3.1 ENSAIOS HEMOLÍTICOS

Os ensaios hemolíticos foram realizados para os compostos de (**1**) a (**7**). A Figura 115 apresenta a microplaca utilizada nos testes e levada à leitura em 540 nm.

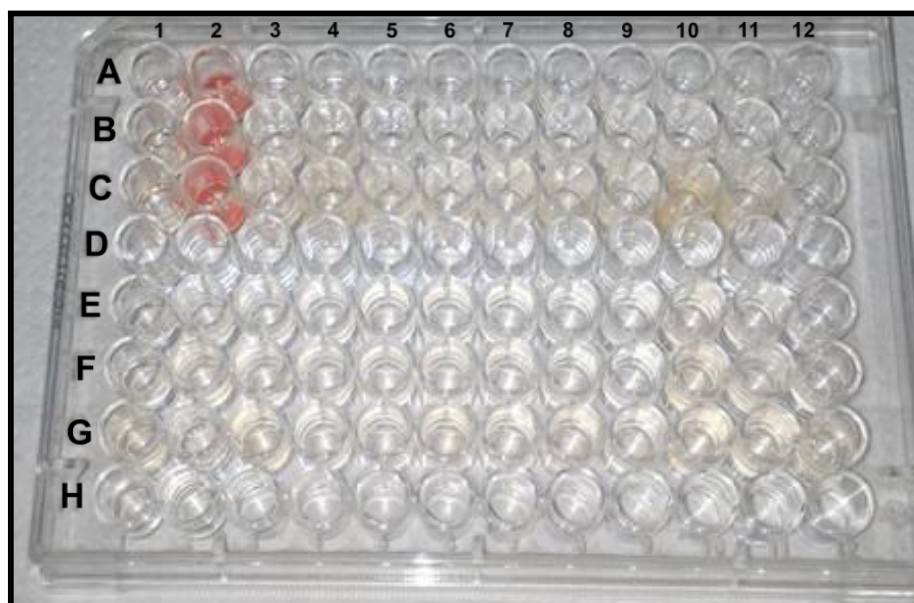


Figura 115 - Microplaca contendo os ensaios hemolíticos para os compostos de (**1**) a (**7**).

Controle negativo: (PBS + DMSO 1% e solução de eritrócitos) em A/B/C-1 e

Controle positivo: (Triton 1% + PBS + DMSO 1% e solução de eritrócitos) em A/B/C-2.

Fonte: Autor.

Nela, observa-se que o controle positivo do teste (A/B/C-2) gerou 100% de hemólise após incubação a 37 °C, uma vez que a coloração avermelhada indica o rompimento da célula e o extravasamento do conteúdo intracelular, que no caso das hemácias corresponde à hemoglobina, cuja pigmentação é vermelha. Já o controle negativo (A/B/C-1) não gerou hemólise, uma vez que a solução apresenta-se límpida, indicando que não houve o rompimento das células.

Para visualizar o perfil da porcentagem hemolítica, foi empregada a relação:

$$\% Hem. = \frac{(Abs_{composto} - Abs_{(-)})}{(Abs_{(+)} - Abs_{(-)})} \times 100$$

em que, $Abs_{(-)}$ e $Abs_{(+)}$ são os controles negativo e positivo nos valores de 0,042 e 0,166, respectivamente. Os resultados obtidos foram organizados na Tabela 19.

Tabela 17 - Porcentagem de hemólise em função da absorbância a 540 nm para diferentes concentrações de (1) a (7).

Compostos	[] / μmol L ⁻¹	Abs (540 nm) ^a	% Hem.
(1)	25,0	0,043	0,537
	37,5	0,043	0,537
	75,0	0,053	8,591
	150,0	0,054	8,993

Compostos	[] / μmol L ⁻¹	Abs (540 nm)	% Hem.	Compostos	[] / μmol L ⁻¹	Abs (540 nm)	% Hem.
(2)	15,0	0,045	2,148	(3)	10,0	0,050	6,174
	25,0	0,044	1,342		15,0	0,050	6,174
	50,0	0,047	3,758		30,0	0,045	1,745
	100,0	0,102	48,04		60,0	0,053	8,591
(4)	15,0	0,043	0,537	(5)	15,0	0,048	4,564
	25,0	0,043	0,537		25,0	0,048	4,564
	50,0	0,045	2,148		50,0	0,052	7,785
	100,0	0,078	28,73		100,0	0,070	22,28
(6)	25,0	0,045	2,148	(7)	25,0	0,048	4,564
	37,5	0,050	6,174		37,5	0,050	6,174
	75,0	0,048	4,564		75,0	0,058	12,62
	150,0	0,053	8,591		150,0	0,047	3,758

Fonte: Autor.

No geral, os compostos apresentaram um perfil de hemólise crescente, da menor para maior concentração, ainda que, em alguns casos, esse comportamento não esteja claramente definido.

Os resultados da Tabela 17 mostram que a porcentagem de hemólise foi inferior ou próxima a 10% indicando que os compostos não apresentam ação hemolítica significativa em células sanguíneas humanas. Apenas, para os compostos (2), (4) e (5) o percentual de hemólise, para a concentração de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$, foi de 48,04, 28,73, e 22,28 %, respectivamente, demonstram que, somente, em altas concentrações esses materiais podem apresentar toxicidade significativa frente a eritrócitos humanos.

Desse modo, os resultados apontam que os compostos apresentam baixa citotoxicidade frente a células sanguíneas humanas, característica positiva para uma possível aplicação como fármaco antitumoral, uma vez que, um possível tratamento com eles não geraria efeitos colaterais frente a esse tipo de célula.

4.3.2 ENSAIOS DE CITOTOXICIDADE FRENTE À 4T1 E MELANOMAS

Os compostos do tipo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{L})]$ tiveram sua atividade citotóxica avaliada frente à linhagens de células de carcinoma mamário murino (4T1), melanoma murino (B16F10-Nex2), melanoma humano (A2058) e melanomas metastático humano (Sk-Mel-110 e Sk-Mel-05).

Nos ensaios de citotoxicidade, a cisplatina foi empregada como fármaco de referência para essas linhagens tumorais.

O índice de citotoxicidade capaz de inibir em 50% a proliferação celular (IC_{50}), para os complexos de (1) a (7) são mostrados na Tabela 18, e os gráficos de viabilidade celular encontram-se do Apêndice G ao K.

Tabela 18 - Índice de citotoxicidade (IC_{50}) dos compostos (1) a (7) frente às linhagens tumorais 4T1, B16F10-Nex2, A2058, Sk-Mel-110 e Sk-Mel-05.

Compostos	$IC_{50} \pm DP / \mu\text{mol L}^{-1}$				
	4T1	B16F10-Nex2	A2058	Sk-Mel-110	Sk-Mel-05
(1)	84,62 $\pm$ 2,14	68,42 $\pm$ 5,77	> 192	> 100	137,42 $\pm$ 10,11
(2)	56,76 $\pm$ 3,54	54,47 $\pm$ 4,30	189,49 $\pm$ 19,87	102,05 $\pm$ 4,95	88,39 $\pm$ 2,86
(3)	47,17 $\pm$ 2,61	43,97 $\pm$ 7,23	93,03 $\pm$ 20,29	66,79 $\pm$ 12,10	72,49 $\pm$ 2,25
(4)	38,68 $\pm$ 3,57	33,07 $\pm$ 3,77	89,72 $\pm$ 15,82	64,54 $\pm$ 1,88	50,05 $\pm$ 7,47
(5)	45,87 $\pm$ 0,74	50,35 $\pm$ 5,02	82,23 $\pm$ 2,46	61,18 $\pm$ 2,00	59,20 $\pm$ 2,13
(6)	53,41 $\pm$ 2,97	43,69 $\pm$ 6,07	107,15 $\pm$ 16,77	80,85 $\pm$ 3,87	88,55 $\pm$ 8,04
(7)	34,70 $\pm$ 2,54	25,92 $\pm$ 3,52	65,05 $\pm$ 7,34	51,05 $\pm$ 4,14	49,57 $\pm$ 2,97
Cisplatina	108,54 $\pm$ 15,78	23,14 $\pm$ 1,27	111,85 $\pm$ 27,42	85,00 $\pm$ 11,03	78,24 $\pm$ 5,83

Fonte: Autor.

Para facilitar a visualização desses valores, a Figura 116 apresenta uma comparação do índice de citotoxicidade dos compostos para cada linhagem celular.

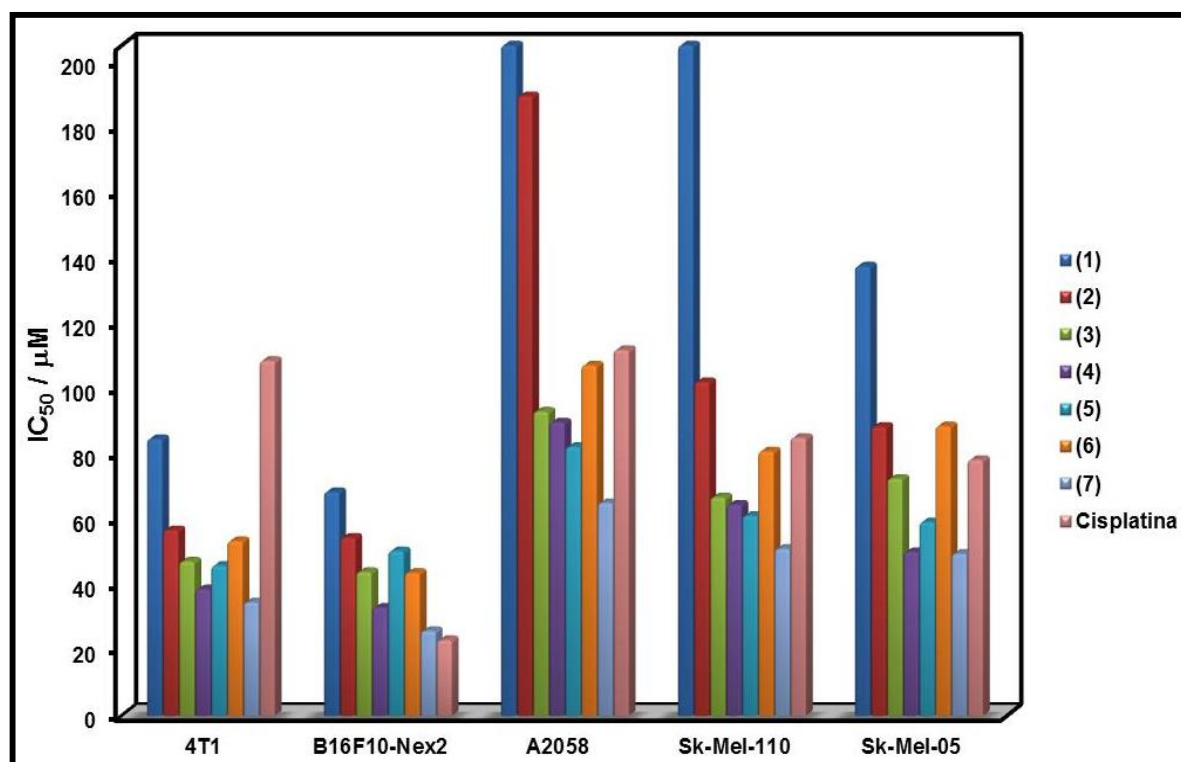


Figura 116 - Comparação do índice de citotoxicidade (IC_{50}) dos compostos de (1) a (7) frente às linhagens de células tumorais 4T1, B16F-Nex2, A2058, Sk-Mel-110 e Sk-Mel-05.

Valores de DP omitidos.

Fonte: Autor.

Na linhagem 4T1 observou-se que os compostos contendo tiouréias substituídas, bem como seus análogos contendo tioamidas, apresentaram maiores atividades quando comparados com (1) e com a cisplatina. Os compostos (7) e (4) demonstraram que a presença de um grupo fenil, respectivamente, na estrutura da tioamida e na da tiouréia, aumentou, aproximadamente, duas vezes a atividade em relação à (1) e três vezes em relação à cisplatina.

Para B16F10-Nex2, a inserção de grupos metil e fenil ao ligante tiocarbonilado favoreceu a citotoxicidade dos compostos. Contudo, apenas, o composto (7) apresentou atividade citotóxica semelhante ao do fármaco padrão.

Já, na linhagem tumoral A2058, a presença de um grupo metil à estrutura do ligante, como em (2) e (6), desfavoreceu a atividade citotóxica. Por outro lado, a presença de grupos fenil no ligante, como em (4), (5) e (7), aumentou a atividade desses compostos, sendo (7) o composto com maior citotoxicidade para essa linhagem.

Nas linhagens de melanoma metastático humano (Sk-Mel-110 e Sk-Mel-05) a existência de grupos metil e fenil na estrutura do ligante tiocarbonilado, favoreceu a atividade citotóxica dos compostos quando comparado com (1), sendo os compostos (4), (5) e (7) mais citotóxicos que a cisplatina para as duas linhagens.

De modo geral, os compostos (4), (5) e (7) exibiram uma melhor atividade citotóxica diante das cinco linhagens de células tumorais. No entanto, os compostos (4) e (5) em concentrações ao redor de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ são, relativamente, hemolíticos quando comparados com (7). Dessa forma considerando o índice de citotoxicidade (IC_{50}) e a capacidade hemolítica desses materiais, pode-se prever que o composto (7), contendo tiobenzamida, é o mais promissor dentre eles.

Esse fator permite destacar a importância de grupos fenil na estrutura dos compostos, uma vez que esse grupamento influenciou diretamente no comportamento dos materiais frente a esse grupo de células tumorais.

4.3.3 ENSAIOS DE CITOTOXICIDADE FRENTE À HEPG2 E MRC-5

A atividade citotóxica dos compostos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$ e $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$ foi avaliada frente à fibroblasto de pulmão humano (MRC-5) e células de carcinoma hepatocelular de fígado (HepG2), utilizando cisplatina como fármaco de referência (LOPES et. al., 2016).

Os índices de citotoxicidade (IC_{50}) para os cloro-complexos são mostrados na Tabela 19 e os gráficos de viabilidade celular encontram-se nos Apêndices L e M.

Tabela 19 - Índice de citotoxicidade (IC_{50}) dos compostos (1) a (7) frente à linhagem de fibroblasto MRC-5 e célula tumoral HepG2.

Compostos	$IC_{50} \pm DP / \mu\text{mol L}^{-1}$		
	MRC-5	HepG2	IS ¹
(1)	56,98 $\pm$ 5,44	41,48 $\pm$ 4,02	1,13
(2)	49,95 $\pm$ 5,82	41,42 $\pm$ 2,29	1,09
(3)	34,43 $\pm$ 2,55	31,59 $\pm$ 0,81	1,09
(4)	26,92 $\pm$ 1,89	27,72 $\pm$ 1,00	0,97
(5)	27,46 $\pm$ 2,83	15,92 $\pm$ 3,84	1,72
(6)	34,49 $\pm$ 3,73	44,56 $\pm$ 6,03	0,77
(7)	39,59 $\pm$ 3,41	33,32 $\pm$ 5,88	1,19
Cisplatina	46,20 $\pm$ 4,90	60,30 $\pm$ 15,10	0,80

¹ O índice de seletividade (IS) para cada composto foi calculado pela razão entre o IC_{50} para MRC-5 e o IC_{50} para HepG2.

Fonte: Autor.

Através desses valores foi possível observar que os compostos contendo tiouréias substituídas tendem a ser mais ativos. Para HepG2, o composto (5) foi o mais citotóxico ($IC_{50} = 15,92 \mu\text{M}$), sugerindo que a introdução de dois grupos fenil promoveu um efeito positivo para atividade. Por outro lado, a introdução de grupos metil resultou em uma relativa mudança de citotoxicidade, sendo que o mesmo padrão foi observado para os compostos contendo tioamida.

Os fibroblastos de pulmão humano (MRC-5) podem ser empregados como representantes de células normais nos testes de citotoxicidade, de modo que quanto maior o valor de IC_{50} , menor será a toxicidade do composto diante de células não tumorais.

De modo geral, a inserção de grupos metil e fenil na tiouréia, promoveu o aumento da citotoxicidade dos compostos, sendo os compostos (4) e (5) os mais tóxicos frente à MRC-5. Os análogos de tioamida, também, foram mais tóxicos que o composto com tiouréia.

Os valores de IC_{50} para os iodo-complexos são mostrados na Tabela 20 e os gráficos de viabilidade celular encontram-se nos Apêndices N e O.

Tabela 20 - Índice de citotoxicidade (IC₅₀) dos compostos **(I1)** a **(I7)** frente à linhagem de fibroblasto MRC-5 e célula tumoral HepG2.

Compostos	IC ₅₀ ± DP / μmol L ⁻¹		
	MRC-5	HepG2	IS ¹
(I1)	126,38 ± 12,91	73,84 ± 9,64	1,71
(I2)	109,37 ± 7,98	44,20 ± 6,56	2,47
(I3)	78,78 ± 7,73	37,77 ± 5,17	2,08
(I4)	54,60 ± 7,28	42,11 ± 6,08	1,29
(I5)	62,68 ± 10,06	> 100	- // -
(I6)	106,82 ± 8,05	> 100	- // -
(I7)	68,55 ± 8,33	> 100	- // -
Cisplatina	46,20 ± 4,90	60,30 ± 15,10	0,80

¹ O índice de seletividade (IS) para cada composto foi calculado pela razão entre o IC₅₀ para MRC-5 e o IC₅₀ para HepG2.

Fonte: Autor.

A partir dos valores de IC₅₀, observou-se que para HepG2 a adição de dois grupos fenil à tiouréia, diminuiu a citotoxicidade, sendo que o mesmo foi apresentado para os análogos de tioamida. Já a inserção de dois grupos metil, como em **(I3)**, favoreceu a citotoxicidade do composto, sugerindo a existência de um efeito positivo relacionado a esses grupos.

Para os fibroblastos de pulmão humano (MRC-5) todos os compostos foram menos ativos que o fármaco padrão, sendo o composto com tiouréia **(I1)** o menos citotóxico entre eles. Observou-se, também, que a presença de um grupo metil, como em **(I2)** e **(I6)**, embora aumente um pouco a citotoxicidade, não altera significativamente o comportamento de um composto em relação ao outro.

A Figura 117 mostra uma comparação dos valores de IC₅₀ observados para as duas famílias de compostos.

Para os fibroblastos MRC-5, os compostos **(I1)** a **(I7)** foram menos citotóxicos (IC₅₀ maior) que o fármaco padrão, enquanto que para os cloro-complexos, apenas **(1)** e **(2)** apresentaram citotoxicidade menor. Para HepG2, os compostos de **(1)** a **(7)** e os compostos **(I2)**, **(I3)** e **(I4)**, foram mais citotóxicos que a cisplatina.

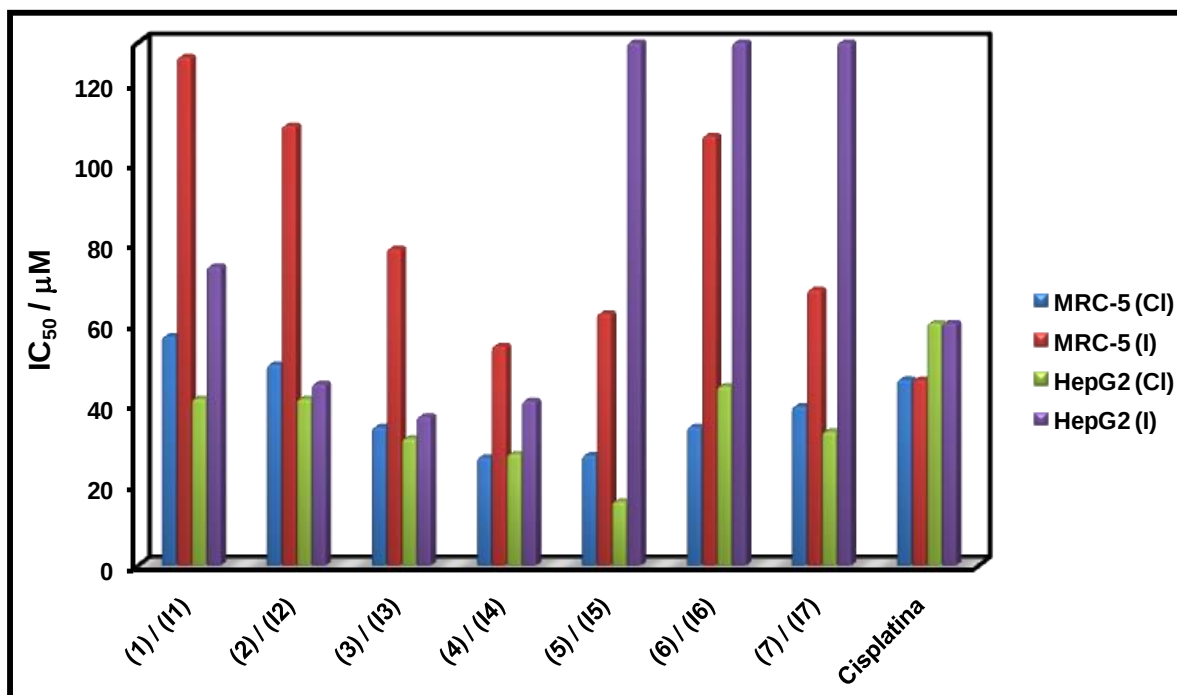


Figura 117 - Comparação da atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$ e $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$ frente à linhagem de fibroblasto MRC-5 e célula tumoral HepG2. Valores de DP omitidos.

Fonte: Autor.

Uma análise mais detalhada revelou que os cloro-complexos, apesar de apresentarem uma atividade citotóxica relativamente diferente da cisplatina, o índice de seletividade (IS) encontra-se muito próximo ao dela e, apenas, para o composto (5) esse índice foi duas vezes maior. Os iodo-complexos, por sua vez, apresentaram índices de seletividade relativamente melhores que o da cisplatina, sendo que os compostos (12) e (13) são, aproximadamente, três vezes mais seletivo que ela.

Os valores do índice de seletividade servem para indicar o quanto um determinado composto é mais ativo em células tumorais do que em células não tumorais, de modo que para um composto ser considerado promissor o valor para esse índice deve ser superior a três.

Apesar de nenhum dos complexos apresentar um $IS > 3$, é possível inferir que a mudança de cloreto por iodeto, na esfera de coordenação do paládio, promoveu mudanças na atividade citotóxica desses compostos frente à MRC-5 e HepG2, sendo os compostos (12) e (13) os mais promissores dentre eles.

4.3.4 SISTEMAS LIPÍDICOS NANOESTRUTURADOS APLICADO NA AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE FRENTE À HEPG2 E MRC-5

A partir do perfil citotóxico apresentado pelos cloro-complexos, o composto **(5)**, contendo *N,N'*-difentiltiouréia (**dftu**), foi selecionado por apresentar melhor atividade citotóxica. Os compostos **(3)** e **(1)** contendo, respectivamente, *N,N'*-dimetiltiouréia (**dmtu**) e tiouréia (**tu**), foram selecionados para fins de comparação.

A inserção desses compostos em sistemas lipídicos foi realizada com a finalidade de promover a proteção e o aumento da biodisponibilidade deles para, então, reavaliar a atividade citotóxica frente à HepG2 e MRC-5.

Os índices de citotoxicidade (IC_{50}) para os compostos não encapsulados e encapsulados encontram-se na Tabela 21, tendo a cisplatina como fármaco de referência (LOPES et. al., 2016) e os gráficos de viabilidade celular encontram-se no Apêndice P.

Tabela 21 - Atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos não encapsulados e encapsulados frente à linhagem de fibroblasto MRC-5 e célula tumoral HepG2.

Compostos	$IC_{50} \pm DP / \mu\text{mol L}^{-1}$		
	MRC-5	HepG2	IS ¹
(1)	56,98 $\pm$ 5,44	41,48 $\pm$ 4,02	1,13
(3)	34,43 $\pm$ 2,55	31,59 $\pm$ 0,81	1,09
(5)	27,46 $\pm$ 2,83	15,92 $\pm$ 3,84	1,72
(1e)	144,41 $\pm$ 9,33	65,13 $\pm$ 10,02	2,22
(3e)	149,92 $\pm$ 14,49	105,21 $\pm$ 15,69	1,42
(5e)	122,93 $\pm$ 5,76	43,62 $\pm$ 8,90	2,82
Cisplatina	46,20 $\pm$ 4,90	60,30 $\pm$ 15,10	0,80

¹ O índice de seletividade (IS) para cada composto foi calculado pela razão entre o IC_{50} para MRC-5 e o IC_{50} para HepG2.

Fonte: Autor.

Ao analisar a atividade citotóxica dos compostos não encapsulados com a atividade dos encapsulados percebe-se que para MRC-5, o valor de IC_{50} aumentou duas vezes e meia no composto **(1e)** e quatro vezes e meia nos compostos **(3e)** e **(5e)**, indicando que a encapsulação tornou esses compostos menos citotóxicos para os fibroblastos de pulmão humano.

A Figura 118 mostra uma comparação dos valores de IC_{50} observados para os compostos não encapsulados e encapsulados.

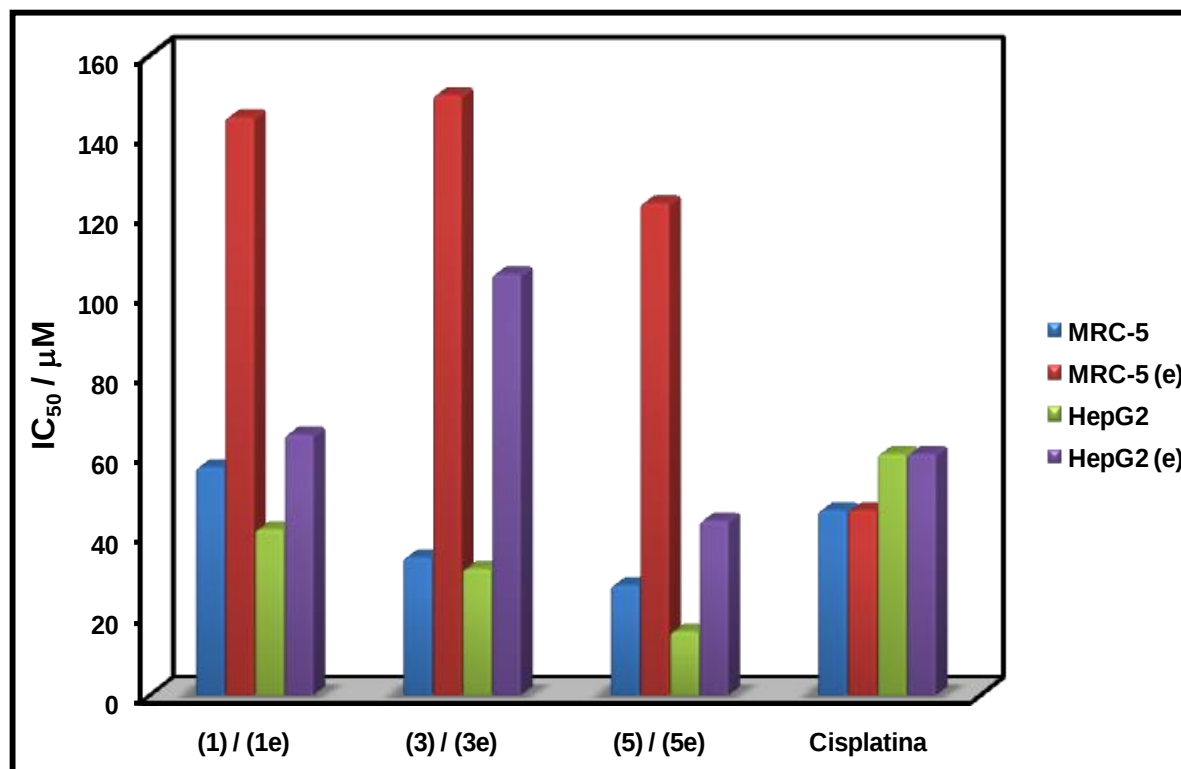


Figura 118 - Comparação da atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos não encapsulados e encapsulados frente à linhagem de fibroblasto MRC-5 e célula tumoral HepG2. Valores de DP omitidos.

Fonte: Autor.

Nas células HepG2, a encapsulação diminuiu a citotoxicidade de todos os compostos, principalmente para o composto **(3e)**, cujo valor de IC_{50} aumentou cerca de três vezes, em relação a **(3)**. Por outro lado, embora, haja uma diminuição na atividade desses complexos, o **(1e)** manteve-se semelhante à cisplatina, enquanto que o **(5e)** manteve-se mais citotóxico que ela.

O índice de seletividade (IS) para os compostos encapsulados em relação aos não encapsulados aumentou, aproximadamente, uma vez e meia para **(3e)** e **(5e)** e duas vezes para **(1e)**, além do fato de todos serem maiores que o da cisplatina, sendo que para **(1e)** e **(5e)** essa seletividade é cerca de três vezes maior.

Apesar de nenhum dos compostos encapsulados apresentar um $IS > 3$, ainda assim, é possível diagnosticar que a associação de sistemas lipídicos nanoestruturados aos complexos de paládio pode ser promissora na aplicação desses compostos frente as diferentes linhagens de células tumorais.

4.3.5 ENSAIOS DE CITOTOXICIDADE FRENTE À CAL27

A citotoxicidade dos compostos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$ e $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, também, foram avaliadas frente às células de carcinoma espinocelular oral (Cal27). Os valores de IC_{50} para os cloro-complexo encontram-se na Tabela 22 e os gráficos de viabilidade celular encontram-se nos Apêndices L e Q.

Tabela 22 - Índice de citotoxicidade (IC_{50}) dos compostos de (1) a (7) frente à linhagem de célula tumoral Cal27.

Compostos	$\text{IC}_{50} \pm \text{DP} / \mu\text{mol L}^{-1}$		
	MRC-5	Cal27	IS ¹
(1)	56,98 $\pm$ 5,44	73,14 $\pm$ 3,88	0,78
(2)	49,95 $\pm$ 5,82	51,66 $\pm$ 6,44	0,97
(3)	34,43 $\pm$ 2,55	29,21 $\pm$ 1,29	1,18
(4)	26,92 $\pm$ 1,89	55,06 $\pm$ 0,47	0,49
(5)	27,46 $\pm$ 2,83	47,79 $\pm$ 2,57	0,57
(6)	34,49 $\pm$ 3,73	77,70 $\pm$ 2,17	0,44
(7)	39,59 $\pm$ 3,41	69,45 $\pm$ 3,57	0,57

¹ O índice de seletividade (IS) para cada composto foi calculado pela razão entre o IC_{50} para MRC-5 e o IC_{50} para Cal27.

Fonte: Autor.

Por meio dos valores de IC_{50} foi possível observar que os compostos contendo tiouréias substituídas tendem a ser mais ativos. O composto (3) foi o mais citotóxico, apresentando um valor de IC_{50} de 29,21 μM , sugerindo que a introdução de duas metilas resultou em um efeito positivo na atividade. Por outro lado, a introdução de dois grupos fenil não resultou em um aumento de citotoxicidade e os compostos contendo tioamidas foram menos ativos que seus análogos contendo tiouréias.

Os valores de IC_{50} para os compostos $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, são apresentados na Tabela 23 e os gráficos de viabilidade celular encontram-se no Apêndice N e R.

Tabela 23 - Índice de citotoxicidade (IC_{50}) dos compostos (**I1**) a (**I7**) frente à linhagem de célula tumoral Cal27.

Compostos	$IC_{50} \pm DP / \mu\text{mol L}^{-1}$		
	MRC-5	Cal27	IS ¹
(I1)	126,38 $\pm$ 12,91	59,90 $\pm$ 6,36	2,10
(I2)	109,37 $\pm$ 7,98	63,09 $\pm$ 7,18	1,73
(I3)	78,78 $\pm$ 7,73	47,83 $\pm$ 3,39	1,65
(I4)	54,60 $\pm$ 7,28	45,03 $\pm$ 6,45	1,21
(I5)	62,68 $\pm$ 10,06	12,63 $\pm$ 3,33	4,96
(I6)	106,82 $\pm$ 8,05	45,48 $\pm$ 9,70	2,35
(I7)	68,55 $\pm$ 8,33	42,39 $\pm$ 6,86	1,62

¹ O índice de seletividade (IS) para cada composto foi calculado pela razão entre o IC_{50} para MRC-5 e o IC_{50} para Cal27.

Fonte: Autor.

É possível observar que a inserção de certos grupamentos na tiouréia favoreceu a atividade citotóxica dos compostos, exceto para (**I2**), em que a inclusão de um grupo metil não alterou a citotoxicidade. Em (**I5**) a introdução de dois grupos fenil aumentou a atividade citotóxica, aproximadamente, cinco vezes em relação a (**I1**). Os compostos de tioamidas apresentaram atividade citotóxica semelhante aos seus análogos de tiouréias.

A Figura 119 compara os valores de IC_{50} obtidos para as duas famílias de compostos.

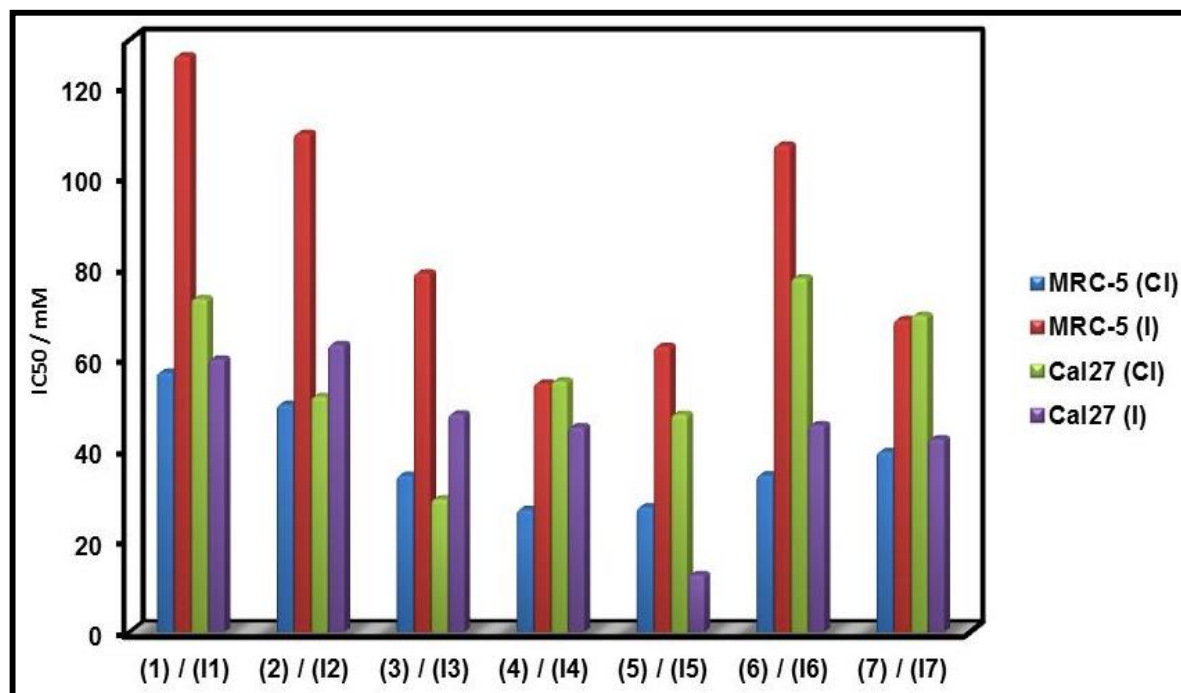


Figura 119 - Comparação da atividade citotóxica (IC_{50}) para os compostos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$ e $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$ frente à linhagem de célula tumoral Cal27. Valores de DP omitidos.

Fonte: Autor.

Em uma apreciação dos cloro-complexos se observa que, apesar de apresentem atividade citotóxica diferente, os índices de seletividade (IS) deles são muito semelhantes, sendo os compostos (2) e (3) os mais seletivos entre eles.

O valor de IS indica o quanto o composto é mais ativo em células tumorais em relação a células normais, de tal modo que substâncias com um valor de IS superior a 3 são consideradas promissoras

Já os iodo-complexos apresentam índices de seletividade melhores em relação aos de cloro, de tal modo que o composto (15) apresenta um índice de seletividade ($IS = 4,93$) superior ao considerado ideal para torná-lo um candidato promissor à estudos futuros.

Desse modo, pode-se dizer que a substituição do cloreto por iodeto na esfera de coordenação do paládio favoreceu a atividade dos compostos frente à Cal27.

4.3.6 ANÁLISE DO CICLO CELULAR POR CITOMETRIA DE FLUXO

A partir dos valores de IC_{50} para Cal27, ensaios de ciclo celular foram realizados com o intuito de analisar o conteúdo de DNA e assim compreender um pouco mais em que fase do ciclo os compostos apresentam maior interação com as células.

Assim, para realização dos ensaios, foi selecionado entre os cloro-complexos o menos ativo (**6**) seguindo para o mais ativo (**3**), e com a finalidade de comparação, para os iodo-complexos selecionou-se (**13**) seguindo para o mais ativo (**15**).

As Figuras 120 e 121 apresentam os ensaios de ciclo celular realizados para os compostos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$ (**6**) e (**3**), e $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$ (**13**) e (**15**), respectivamente.

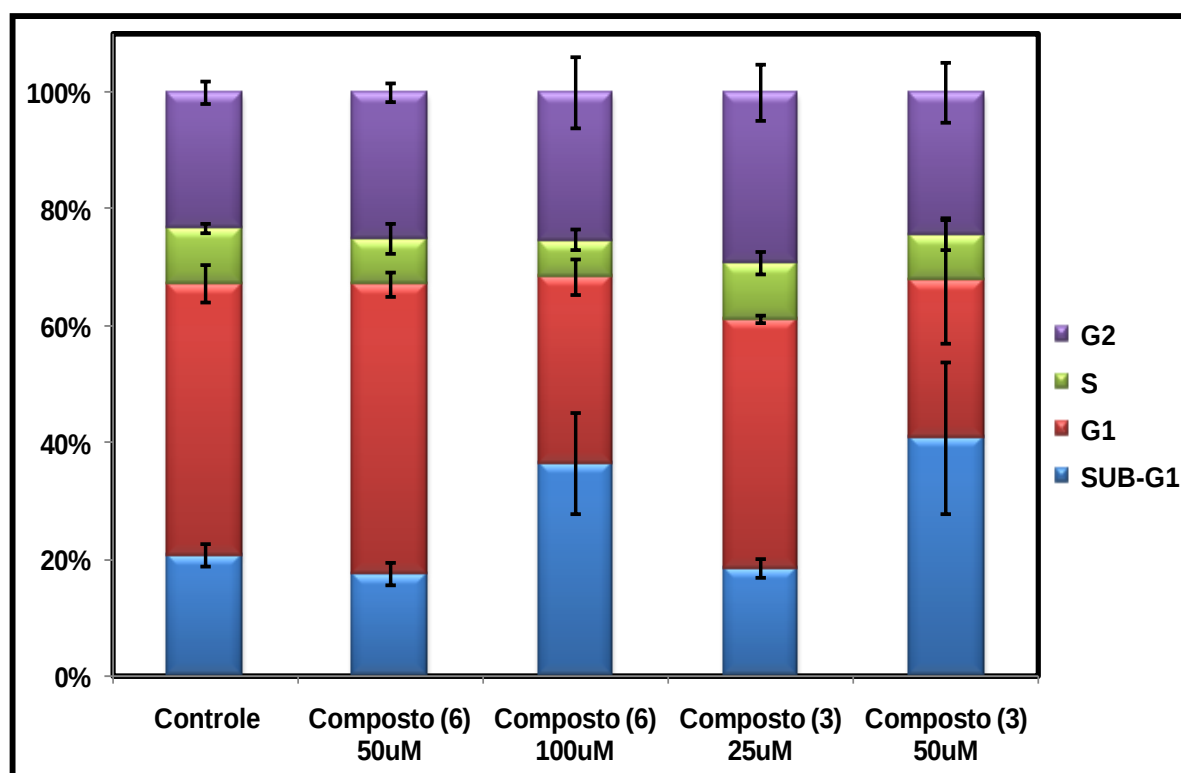


Figura 120 - Ensaio de ciclo celular para os compostos (**6**) e (**3**).

Fonte: Autor.

A distribuição do conteúdo de DNA em histogramas de frequência permite distinguir as células nas três fases principais do ciclo (G1, S e G2), além de detectar as células mortas (sub-G1). Na fase G1 o DNA é duplicado para que na fase S, intermediária entre a G1 e G2, ocorra sua replicação. Na fase G2 há a divisão

nuclear e citoplasmática, o que resulta em duas células filhas idênticas. Caso haja algum dano no DNA o ciclo celular pode ser interrompido, havendo o reparo ou a apoptose da célula.

Para os compostos (6) e (3), nota-se que houve um aumento significativo da morte celular (sub-G1) e que a distribuição do ciclo indica que as células estão morrendo em sub-G1/G1, ou seja, mostra que não está havendo, necessariamente, a duplicação do DNA para a célula morrer.

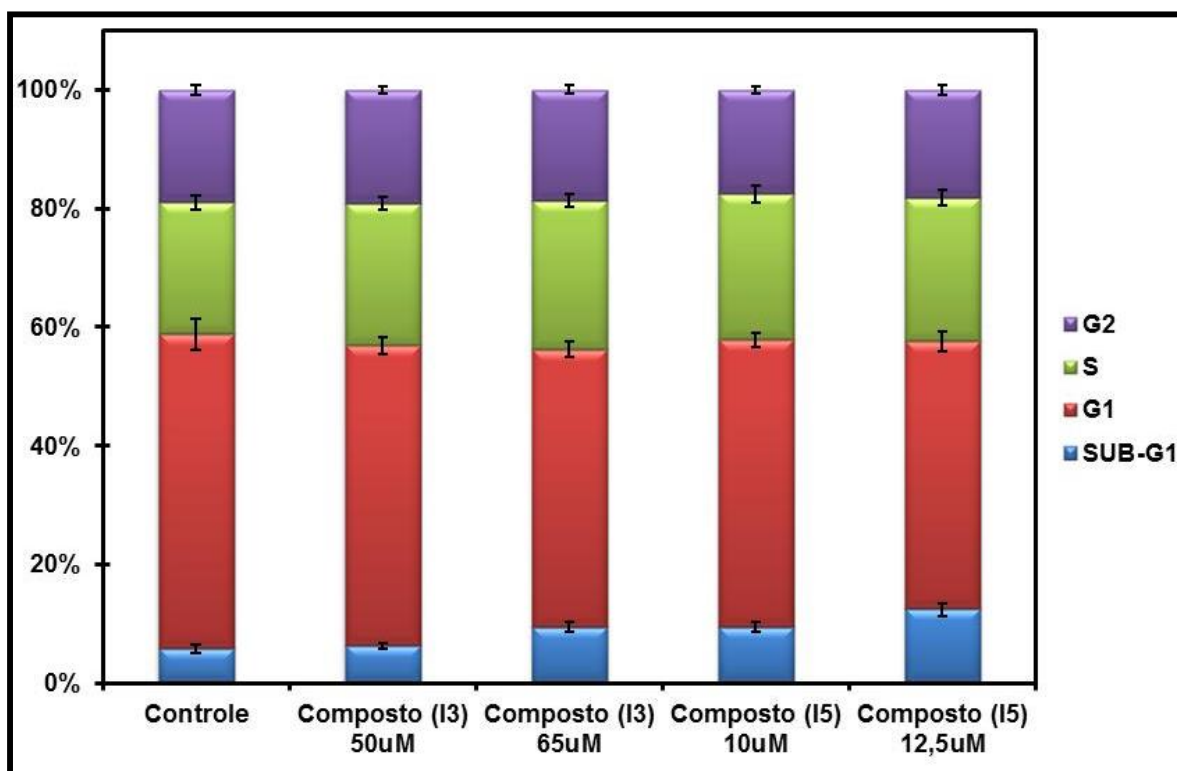


Figura 121 - Ensaio de ciclo celular para os compostos (I3) e (I5).

Fonte: Autor.

Para os compostos (I3) e (I5), observa-se, também, um aumento da morte celular na fase sub-G1, indicando que não ocorre necessariamente a duplicação do DNA para a célula morrer.

Dessa forma, é considerável afirmar que, embora, a mudança de cloreto por iodeto na esfera de coordenação do paládio tenha favorecido a atividade citotóxica dos compostos frente à Cal27, a fase do ciclo celular em que eles interagem não alterou significativamente.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS



Diante de todas as considerações realizadas neste trabalho, constatou-se o sucesso na obtenção de catorze novos ciclopaladados do tipo $[Pd(X)(C^2,N\text{-}afox)(L)]$, (X = haletos e L = ligantes tiocarbonilados), a partir do precursor dimérico $[Pd(\mu\text{-}Cl)(C^2,N\text{-}afox)]_2$.

Sete cloro-complexos, de **(1)** a **(7)**, foram sintetizados por meio da reação de clivagem do precursor pelos ligantes, e sete iodo-complexos, de **(I1)** a **(I7)**, por meio da reação de troca de haleto seguida da clivagem do precursor pelos ligantes, de modo que os compostos se correlacionaram aos ligantes na seguinte ordem: tiouréia **(1)** / **(I1)**; *N*-metiltiouréia **(2)** / **(I2)**; *N,N'*-dimetiltiouréia **(3)** / **(I3)**; *N*-feniltiouréia **(4)** / **(I4)**; *N,N'*-difeniltiouréia **(5)** / **(I5)**; tioacetamida **(6)** / **(I6)** e tiobenzamida **(7)** / **(I7)**.

As técnicas de caracterização contribuíram expressamente para compreensão e identificação da estrutura desses compostos.

A quantificação de carbono, hidrogênio e nitrogênio, por meio da análise elementar corroborou com as estequiometrias propostas, enquanto que as curvas de análise térmica (TG/DTA) mostraram um perfil característico para a termodecomposição desses complexos a paládio metálico. A espectroscopia vibracional no infravermelho (IV) e a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de 1H e ^{13}C demonstraram elementos como a ciclometalação do paládio e a coordenação dos ligantes tiocarbonilados via átomo de enxofre. Já a difração de raios X por monocristal, dos cloro-complexos **(1)**, **(3)** e **(6)** forneceu detalhes cruciais para compreensão da estrutura dessa família de compostos, comprovando as características observadas no IV e no RMN de 1H e ^{13}C .

Para os iodo-complexos, observou-se, também, por RMN de 1H e ^{13}C a existência de duas espécies em solução, definidas como isômeros, nos quais o átomo de iodo e o ligante tiocarbonilado encontram-se coordenados ao paládio em posições diferentes. Além disso, evidenciou que a ligação $C=S$ do ligante tiocarbonilado, localizada fora do plano definido pelos átomos de C, N, S e I, semelhantemente ao que foi observado para os compostos $[PdCl(C^2,N\text{-}afox)(L)]$, pode exercer efeitos diamagnéticos capazes de blindar os núcleos de hidrogênio próximos à ela, possibilitando propor que o isômero majoritário em solução define-se pelo átomo de iodo *trans* a ligação Pd–N e o ligante tiocarbonilado *trans* a ligação Pd–C².

Os ensaios de citotoxicidade frente a diferentes linhagens de células tumorais indicaram a potencialidade de alguns compostos além de correlacionar fatores estruturais com a atividade apresentada por eles.

Para os fibroblasto de pulmão humano (MRC-5) e as células de carcinoma hepatocelular de fígado (HepG2) observou-se que os compostos contendo tiouréias substituídas tendem a ser mais ativos. Uma análise do índice de seletividade (IS) revelou que os cloro-complexos não diferiram, significativamente, da cisplatina (fármaco padrão), enquanto que os iodo-complexos **(12)** e **(13)** foram três vezes mais seletivos que ela. Apesar de nenhum dos complexos apresenta um valor de IS promissor, foi possível concluir que a mudança de cloreto por iodeto, na esfera de coordenação do paládio, promoveu mudanças na atividade citotóxica desses compostos frente à MRC-5 e HepG2.

Para as células de carcinoma espinocelular oral (Cal27), também, se observou que os compostos contendo tiouréias substituídas tendem a ser mais citotóxicos. Nessa linhagem, os cloro-complexos, apesar de terem apresentado atividade citotóxica diferente, tiveram uma seletividade muito semelhante, enquanto que os iodo-complexos foram mais seletivos, sendo o composto **(15)**, com IS = 4,93, um candidato promissor para estudos futuros frente a essa linhagem tumoral.

Além das linhagens MRC-5, HepG2 e Cal27, os cloropaladados tiveram sua atividade citotóxica avaliada frente à linhagens de células de carcinoma mamário murino (4T1), melanoma murino (B16F10-Nex2), melanoma humano (A2058) e melanomas metastático humano (Sk-Mel-110 e Sk-Mel-05) e foi possível observar que os compostos **(4)**, **(5)** e **(7)**, no geral, exibiram uma melhor citotoxicidade diante dessas cinco linhagens de células. Os cloropaladados, também, tiveram sua capacidade hemolítica avaliada frente a eritrócitos humanos e os testes de hemólise indicaram que, no geral, eles não apresentam ação hemolítica significativa, sendo que, apenas, em altas concentrações os compostos **(2)**, **(4)** e **(5)** passaram a exibir considerável toxicidade frente às células sanguíneas humanas.

Dessa forma considerando o índice de citotoxicidade (IC₅₀), para essas linhagens tumorais, e a capacidade hemolítica dos cloropaladados, pode-se prever que o composto **(7)**, contendo tiobenzamida, foi o mais promissor dentre eles.

Os ensaios de ciclo celular realizados para verificar o conteúdo de DNA e compreender um pouco mais em que fase do ciclo os compostos apresentam maior interação com as células, revelaram que de modo geral, as duas famílias de

complexos atuam na fase sub-G1 do ciclo e que as células estariam morrendo sem, necessariamente, haver a duplicação do DNA.

Por fim, a associação entre sistemas lipídicos nanoestruturados e complexos de paládio(II), aplicada na avaliação da atividade citotóxica frente à MRC-5 e à HepG2 mostrou-se promissora, de modo que a ampliação desses sistemas pode ser propícia ao tratamento de câncer.

REFERÊNCIAS



AHMAD, S.; ISAB, A. A.; ASHRAF, W. Multinuclear NMR (^1H , ^{13}C , ^{15}N and ^{107}Ag) studies of the silver cyanide complexes of thiourea and substituted thioureas. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 5, n. 10, p. 816-819, 2002.

AHMAD, S.; ISAB, A. A.; ALI, S.; RAHMAN, A.; AL-ARFAJ, A. R. Perspectives in bioinorganic chemistry of some metal based therapeutic agents. **Polyhedron**, v. 25, n. 7, p. 1633-1645, 2006.

AIELLO, I.; CRISPINI, A.; GHEDINI, M.; LA DEDA, M.; BARIGELLETTI, F. Synthesis and characterization of a homologous series of mononuclear palladium complexes containing different cyclometalated ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 308, n. 1/2, p. 121-128, 2000.

ALACID, E.; ALONSO, D. A.; BOTELLA, L.; NÁJERA, C.; PACHECO, M. C. Oxime palladacycles revisited: stone-stable complexes nonetheless very active catalysts. **The Chemical Record**, v. 6, n. 3, p. 117-132, 2006.

ALAM, M. N.; HUQ, F. Comprehensive review on tumour active palladium compounds and structure–activity relationships. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 316, p. 36-67, 2016.

ALAMA, A.; TASSO, B.; NOVELLI, F.; SPARATORE, F. Organometallic compounds in oncology: implications of novel organotin as antitumor agents. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 9/10, p. 500-508, 2009.

ALMEIDA, E. T. de; MAURO, A. E.; SANTANA, A. M.; ANANIAS, S. R.; GODOY NETTO, A. V. de; FERREIRA, J. G.; SANTOS, R. H. A. Self-assembly of organometallic Pd(II) complexes via $\text{CH}_3 \cdots \pi$ interactions: the first example of a cyclopalladated compound with herringbone stacking pattern. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 10, n. 12, p. 1394-1398, 2007.

ALY, M. M.; EL-SAID, F. A. The characterization of some square planar Ni(II) complexes of N,N'-ethylenebis(isonitrosoacetylacetoneimine). **Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry**, v. 43, n. 2, p. 287-292, 1981.

ALY, M. M.; BAGHLAF, A. O.; GANJI, N. S. Linkage isomerism of the oximato group: the characterization of some mono- and binuclear square planar nickel(II) complexes of vicinal oxime-imine ligands. **Polyhedron**, v. 4, n. 7, p. 1301-1309, 1985.

ARANTES, F. C. C. **Síntese, caracterização e investigação da atividade biológica de complexos de cobre e paládio contendo ligantes N,S-doadores**. 2009. 97 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2009.

ARAÚJO, C. R. M.; GONSALVES, A. A. Oximas: propriedades químicas, métodos de preparação e aplicações na síntese de grupos funcionais nitrogenados. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 4, p. 1469-1495, 2015.

BADAWI, H. M. Structural stability, C–N internal rotations and vibrational spectral analysis of non-planar phenylurea and phenylthiourea. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 72, n. 3, p. 523-527, 2009.

BARRA, C. V.; GODOY NETTO, A. V. de. Interações entre complexos antitumorais e o DNA e suas ferramentas de análise: um enfoque nos metalointercaladores. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 1998-2006, 2015.

BARRA, C. V.; ROCHA, F. V.; MOREL, L.; GAUTIER, A.; GARRIDO, S. S.; MAURO, A. E.; FREM, R. C. G.; GODOY NETTO, A. V. de. DNA binding, topoisomerase inhibition and cytotoxicity of palladium(II) complexes with 1,10-phenanthroline and thioureas. **Inorganica chimica Acta**, v. 446, p. 54-60, 2016.

BECHARA, A.; BARBOSA, C. M. V.; PAREDES-GAMERO, E. J.; GARCIA, D. M.; SILVA, L. S.; MATSUO, A. L.; NASCIMENTO, F. D.; RODRIGUES, E. G.; CAIRES, A. C. F.; SMAILI, S. S.; BINCOLETTO, C. Palladacycle (BPC) antitumour activity against resistant and metastatic cell lines: the relationship with cytosolic calcium mobilisation and cathepsin B activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 79, p. 24-33, 2014.

BELIZÁRIO, J. E. O próximo desafio: reverter o câncer. **Ciência Hoje**, v. 31, n. 184, p. 50-57, 2002.

BELTRÃO-BRAGA, P. C. B.; TEIXEIRA, V. R.; CHAMMAS, R. Aspectos moleculares da transformação celular: conceitos e implicações. In: WAITZBERG, D. L. (Ed.). **Dieta, nutrição e câncer**. São Paulo: Atheneu, 2004. Cap. 6, p. 79-87.

BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. Considerações sobre a química bioinorgânica medicinal. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 4, n. 2, p. 131-142, 2007.

BERALDO, H. contribuições da química inorgânica para química medicinal. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 4-6, 2005.

BINCOLETTO, C.; TERSARIOL, I. L.; OLIVEIRA, C. R.; DREHER, S.; FAUSTO, D. M.; SOUFEN, M. A.; NASCIMENTO, F. D.; CAIRES, A. C. Chiral cyclopalladated complexes derived from N,N-dimethyl-1-phenethylamine with bridging bis(diphenylphosphine)ferrocene ligand as inhibitors of the cathepsin B activity and as antitumoral agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 3047-3055, 2005.

BLACK, D. S. C.; DEACON, G. B.; EDWARDS, G. L. Observations on the mechanism of halogen-bridge cleavage by unidentate ligands in square planar palladium and platinum complexes. **Australian Journal of Chemistry**, v. 47, p. 217-227, 1994.

BOMBICZ, P.; MUTIKAINEN, I.; KRUNKS, M.; LESKELÄ, T.; MADARÁSZ, J.; NIINISTÖ, L. Synthesis, vibrational spectra and X-ray structures of copper(I) thiourea complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 357, n. 2, p. 513-525, 2004.

- BONIFACIO, B. V.; RAMOS, M. A.; SILVA, P. B. da; NEGRU, K. M.; OLIVEIRA LOPES, E. de; SOUZA, L. P. de; VILEGAS, W.; PAVAN, F. R.; CHORILLI, M.; BAUAB, T. M. Nanostructured lipid system as a strategy to improve the anti-*Candida albicans* activity of *Astronium* sp. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 5081-5092, 2015.
- BOTT, R. C.; BOWMAKER, G. A.; DAVIS, C. A.; HOPE, G. A.; JONES, B. E. Crystal structure of $[\text{Cu}_4(\text{tu})_7](\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and vibrational spectroscopic studies of some copper(I) thiourea complexes. **Inorganica Chemistry**, v. 37, p. 651-657, 1998.
- BRABEC, V.; NOVÁKIVÁ, O. DNA binding mode of ruthenium complexes and relationship to tumor cell toxicity. **Drug Resistance Updates**, v. 9, n. 3, p. 111-122, 2006.
- BRUIJNINCX, P. C. A.; SADLER, P. J. New trends for metal complexes with anticancer activity. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 12, n. 2, p. 197-206, 2008.
- BRUNO, I. J.; COLE, J. C.; EDGINGTON, P. R.; KESSLER, M.; MACRAE, C. F.; McCABE, P.; PEARSON, J.; TAYLOR, R. New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures. **Acta Crystallographica B**, v. B58, p. 389-397, 2002.
- CAIRES, A. C. F. Recent advances involving palladium (II) complexes for the cancer therapy. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, p. 484-491, 2007.
- CAIRES, A. C. F.; MAURO, A. E. Compostos ciclometalados de coordenação intramolecular. **Química Nova**, v. 19, p. 59-72, 1996.
- CAIRES, A. C. F.; ALMEIDA, E. T. de; MAURO, A. E.; HEMERLY, J. P.; VALENTI, S. R. Síntese e atividade citotóxica de alguns azido- ciclopalladados estabilizados com ligantes bifosfínicos. **Química Nova**, v. 22, n. 3, p. 329-334, 1999.
- CASINI, A.; HARTINGER, C.; GABBIANI, C.; MINI, E.; DYSON, P. J.; KEPPLER, B. K.; MESSORI, L. Gold(III) compounds as anticancer agents: relevance of gold-protein interactions for their mechanism of action. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 10, n. 3, p. 564-575, 2008.
- CASTILLO-BLUM, S. E.; BARBA-BEHRENS, N. Coordination chemistry of some biologically active ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 196, n. 1, p. 2-20, 2000.
- CASTIÑEIRAS, A.; ARQUERO, A.; MASAGUER, J. R. Benzenocarbothioamide complexes of IIB metal halides. **Transition Metal Chemistry**, v. 9, n. 7, p. 273-276, 1984.
- CASTIÑEIRAS, A.; ARQUERO, A.; MASAGUER, J. R.; AMIL, A. R.; CARRERA, S. M.; BLANCO, S. G. Synthesis of two complexes of cadmium(II) iodide with benzenocarbothioamide (BCTA): crystal and molecular structure of $[\text{Cd}(\text{BCTA})_2\text{I}_2]$. **Polyhedron**, v. 4, n. 1, p. 143-148, 1985.

- CASTIONI, M. F.; GARCIA, P. P. C.; SOUSA, A. S. Perfil nutricional em pacientes oncológicos no período pré-operatório em uma unidade hospitalar da rede pública do distrito federal. **Ensaios e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 14, n. 1, p. 9-40, 2010.
- CAVALCANTI, L. P. A. N.; AGUIAR, A. P.; LIMA, J. A.; LIMA, A. L. S. Intoxicação por organofosforados: tratamento e metodologias analíticas empregadas na avaliação da reativação e inibição da acetilcolinesterase. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 3, p. 739-766, 2016.
- COHEN, S. M. New approaches for medicinal applications of bioinorganic chemistry. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 11, n. 2, p. 115-120, 2007.
- COLOTTI, G.; ILARI, A.; BOFFI, A.; MOREA, V. Metals and metal derivatives in medicine. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 2, p. 211-221, 2013.
- COPE, A. C.; FRIEDRICH, E. C. Eletrophilic aromatic substitution reactions by platinum (II) and palladium (II) chlorides on N,N-dimethylbenzilamines. **Journal of the American Chemistry Society**, v. 90, n. 4, p. 909-913, 1968.
- DAS, M.; LIVINGSTONE, S. E. Cytotoxic action of some transition metal chelates of schiff bases derived from s-methyldithiocarbazate. **Brazilian Journal of Cancer**, v. 37, n. 3, p. 466-469, 1978.
- DEHAND, J.; PFEFFER, M. Cyclometallated compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 18, n. 3, p. 327-352, 1976.
- DEMETGÜL, C.; SERIN, S. Synthesis and characterization of a new vic-dioxime derivative of chitosan and its transition metal complexes. **Carbohydrate Polymers**, v. 72, n. 3, p. 506-512, 2008.
- DESOIZE, B.; MADOULET, C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 42, n. 3, p. 317-325, 2002.
- DEVI, K. R. G.; SATHYANARAYANA, D. N. Assignment of fundamental vibrations of N,N'-dimethylthiourea. **The Chemical Society of Japan**, v. 53, n. 10, p. 2990-2994, 1980.
- DREWRY, J. A.; GUNNING, P. T. Recent advances in biosensory and medicinal therapeutic applications of zinc(II) and copper(II) coordination complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 255, n. 3/4, p. 459-472, 2011.
- DUPONT, J.; PFEFFER, M. **Palladacycles**: synthesis, characterization and applications. New York: WILEY-VCH, 2008. 431 p.
- EDWARDS, G. L.; BLACK, D. S. C.; DEACON, G. B.; WAKELIN, L. P. G. *In vitro* and *in vivo* studies of neutral cyclometallated complexes against murine leukæmias. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 83, p. 980-989, 2005.

ELENBAAS, B.; WEINBERG, R. A. Heterotypic signaling between epithelial tumor cells and fibroblasts in carcinoma formation. **Experimental Cell Research**, v. 264, n. 1, p. 169-184, 2001.

EQUIPE ONCOGUIA. Carcinogênese. **Instituto Oncoguia**, nov. 2014. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/carcinogenese/6851/844/>>. Acessado em: 05 jan. 2017.

FANELLI, M.; FORMICA, M.; FUSI, V.; GIORGI, L.; MICHELONI, M.; PAOLI, P. New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 310, p. 41-79, 2016.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D. M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359-E286, 2015.

FERRAZ, C. M.; STELUTI, J.; MARCHIONI, D. M. L. As vitaminas e minerais relacionados à estabilidade genômica e à proteção ao câncer. **Nutrire**, v. 35, n. 2, p. 181-199, 2010.

FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H. A química inorgânica na terapia do câncer. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 13-18, 2005.

FORMARIZ, T. P.; URBAN, M. C. C.; SILVA JUNIOR, A. A. da; GREMIÃO, M. P. D.; OLIVEIRA, A. G. de. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 3, p. 301-313, 2005.

FREITAS FILHO, J. R.; SILVA, R. L. da; SILVA, E. E. da; SANTOS, J. A. M.; FREITAS, J. J. R. de; FREITAS, J. C. R. Amidoximas: aplicações e principais estratégias sintéticas. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 2549-2596, 2015.

FREZZA, M.; HINDO, S.; CHEN, D.; DAVENPORT, A.; SCHMITT, S.; TOMCO, D.; DOU, Q. P. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy. **Current Pharmaceutical Desing**, v. 16, n. 16, p. 1813-1825, 2010.

FRICKER S. P. Metal based drugs: from serendipity to design. **Dalton Transactions**, n. 43, p. 4903-4917, 2007.

GABBIANI, C.; CASINI, A.; MESSORI, L. Gold(III) compounds as anticancer drugs. **Gold Bulletin**, v. 40, n. 1, p. 73-81, 2007.

GALANSKI, M.; JAKUPEC, A. M. A.; KEPLER, B. K. Recent developments in the field of tumor-inhibiting metal complexes. **Current Pharmaceutical Desing**, v. 9, n. 25, p. 2078-2089, 2003.

GARÓFOLO, A.; AVESANI, C. M.; BARROS, M. E.; SILVA, S. R. J.; TADDEI, J. A. A. C.; SIGULEM, D. M. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 4, p. 491-505, 2004.

GHEDINI, M.; AIELLO, I.; CRISPINI, A.; GOLEMME, A.; LA DEDA, M.; PUCCI, D. Azobenzenes and heteroaromatic nitrogen cyclopalladated complexes for advanced applications. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 250, n. 11/12, p. 1373-1390, 2006.

GIGLI, R.; PEREIRA, G. J. S.; ANTUNES, F.; BECHARA, A.; GARCIA, D. M.; SPINDOLA, D. G.; JASIULIONIS, M. G.; CAIRES, A. C. F.; SMAILI, S. S.; BINCOLETTI, C. The biphosphinic paladacycle complex induces melanoma cell death through lysosomal-mitochondrial axis modulation and impaired autophagy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 107, p. 245-254, 2016.

HADJIKAKOU, S. K.; HADJILIADIS, N. Antiproliferative and anti-tumor activity of organotin compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, n. 1/2, p. 235-249, 2009.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.

HARTINGER, C. G.; SEIFED, S. Z.; JAKUPEC, M. A.; KYNAST, B.; ZORBAS, H.; KEPPLER, B. K. From bench to bedside – preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium *trans*-[tetrachlorobis(1*H*-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A). **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 100, n. 5-6, p. 737-748, 2010.

HIGGINS, J. D.; NEELY, L.; FRICKER, S. Synthesis and cytotoxicity of some cyclometallated palladium complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 49, n. 2, p. 149-156, 1993.

HU, M.; POLYAK, K. Microenvironmental regulation of cancer development. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 18, n. 1, p. 27-34, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **ABC do câncer**: abordagem básica para o controle do câncer. 2. ed. Rio de Janeiro, 2012. 129 p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/abc_do_cancer_2ed.pdf>. Acessado em: 05 jan. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Carcinogênese: mecanismo de desenvolvimento dos tumores. In: _____. **A situação do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2006. p. 9-17. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf>. Acessado em: 05 jan. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2015. 122 p. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>>. Acessado em: 05 jan. 2017.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **GLOBOCAN 2012**: all cancers (excluding non-melanoma skin cancer) estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Lyon, 2012a. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx>. Acessado em: 06 dez. 2016.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Cancer today**: estimated age-standardized rates (World) of incident cases, both sexes, all cancers excluding non-melanoma skin cancer, worldwide in 2012. Lyon, 2012b. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?mode=population&mode_population=continents&population=900&sex=0&cancer=29&type=0&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default&projection=natural-earth>. Acesso em: 06 dez. 2016.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **GLOBOCAN 2012**: world all cancers excl. non-melanoma skin cancer. Lyon. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=900&Text-p=World&selection_cancer=290&Text-c=All+cancers+excl.+non-melanoma+skin+cancer&pYear=23&type=0&window=1&submit=%C2%A0Execute>. Acessado em: 06 dez. 2016.

JAKUPEC, M. A.; GALANSKI, M.; ARION, V. B.; HARTINGER, C. G.; KEPPLER, B. K. Antitumour metal compounds: more than theme and variations. **Dalton Transactions**, v. 14, n. 2, p. 183-194, 2008.

JENSEN, K.; NIELSEN, P. H. Infrared spectra of thioamides and selenoamides. **Acta Chemica Scandinavica**, v. 20, p. 597-629, 1966.

KABOUDIN, B.; MALEKZADEH, L. Ammonium phosphorodithioate: a mild, easily handled, efficient, and air-stable reagent for the conversion of amides into thioamides. **Synlett**, v. 2011, n. 19, p. 2807-2810, 2011.

KEENEY, M. E.; OSSEO-ASARE, K.; WOODE, K. A. Transition metal hydroxyoxime complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 59, p. 141-201, 1984.

KOSTOVA, I. Platinum complexes as anticancer agents. **Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery**, v. 1, n. 1, p. 1-22, 2006.

KUKUSHKIN, V. Y.; TUDELA, D.; POMBEIRO, A. J. L. Metal-ion assisted reactions of oximes and reactivity of oxime-containing metal complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 156, p. 333-362, 1996.

LOPES, E. O.; OLIVEIRA, C. G.de; SILVA, P. B. da; EISMANN, C. E.; SUÁREZ, C. A.; MENEGÁRIO, A. A.; LEITE, C. Q. F.; DEFLON, V. M.; PAVAN, F. R. Novel zinc(II) complexes [Zn(atc-Et)₂] and [Zn(atc-Ph)₂]: *in vitro* and *in vivo* antiproliferative studies. **International Journal of Molecular Science**, v. 17, n. 5, p. 781-795, 2016.

- LÓPEZ, C.; BOSQUE, R.; SOLANS, X.; FONT-BARDÍA, M. Palladium(II) compounds containing σ [Pd-C_{sp}²(ferrocene)] bonds and ferrocenyloximes as bidentate {C N} – ligands X-ray crystal structure of [Pd{[(η^5 -C₅H₃)-C(CH₃)=N(OH)]Fe(η^5 -C₅H₅)}Cl(PPh₃)]. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 539, n. 1/2, p. 99-107, 1997.
- MALIK, M. R.; VASYLYEVA, V.; MERZ, K.; METZLER-NOLTE, N.; SALEEM, M.; ALI, S.; ISAB, A. A.; MUNAWAR, K. S.; AHMAD, S. Synthesis, crystal structures, antimicrobial properties and enzyme inhibition studies of zinc(II) complexes of thiones. **Inorganica Chimica Acta**, v. 376, n. 1, p. 207-211, 2011.
- MATESANZ, A. I.; SOUZA, P. Palladium and platinum 3, 5-diacetyl-1, 2, 4-triazol bis (thiosemicarbazones): chemistry, cytotoxic activity and structure–activity relationships. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 101, n. 10, p. 1354-1361, 2007.
- MEDICI, S.; PEANA, M.; NURCHI, V. M.; LACHOWICZ, J. I.; CRISPONI, G.; ZORODDU, M. A. Nobel metals in medicine: latest advances. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 284, p. 329-350, 2015.
- MIDO, Y.; KITAGAWA, I.; HASHIMOTO, M.; MATSUURA, H. Vibrational spectra and normal coordinate analysis of N-methylthiourea and three deuterated analogues. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 55, n. 13, p. 2623-2633, 1999.
- MOLLY, T.; VAN'T VEER, L. J. Recent advances in metastasis research. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 18, n. 1, p. 35-41, 2008.
- MONTANARI, C. A. A química medicinal na próxima década. **Química Nova**, v. 23, n. 1, p. 134-137, 2000.
- MORAES, V. W. R.; CAIRES, A. C. F.; PAREDES-GAMERO, E. J.; RODRIGUES, T. Organopalladium compound 7b targets mitochondrial thiols and induces caspase-dependent apoptosis in human myeloid leukemia cells. **Cell Death and Disease**, v. 4, n. 6, p. e658, 2013.
- MORO, A. C.; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V. de; ANANIAS, S. R.; QUILLES, M. B.; CARLOS, I. Z.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; HÖRNER, M. Antitumor and antimycobacterial activities of cyclopalladated complexes: X-ray structure of [Pd(C²,N-dmba)(Br)(tu)] (dmba = N,N-dimethylbenzylamine, tu = thiourea). **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 4611-4615, 2009.
- MORO, A. C.; CUNHA, G. A. da; SOUZA, R. F. F. de; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V. de; CARLOS, I. Z.; RESENDE, F. A.; VARANDA, E. A.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F. C²,N-dimethylbenzylamine cyclopalladated compounds: evaluation of cytotoxic, mutagenic and antitubercular activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, n. 7, p. 2879-2888, 2015.
- MOSSMAN, T. J. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1/2, p. 55-63, 1983.

MUKHERJEE, S. **O imperador de todos os males**: uma biografia do câncer. São Paulo: Companhia das Letras, 2012. 640 p.

NADEEM, S.; RAUF, M. K.; AHMAD, S.; EDIHARA, M.; TIRMIZI, S. A.; BASHIR, S. A.; BADSHAH, A. Synthesis and characterization of palladium (II) complexes of thioureas. X-ray structures of $[Pd(N,N'\text{-dimethylthiourea})_4]Cl_2 \cdot 2H_2O$ and $[Pd(\text{tetramethylthiourea})_4]Cl_2$. **Transition Metal Chemistry**, v. 34, n. 2, p. 197-202, 2009.

NADEEM, S.; BOLTE, M.; AHMAD, S.; FAZEELAT, T.; TIRMIZI, S. A.; RAUF, M. K.; SATTAR, S. A.; SIDDIQ, S.; HAMEED, A.; HAIDER, S. Z. Synthesis, crystal structures and, antibacterial and antiproliferative activities *in vitro* of palladium(II) complexes of triphenylphosphine and thioamides. **Inorganica Chimica Acta**, v. 363, n. 13, p. 3262-3269, 2010.

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

NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Complexos de platina(II) na terapia do câncer. **Revista virtual de Química**, v. 3, n. 3, p. 196-209, 2011.

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.

NOBILI, S.; MINI, E.; LANDINI, I.; GABBIANI, C.; CASINI, A.; MESSORI, L. Gold compounds as anticancer agents: chemistry, cellular pharmacology and preclinical studies. **Medicinal Research Reviews**, v. 30, n. 3, p. 550-580, 2010.

O'BRIEN, J.; WILSON, I.; ORTON, T.; POGNAN, F. Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity. **European Journal of Biochemistry**, v. 267, n. 17, p. 5421-5426, 2000.

OLIVEIRA, C. G.; MAIA, P. I. S.; MIYATA, M.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; ALMEIDA, E. T. de; DEFLON, V. M. Cobalt(III) complexes with thiosemicarbazones as potential anti-mycobacterium tuberculosis agents. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 10, p. 1848-1856, 2014.

OLIVEIRA, P. A.; COLAÇO, A.; CHAVES, R.; GUEDES-PINTO, H.; DE-LA-CRUZ, P. L. F.; LOPES, C. Chemical carcinogenesis. **Anais da Academia Brasileira de Ciência**, v. 79, n. 4, p. 593-616, 2007.

OTT, I. On the medicinal chemistry of gold complexes as anticancer drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 53, n. 11/12, p. 1670-1681, 2009.

PANATO, E.; WAGNER JUNIOR, A.; COTTA, R. M. M.; PELUZIO, M. C. G.; TINÔCO, A. L. A.; BRUCKNER, C. H. Promoção da saúde: a importância das frutas e hortaliças e seu papel no câncer. **O Mundo da Saúde**, v. 31, n. 3, p. 284-393, 2007.

PANICKER, C. Y.; VARGHESE, H. T.; GEORGE, A.; THOMAS, P. K. V. FT-IR, FT-Raman and ab-initio studies of 1,3-diphenyl thiourea. **European Journal of Chemistry**, v. 1, n. 3, p. 173-178, 2010.

PARK, C. C.; BISSELL, M. J.; BARCELLOS-HOFF, M. H. The influence of the microenvironment on the malignant phenotype. **Molecular Medicine Today**, v. 6, n. 8, p. 324-329, 2000.

PASETTO, L. M.; D'ANDREA, M. R.; BRANDES, A. A.; ROSSI, E.; MONFARDINI, S. The development of platinum compounds and their possible combination. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 60, n. 1, p. 59-75, 2006.

QUIROGA, A. G.; PERÉZ, J. M.; MONTERO, E. L.; MASAQUER, J. R.; ALONSO, C.; NAVARRO-RANNINGER, C. Palladated and platinated complexes derived from phenylacetaldehyde thiosemicarbazone with cytotoxic activity in cis-DDP resistant tumor cells. Formation of DNA interstrand cross-links by these complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 70, n. 2, p. 117-123, 1998.

RAPPOPORT, Z.; LIEBMAN, J. F. **The chemistry of hydroxylamines, oximes and hydroxamic acids**. Chichester: John Wiley & Sons, 2009. 1078 p.

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.

ROCHA, F. V.; BARRA, C. V.; GARRIDO, S. S.; MANENTE, F. A.; CARLOS, I. Z.; ELLENA, J.; FUENTES, A. S. C.; GAUTIER, A.; MOREL, L.; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V. de. Cationic Pd(II) complexes acting as topoisomerase II inhibitors: synthesis, characterization, DNA interaction and cytotoxicity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 159, p. 165-168, 2016.

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, p. 498-504, 2003.

RUIZ, J.; CUTILLAS, N.; VICENTE, C.; VILLA, M. D.; LÓPEZ, G.; LORENZO, J.; AVILÉS, F. X.; MORENO, V.; BAUTISTA, D. New palladium (II) and platinum (II) complexes with the model nucleobase 1-methylcytosine: antitumor activity and interactions with DNA. **Inorganic Chemistry**, v. 44, n. 21, p. 7365-7376, 2005.

RYABOV, A. D.; KAZANKOV, G. M.; YATSIMIRSKY, A. K.; KUZ'MINA, L. G.; BURTSEVA, O. Y.; DVORTSOVA, N. V.; POLYAKOV, V. A. Synthesis by ligand exchange, structural characterization, and aqueous chemistry of ortho-palladated oximes. **Inorganic Chemistry**, n. 31, p. 3083-3090, 1992.

SCHWIETERT, C. W.; McCUE, J. P. Coordination compounds in medicinal chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 184, n. 1, p. 67-89, 1999.

- SELVAKUMAR, K.; VANCHEESAN, S.; VARGHESE, B. Synthesis and characterization of cyclopalladated complexes of oxime by ligand-exchange method. **Polyhedron**, v. 16, n. 13, p. 2257-2262, 1997.
- SGARBI, F. C.; CARMO, E. D.; ROSA, L. E. B. Radiação ultravioleta e carcinogênese. **Revista de Ciências Médicas**, v. 14, n. 4/6, p. 245-250, 2007.
- SHELDRICK, G. M. **Shelxs-97**: program for the solution of crystal structures. PC version. Göttingen: University of Göttingen, 1997.
- SHELDRICK, G. M.; **Shelxl-97**: program for the refinement of crystal structures. PC version. Göttingen: University of Göttingen, 1997.
- SILVA, C.da; RIBEIRO, L. B.; FURUNO, C. C.; CUNHA, G. A. da; SOUZA, R. F. F. de; GODOY NETTO, A. V. de; MAURO, A. E.; FREM, R. C. G.; FERNANDES, J. A.; PAZ, F. A. A.; MARINO, L. B.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F. Pyrazolyl Pd(II) complexes containing triphenylphosphine: synthesis and antimycobacterial activity. **Polyhedron**, v. 100, p.10-16, 2015.
- SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. **Spectrometric identification of organic compounds**. 7th ed. New York: John Wiley & Sons, 2005. 512 p.
- SOBRAL, L. M.; SOUSA, L. O.; COLETTA, R. D.; CABRAL, H.; GREENE, L. J.; TAJARA, E. H.; GUTKIND, J. S.; CURTI, C.; LEOPOLDINO, A. M. Stable SET knockdown in head and neck squamous cell carcinoma promotes cell invasion and the mesenchymal-like phenotype *in vitro*, as well as necrosis, cisplatin sensitivity and lymphnode metastasis in xenograft tumor models. **Molecular Cancer**, v. 13, n. 1, p. 32-44, 2014.
- SOCRATES, G. **Infrared characteristic group frequencies**: tables and charts. 2nd ed. London: John Wiley & Sons, 1997. 366 p.
- SUZUKI, I. Infrared Spectra and Normal Vibrations of thioacetamides II. Thioacetamide. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 35, n. 9, p. 1449-1456, 1962.
- TLSTY, T. D.; HEIN, P. W. Know thy neighbor: stromal cells can contribute oncogenic signals. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 11, n. 1, p. 54-59, 2001.
- VAN RIJT, S. H.; SADLER, P. J. Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 23/24, p. 1089-1097, 2009.
- VILELA-RIBEIRO, E. B.; BENITE, A. M. C.; SOARES, M. H. F. B. Uma revisão conceitual de metais como suporte para seu ensino. **Revista Ibero-Americana de Educação**, v. 55, p. 1-10, 2011.
- WANG, X.; GUO, Z. The role of sulfur in platinum anticancer chemotherapy. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 1, p. 19-34, 2007.

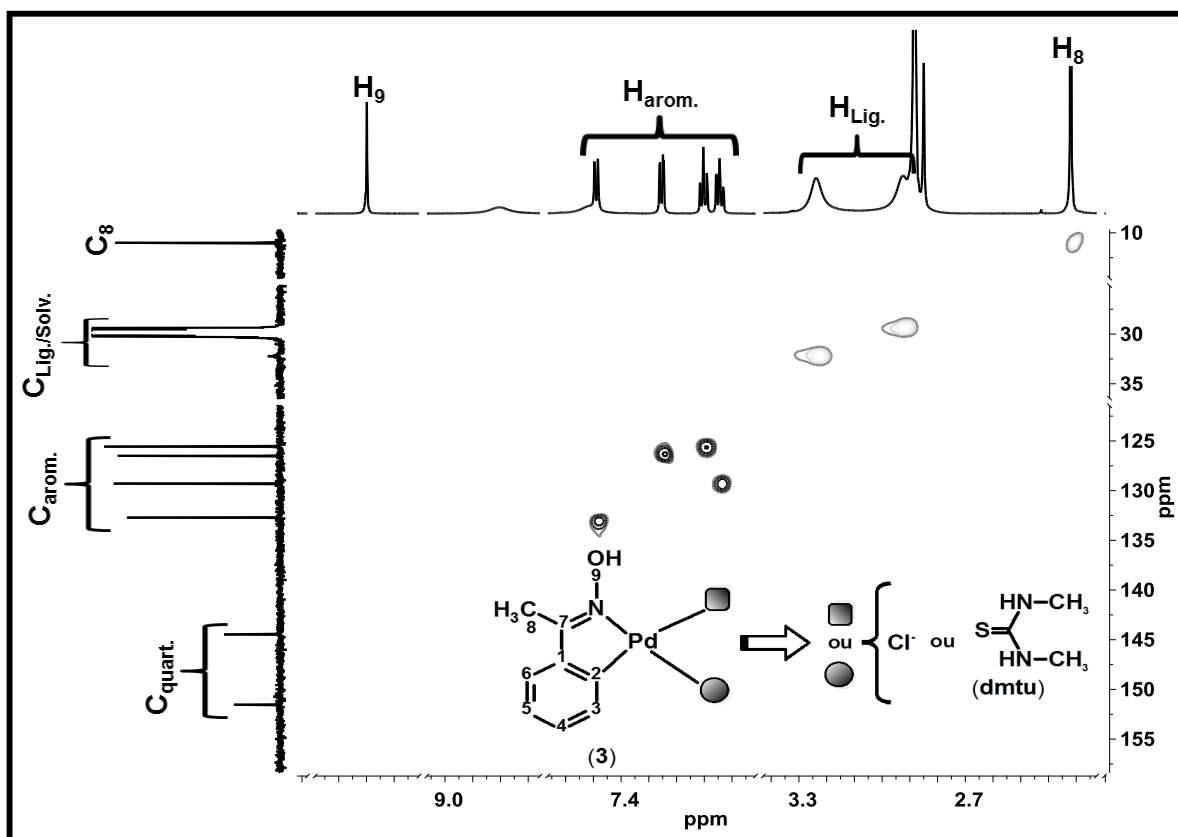
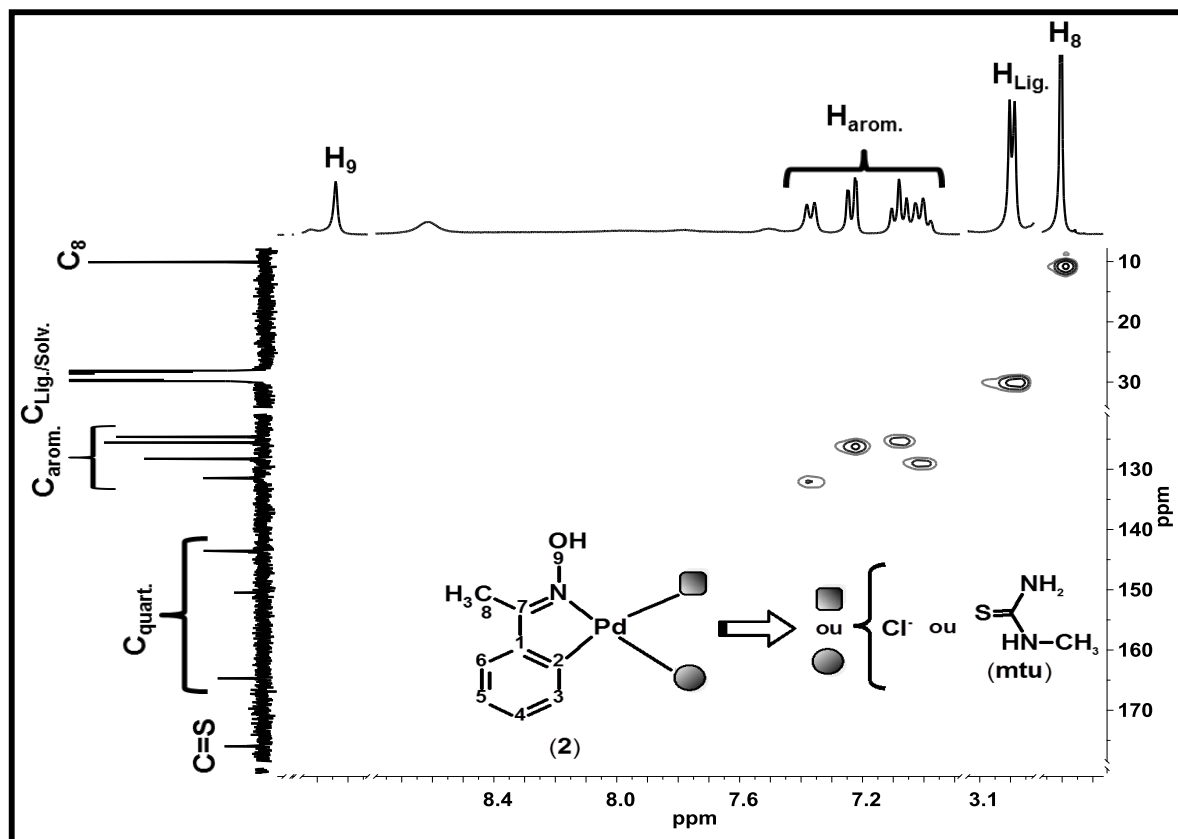
ZHANG, C. X.; LIPPARD, S. J. New metal complexes as potential therapeutics. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 7, n. 4, p. 481-489, 2003.

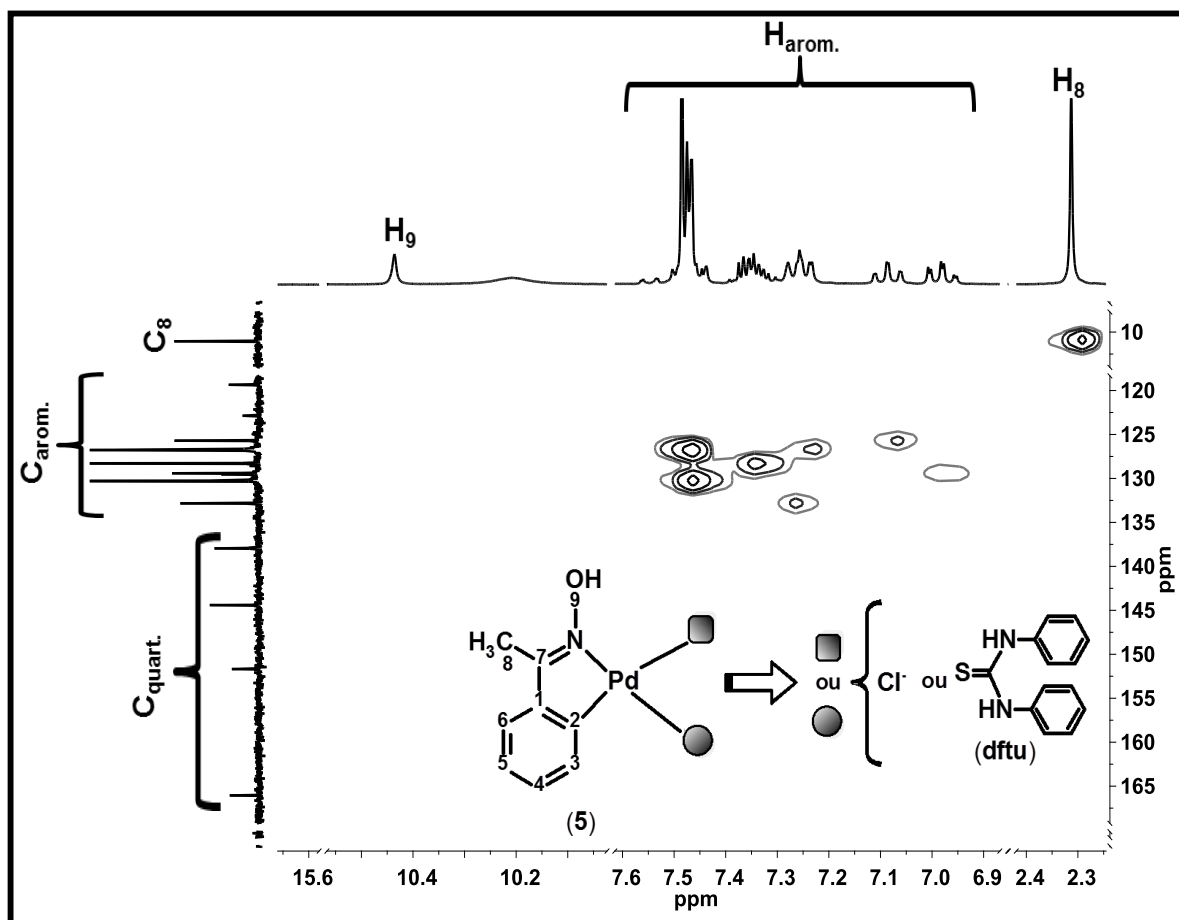
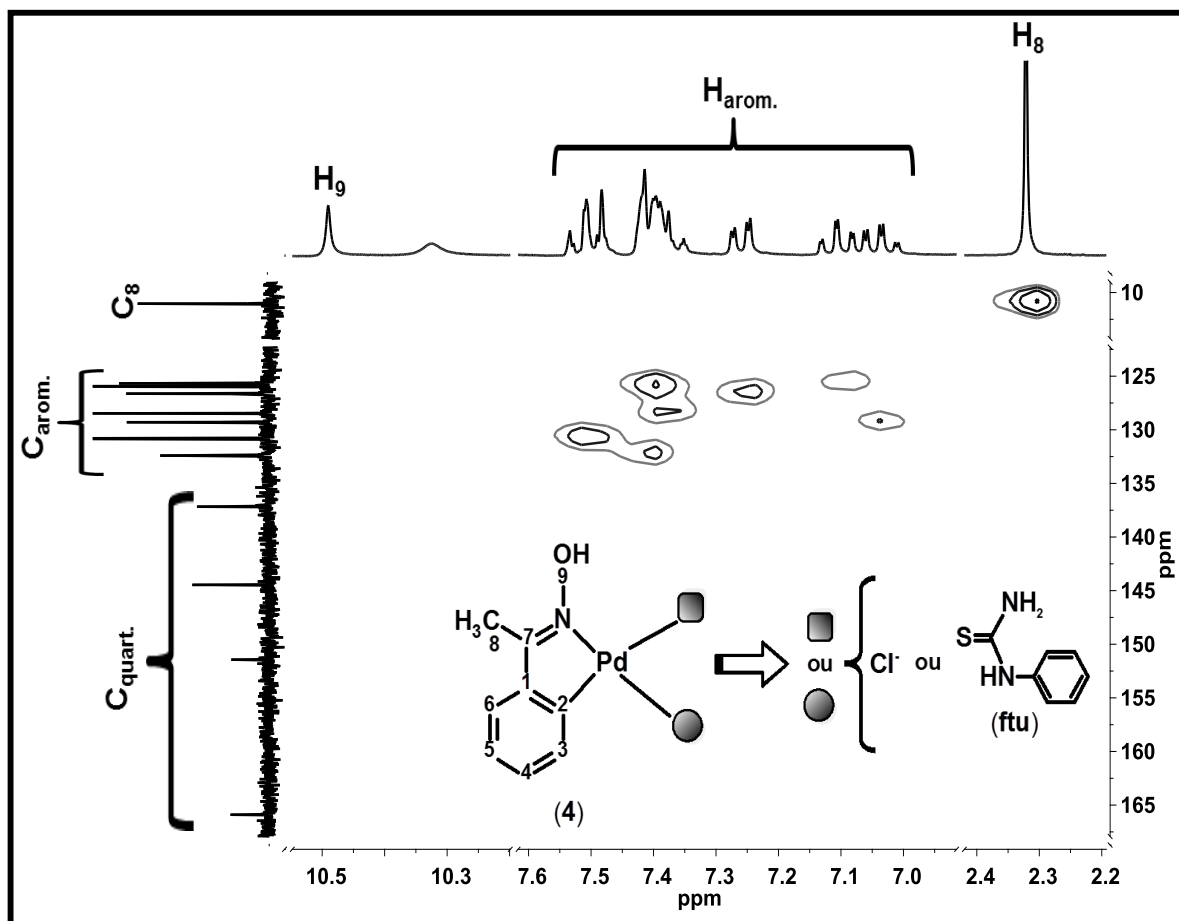
ZHANG, J.; ZHANG, F.; LI, H.; LIU, C.; XIA, J.; MA, L.; CHU, W.; ZHANG, Z.; CHEN, C.; LI, S.; WANG, S. Recent progress and future potential for metal complexes as anticancer drugs targeting G-quadruplex DNA. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 18, p. 2957-2975, 2012.

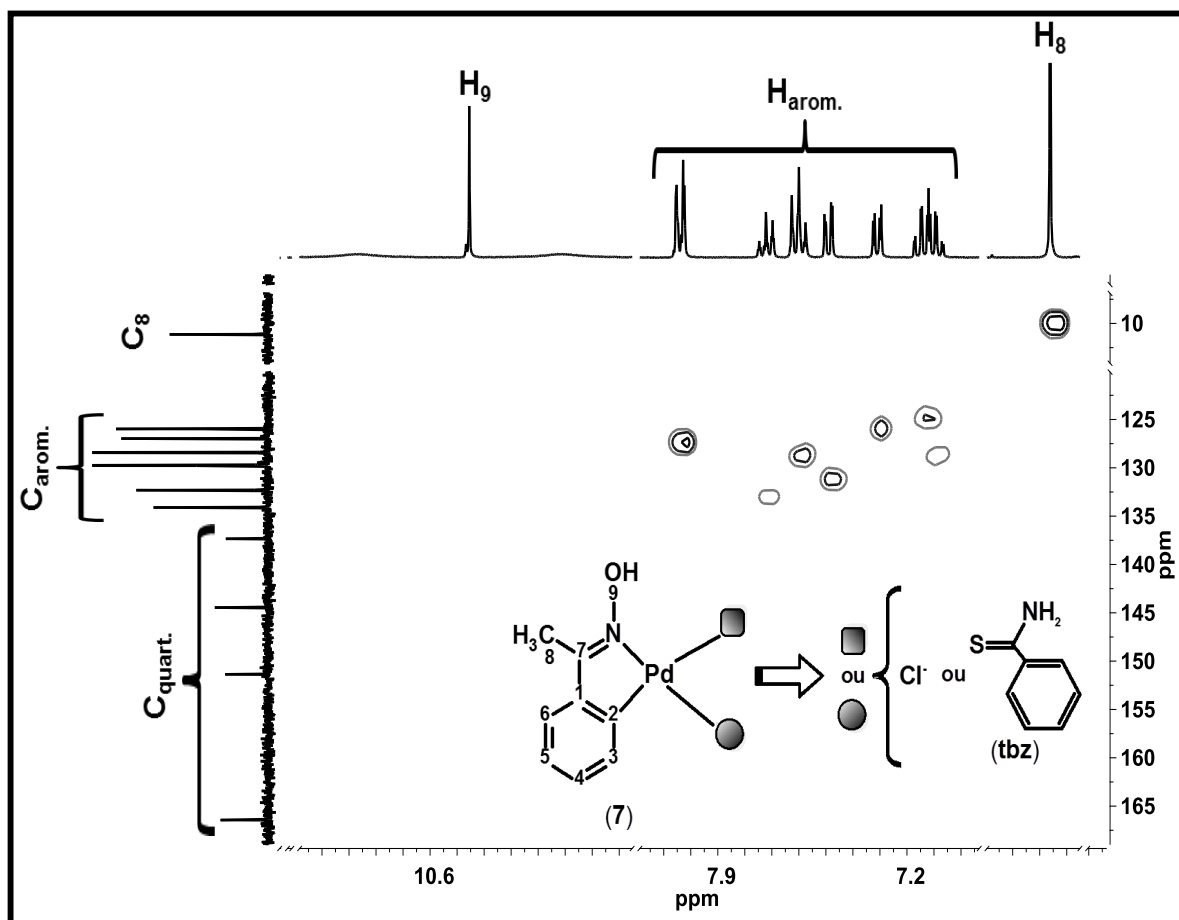
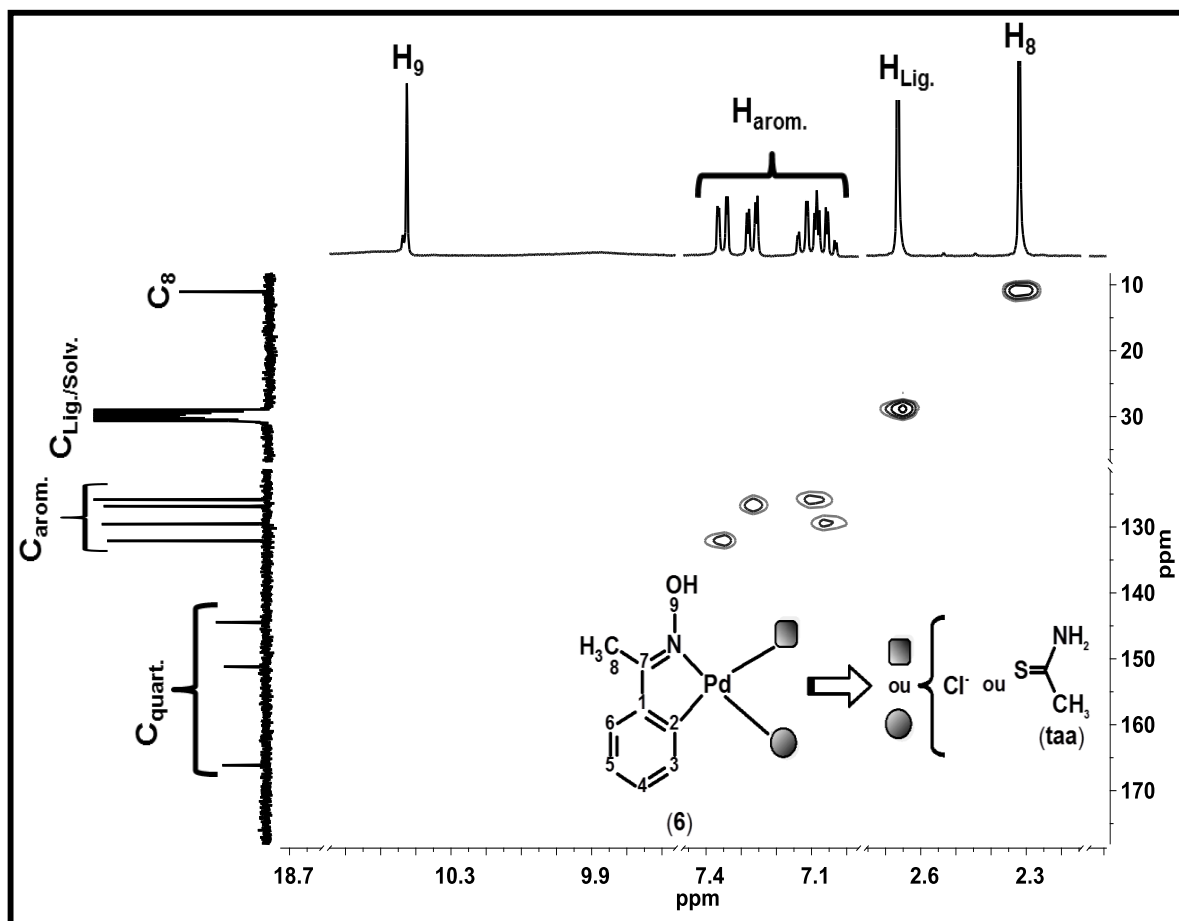
APÊNDICES



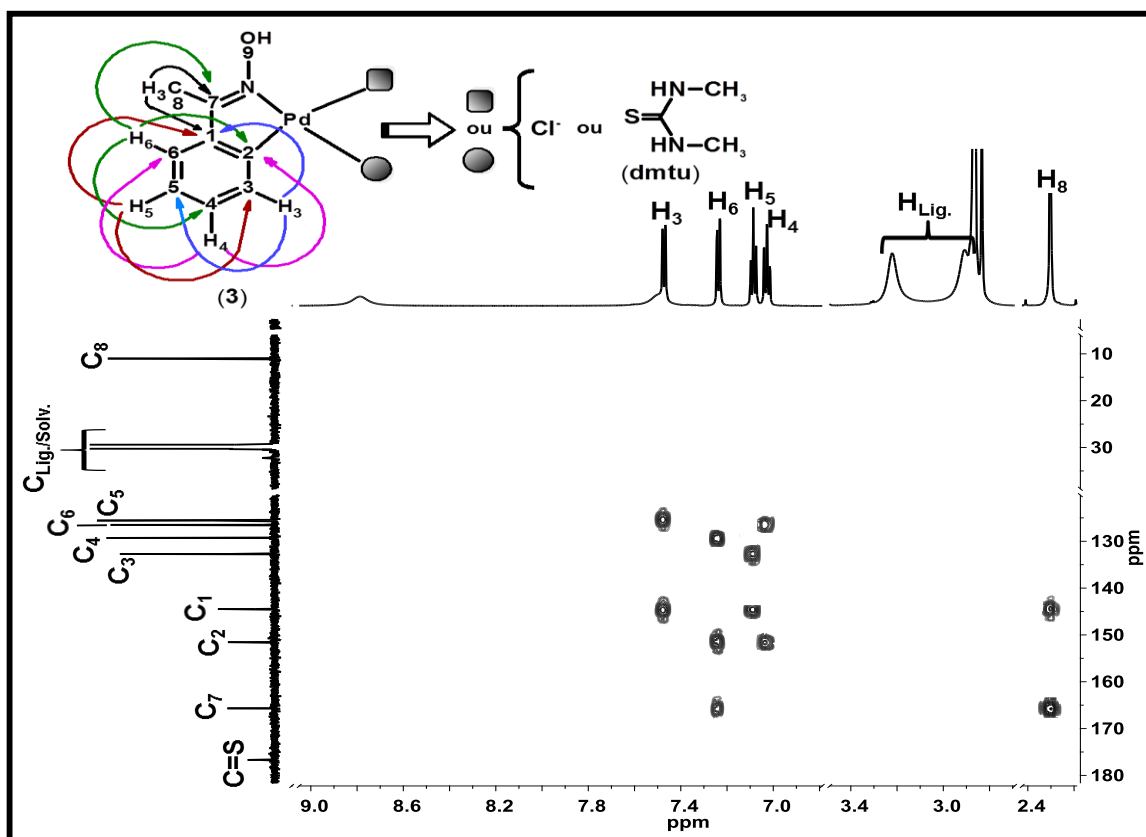
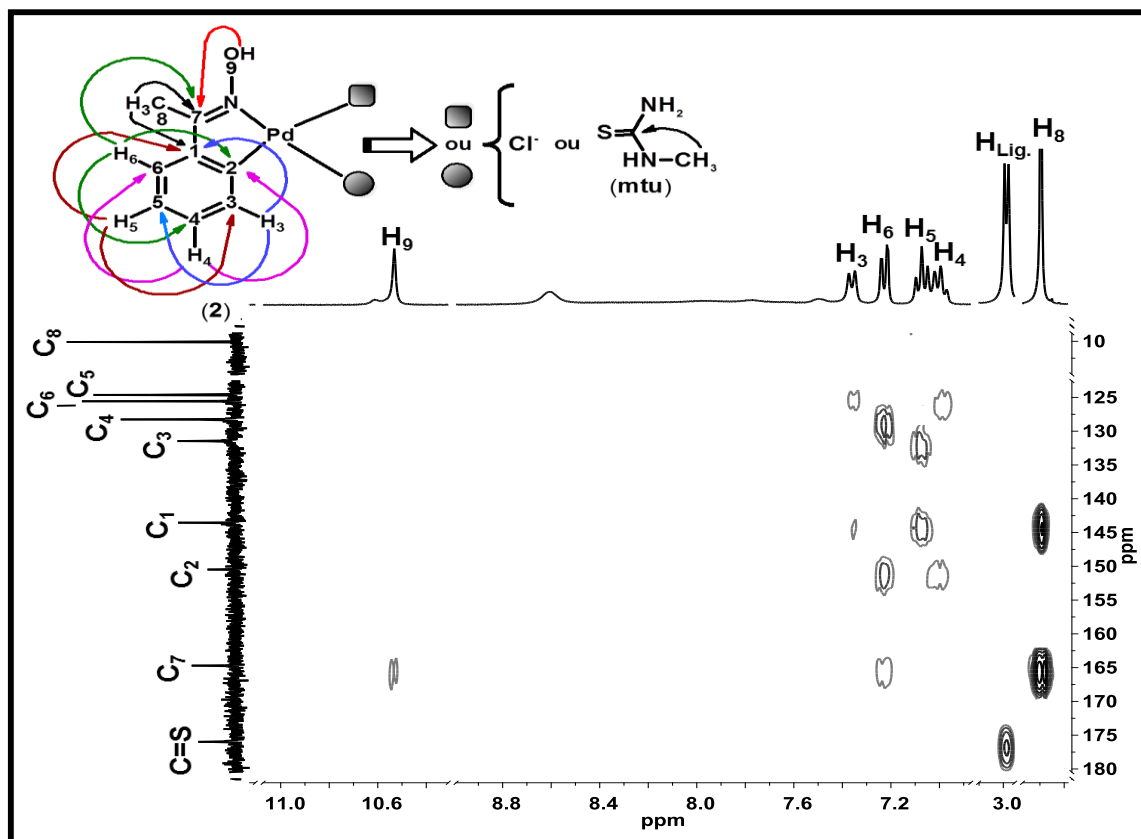
APÊNDICE A - Mapas de contorno HSQC para os complexos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{L})]$, em que L = *N*-metiltiouréia (2); *N,N'*-dimetiltiouréia (3); *N*-feniltiouréia (4); *N,N'*-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7), respectivamente.

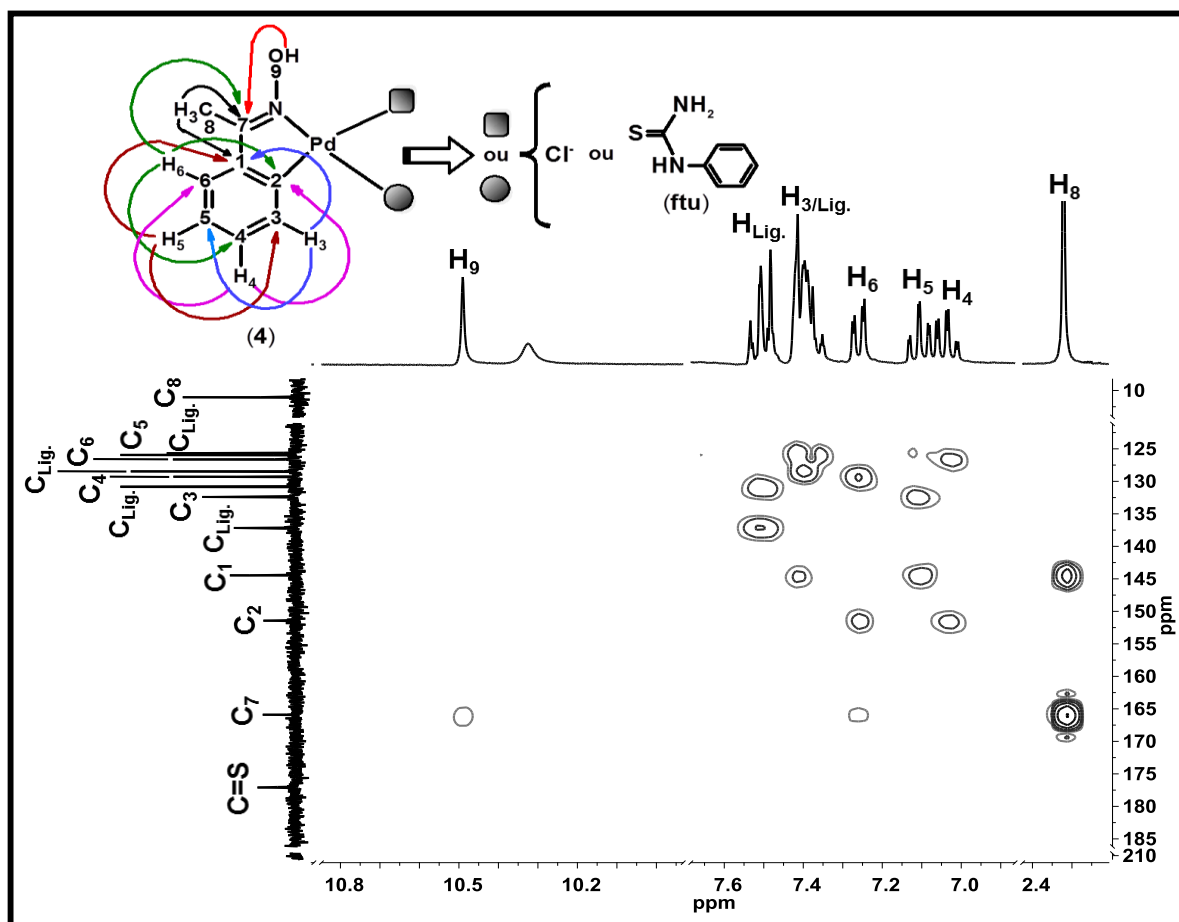
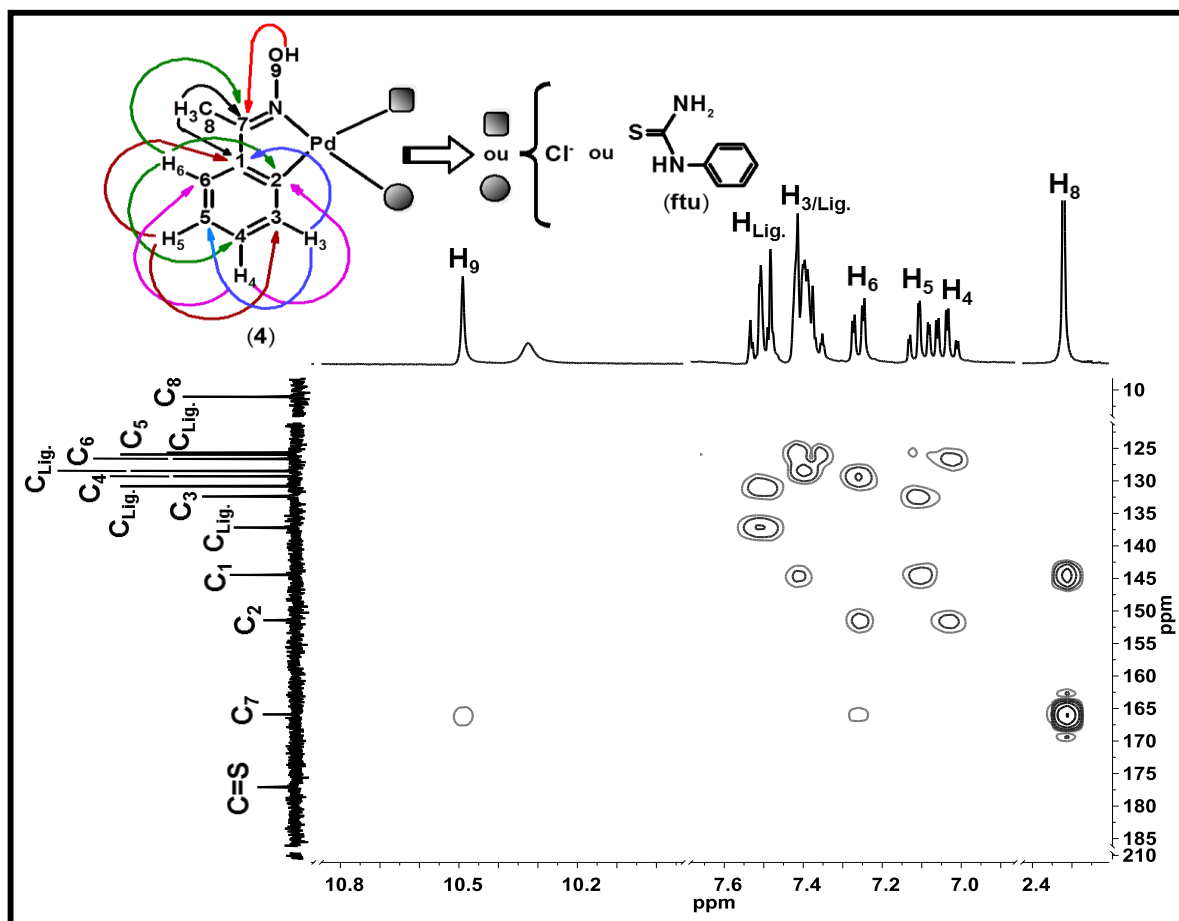


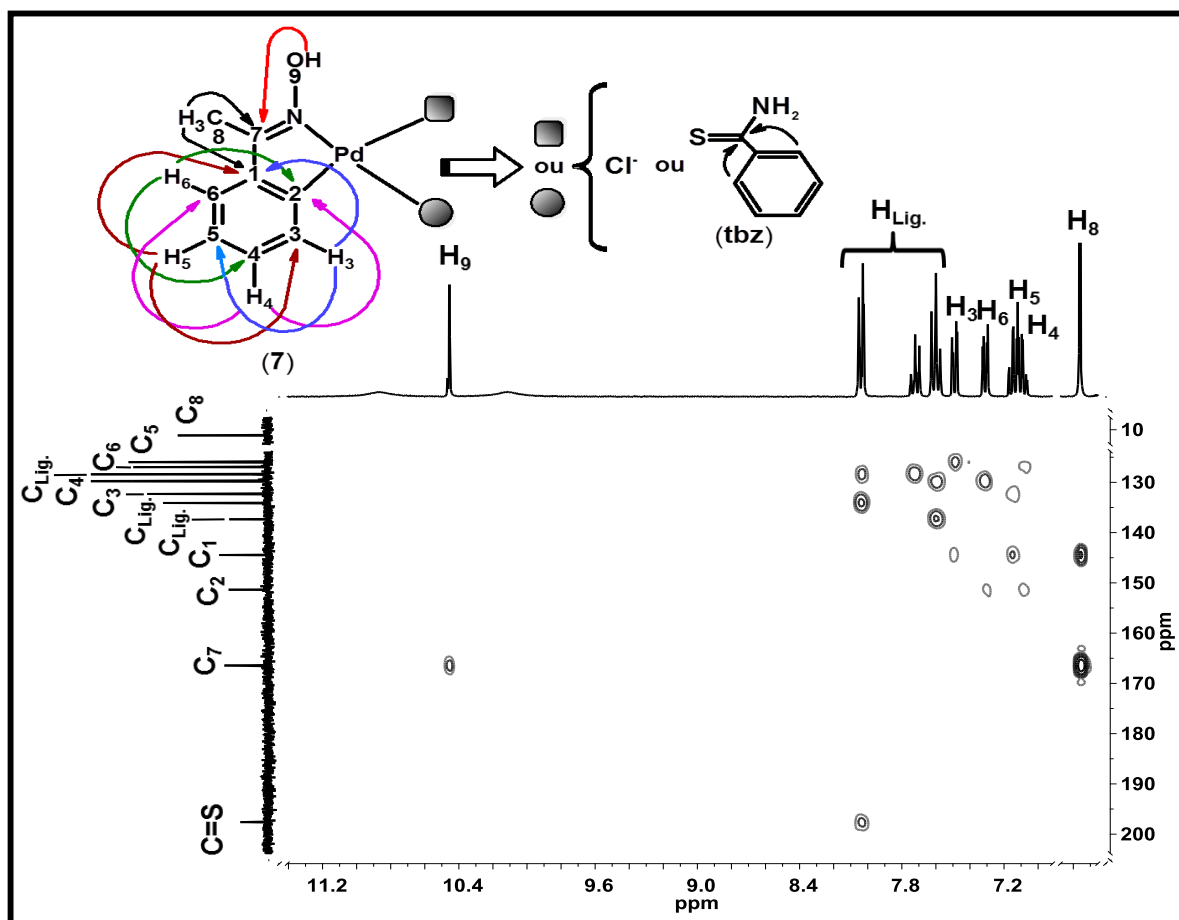
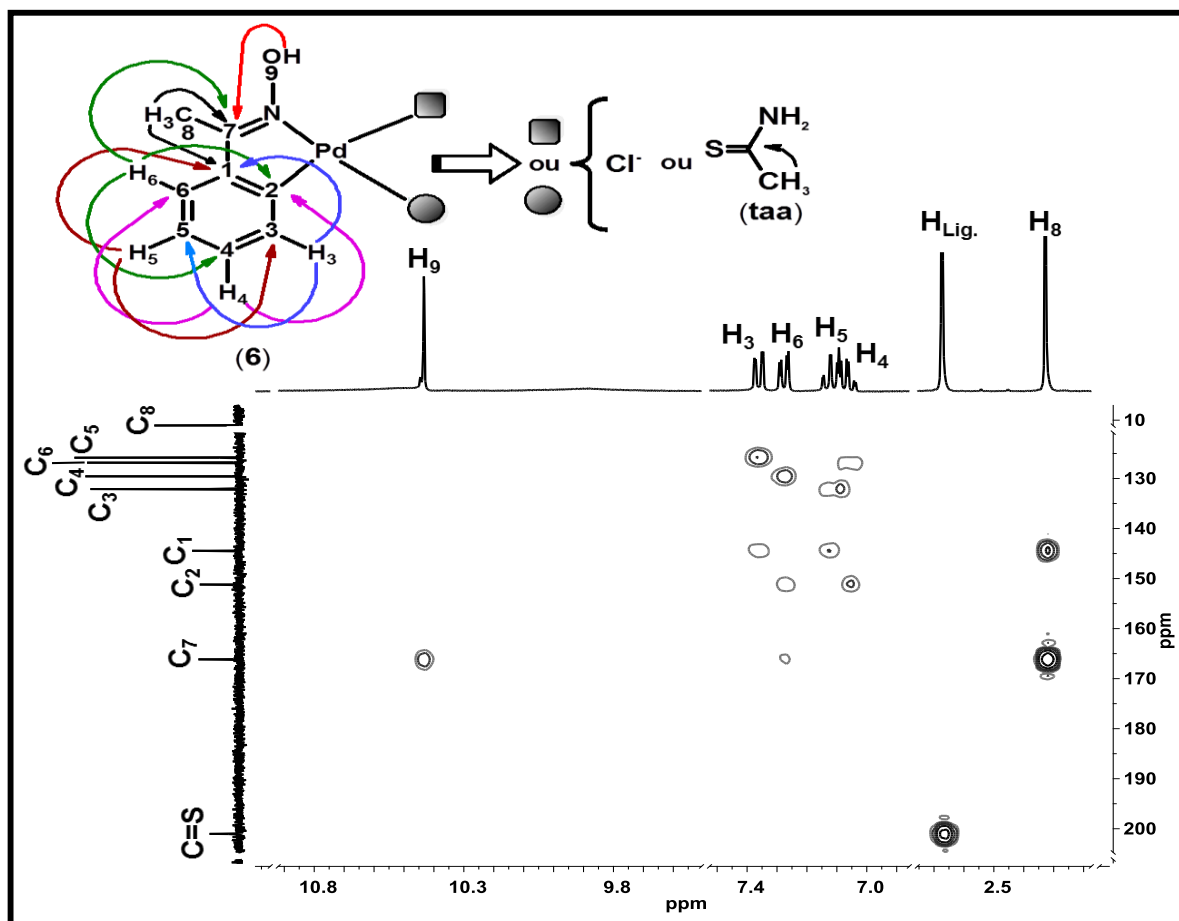




APÊNDICE B - Mapas de contorno HMBC para os complexos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{L})]$, em que L = *N*-metiltiouréia (2); *N,N'*-dimetiltiouréia (3); *N*-feniltiouréia (4); *N,N'*-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7), respectivamente.







APÊNDICE C - Tabelas resumindo os dados obtidos por RMN para os complexos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, em que L = *N*-metiltiouréia (**2**); *N,N'*-dimetiltiouréia (**3**); *N*-feniltiouréia (**4**); *N,N'*-difeniltiouréia (**5**); tioacetamida (**6**) e tiobenzamida (**7**), respectivamente.

		$\delta^1\text{H}$; Multiplicidade; $\int [\text{H}]$; J Hz	$\delta (^{13}\text{C})$
Composto (2) ^1H e ^{13}C	1	– // –	144,44
	2	– // –	151,38
	3	7,37; d; [1H]; $J_{34} \cong 7,4$ Hz	132,35
	4	7,00; t; [1H]; $J_{43} \cong J_{45} \cong 7,4$ Hz	129,16
	5	7,08; t; [1H]; $J_{54} \cong J_{56} \cong 7,4$ Hz	125,52
	6	7,24; dd; [1H]; $J_{65} \cong 7,4$ Hz e $J_{64} \cong 1,3$ Hz	126,47
	7	– // –	165,60
	8	2,30; s; [3H]	10,99
	9	10,53; s; [1H]	– // –
	C=S	– // –	176,88
	Ligante	2,99; d; [3H] $^3J \cong 4,9$ Hz	enc.

		$\delta^1\text{H}$; Multiplicidade; $\int [\text{H}]$; J Hz	$\delta (^{13}\text{C})$
Composto (3) ^1H e ^{13}C	1	– // –	144,47
	2	– // –	151,54
	3	7,47; dd; [1H]; $J_{34} \cong 7,6$ Hz e $J_{35} \cong 1,0$ Hz	132,72
	4	7,03; td; [1H]; $J_{43} \cong 7,6$ Hz; $J_{45} \cong 7,4$ Hz e $J_{46} \cong 1,6$ Hz	129,29
	5	7,08; td; [1H]; $J_{54} \cong J_{56} \cong 7,4$ Hz e $J_{53} \cong 1,0$ Hz	125,57
	6	7,24; dd; [1H]; $J_{65} \cong 7,4$ Hz e $J_{64} \cong 1,6$ Hz	126,50
	7	– // –	165,68
	8	2,30; s; [3H]	11,01
	9	10,58; s; [1H]	– // –
	C=S	– // –	176,69
	Ligante	3,22 s [3H]; 2,91 s [3H]	32,23; enc.

Multiplicidade: d = duplete; dd = duplo duplete; s = singlete; t = tripleto; td = tripleto do duplete.
enc.= sinal encoberto.

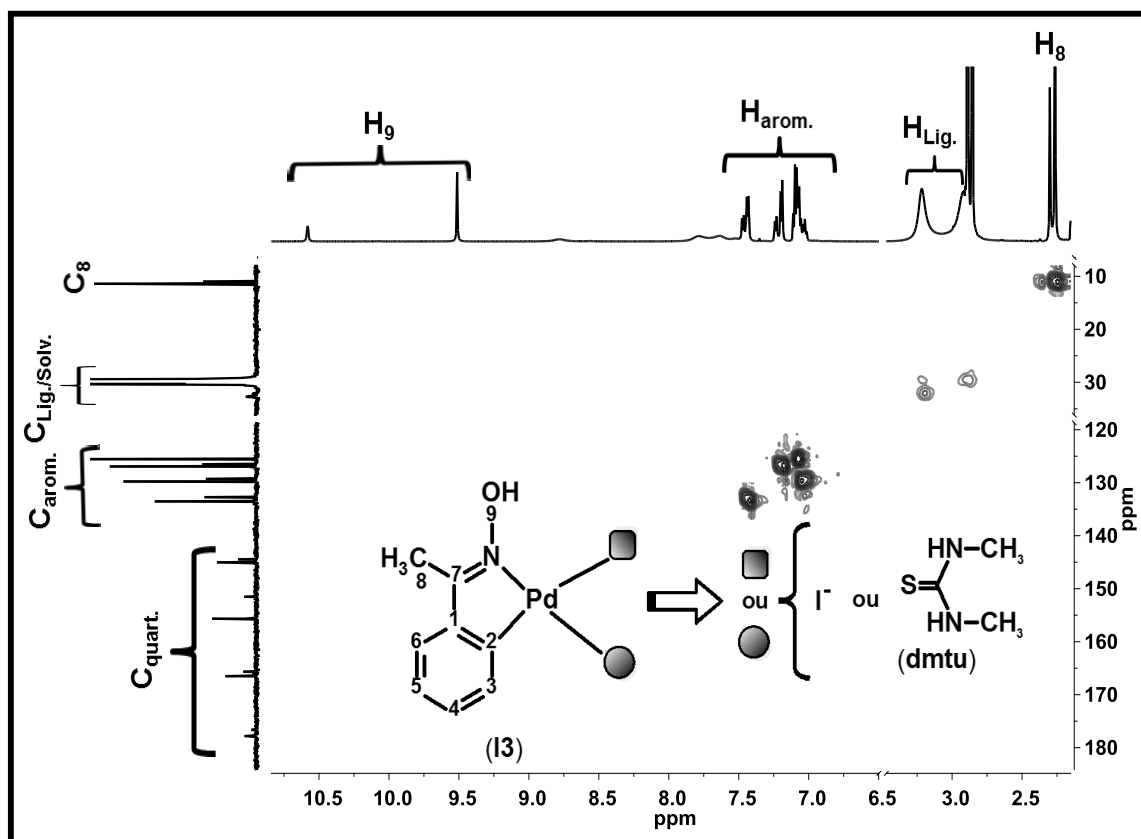
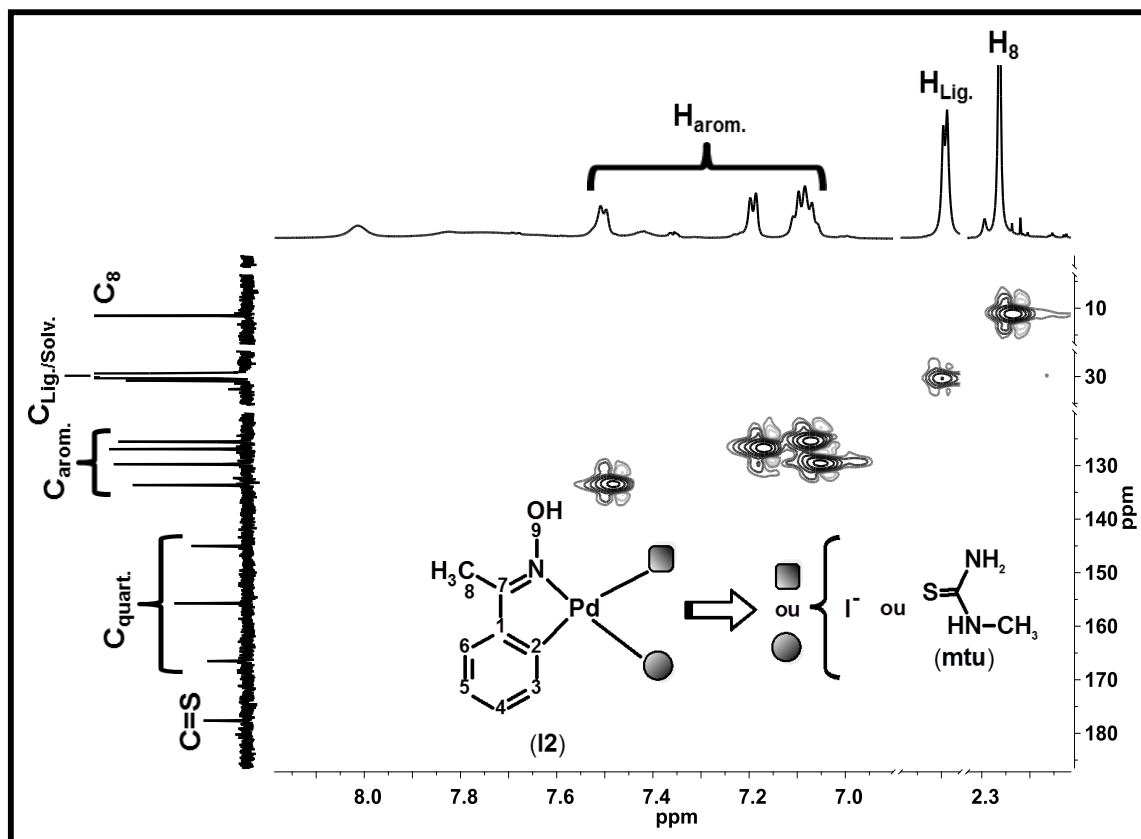
			$\delta^1\text{H}$; Multiplicidade; $\int [\text{H}]$; J Hz	δ (^{13}C)
Composto (4) ^1H e ^{13}C	1		– // –	144,46
	2		– // –	151,44
	3		7,38; m; [4H]	132,41
	4		7,02; td; [1H]; $J_{45} \cong J_{43} \cong 7,4$ Hz e $J_{46} \cong 1,7$ Hz	129,29
	5		7,10; td; [1H]; $J_{54} \cong J_{56} \cong 7,4$ Hz e $J_{53} \cong 1,3$ Hz	125,94
	6		7,24; dd; [1H]; $J_{65} \cong 7,4$ Hz e $J_{64} \cong 1,7$ Hz	126,63
	7		– // –	165,90
	8		2,31; s; [3H]	11,04
	9		10,48; s; [1H]	– // –
	C=S		– // –	177,09
	Ligante		7,50; m; [2H] / 7,38; m; [4H]	130,84 / 125,67

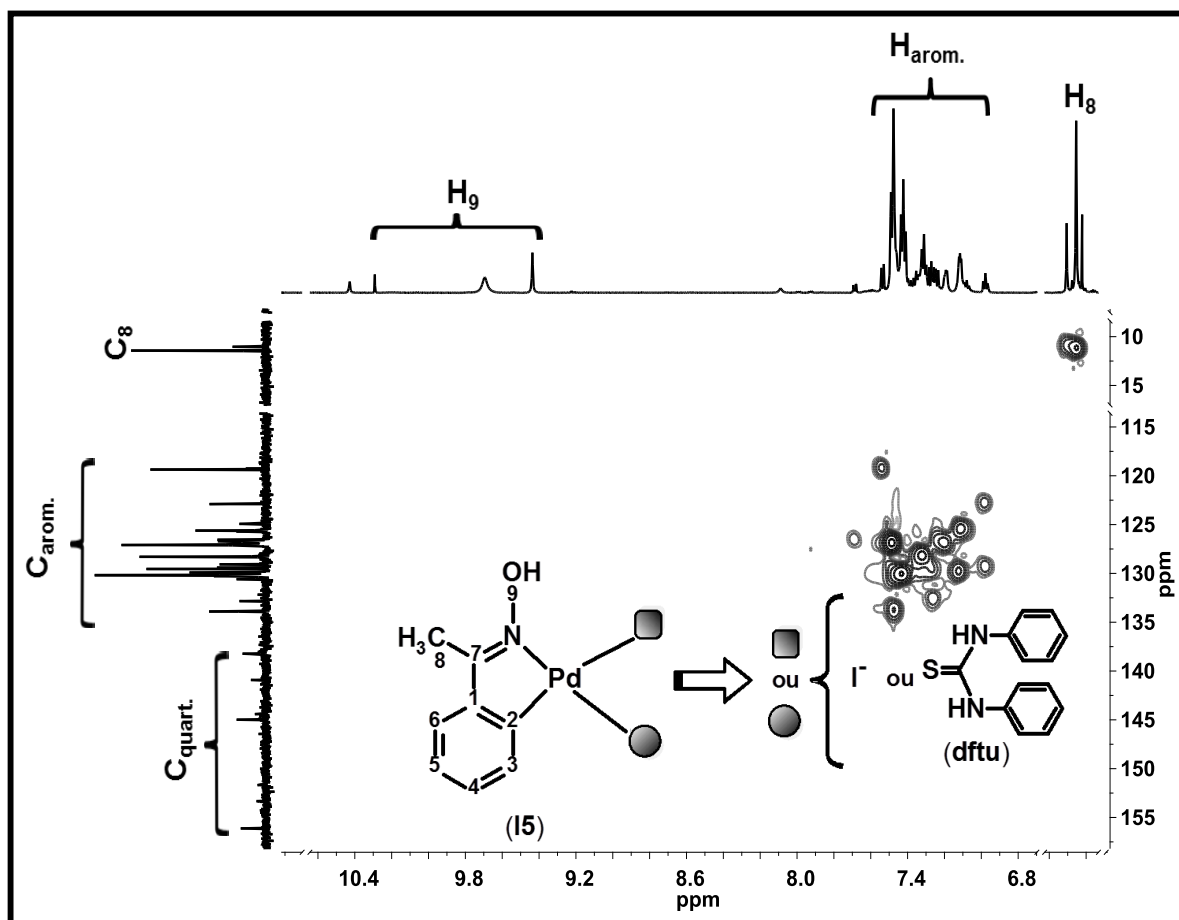
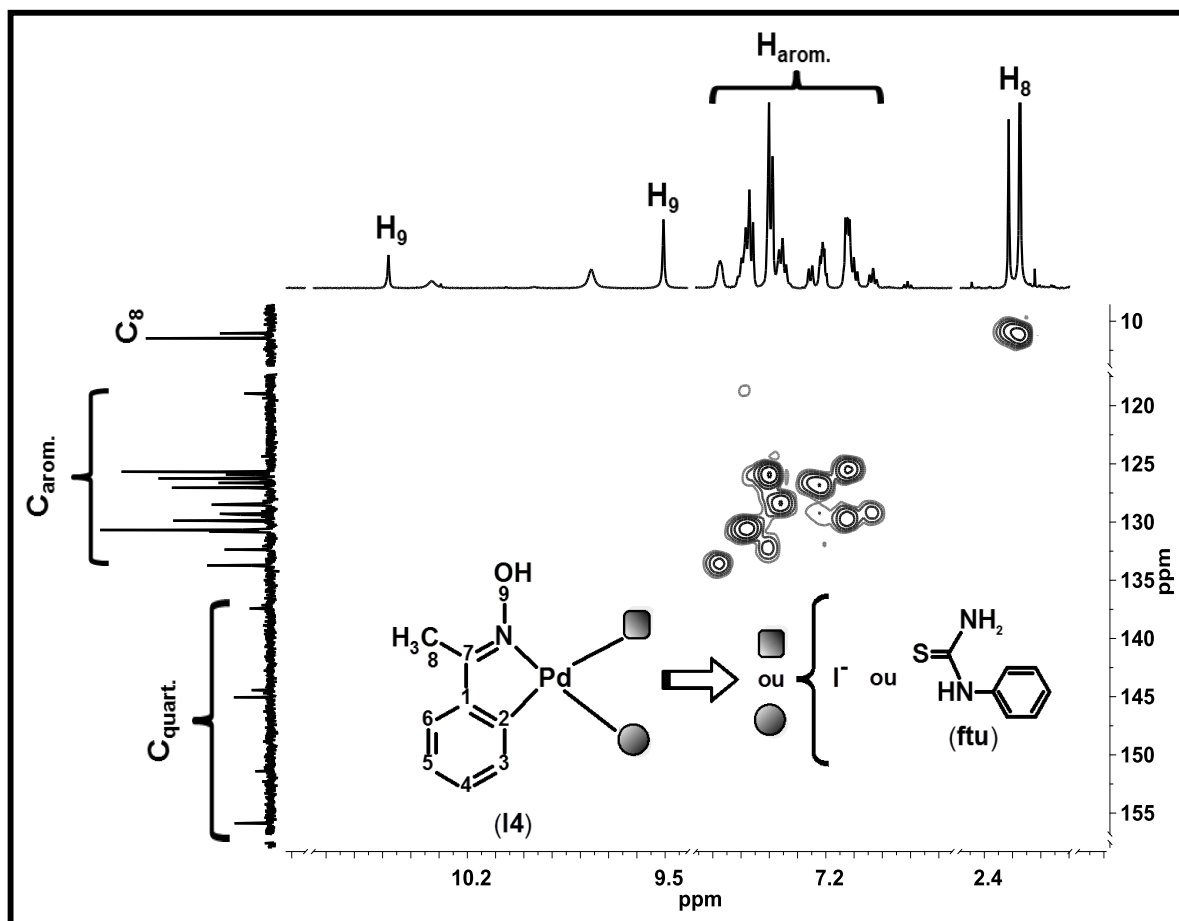
			$\delta^1\text{H}$; Multiplicidade; $\int [\text{H}]$; J Hz	δ (^{13}C)
Composto (5) ^1H e ^{13}C	1		– // –	144,40
	2		– // –	151,68
	3		7,35 m; [2H];	132,83
	4		6,97; td; [1H]; $J_{45} \cong J_{43} \cong 7,4$ Hz e $J_{46} \cong 1,6$ Hz	129,41
	5		7,08; td; [1H]; $J_{54} \cong J_{56} \cong 7,4$ Hz e $J_{53} \cong 1,0$ Hz	125,71
	6		7,25; m; [2H];	126,77
	7		– // –	166,05
	8		2,30; s; [3H]	11,04
	9		10,43; s; [1H]	– // –
	C=S		– // –	176,56
	Ligante		7,47; m; [8H] / 7,35; m; [2H] / 7,25; m; [2H]	137,96 / 130,29 / 128,29 / 122,87 / 119,35

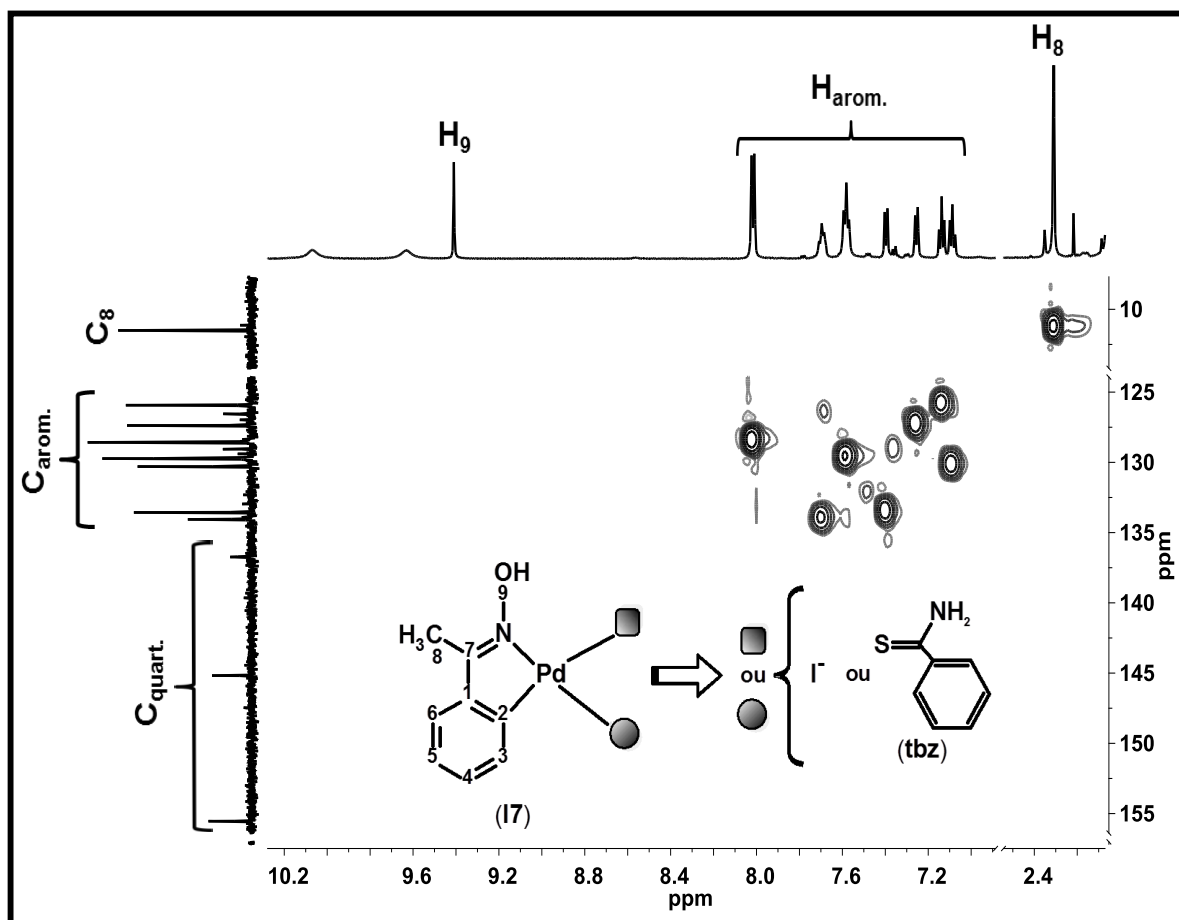
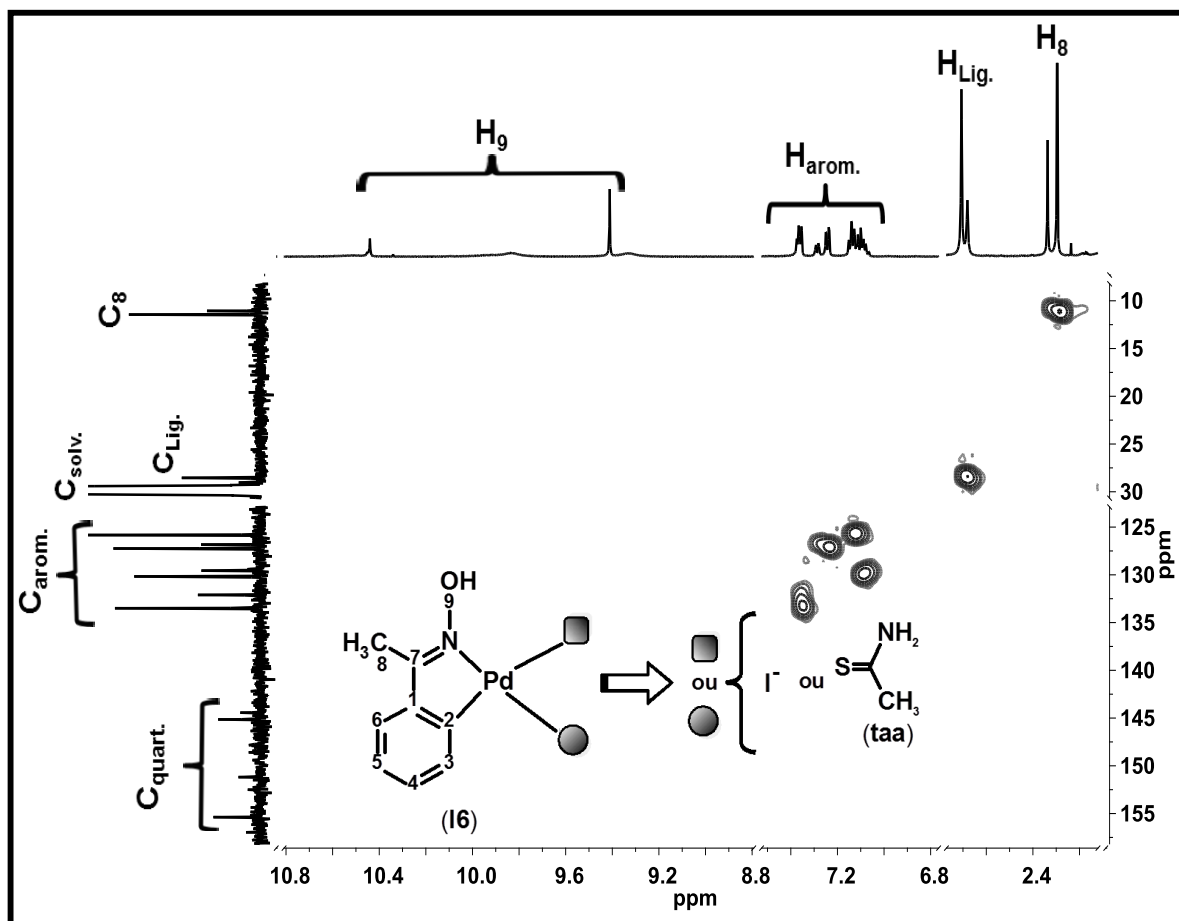
		$\delta^1\text{H}$; Multiplicidade; J [Hz]; J Hz	δ (^{13}C)
Composto (6) ^1H e ^{13}C	1	– // –	144,44
	2	– // –	151,19
	3	7,35; dd; [1H]; $J_{34} \cong 7,3$ Hz e $J_{35} \cong 1,3$ Hz	132,11
	4	7,06; td; [1H]; $J_{43} \cong J_{45} \cong 7,3$ Hz e $J_{46} \cong 1,8$ Hz	129,56
	5	7,11; td; [1H]; $J_{54} \cong J_{56} \cong 7,3$ Hz e $J_{53} \cong 1,3$ Hz	125,84
	6	7,25; dd; [1H]; $J_{65} \cong 7,3$ Hz e $J_{64} \cong 1,8$ Hz	126,84
	7	– // –	166,15
	8	2,32; s; [3H]	11,06
	9	10,43; s; [1H]	– // –
	C=S	– // –	201,03
	Ligante	2,67; s; [3H]	enc.

		$\delta^1\text{H}$; Multiplicidade; J [Hz]; J Hz	δ (^{13}C)
Composto (7) ^1H e ^{13}C	1	– // –	144,46
	2	– // –	151,36
	3	7,47; dd; [1H]; $J_{34} \cong 7,3$ Hz e $J_{35} \cong 1,4$ Hz	132,31
	4	7,11; td; [1H]; $J_{43} \cong J_{45} \cong 7,3$ Hz e $J_{46} \cong 1,8$ Hz	129,71
	5	7,11; td; [1H]; $J_{54} \cong J_{56} \cong 7,3$ Hz e $J_{53} \cong 1,4$ Hz	125,98
	6	7,30; dd; [1H]; $J_{65} \cong 7,3$ Hz e $J_{64} \cong 1,8$ Hz	126,97
	7	– // –	166,44
	8	2,35; s; [3H]	11,13
	9	10,45; s; [1H]	– // –
	C=S	– // –	197,61
	Ligantes	8,04; m; [2H] / 7,71; m; [1H] / 7,59; m; [2H]	137,37 / 134,11 / 120,77

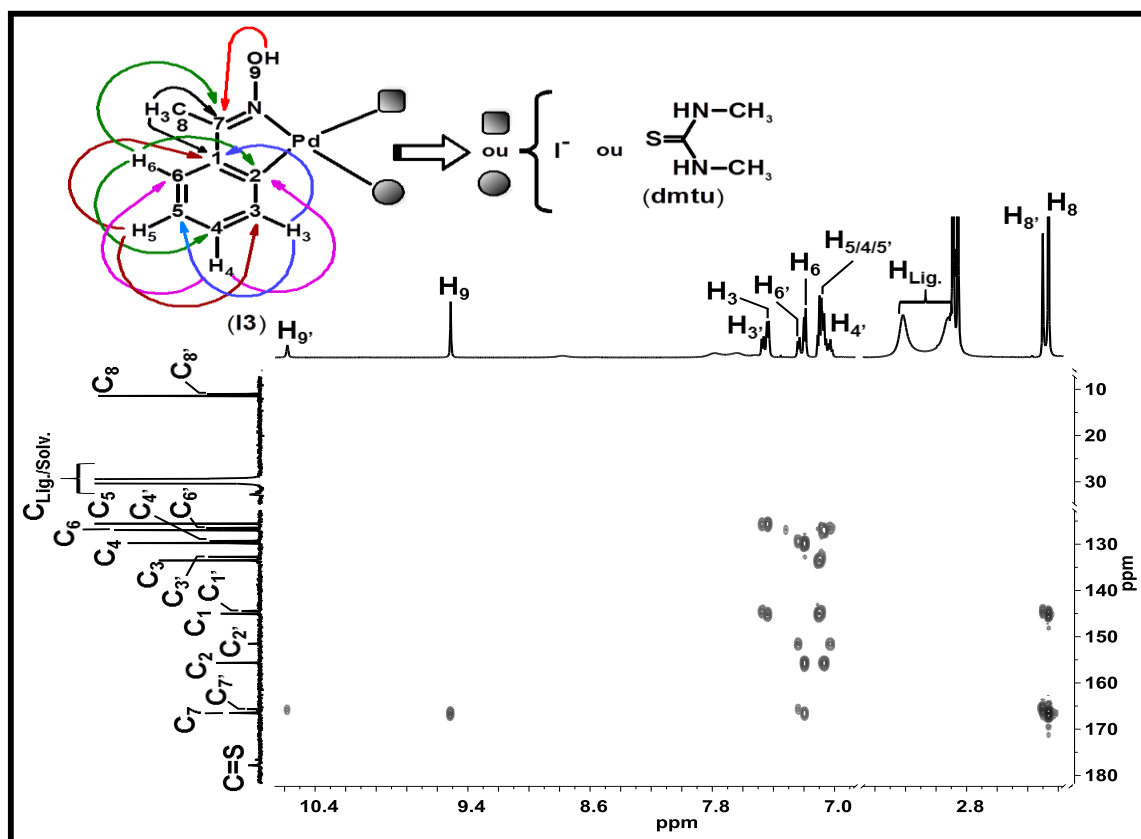
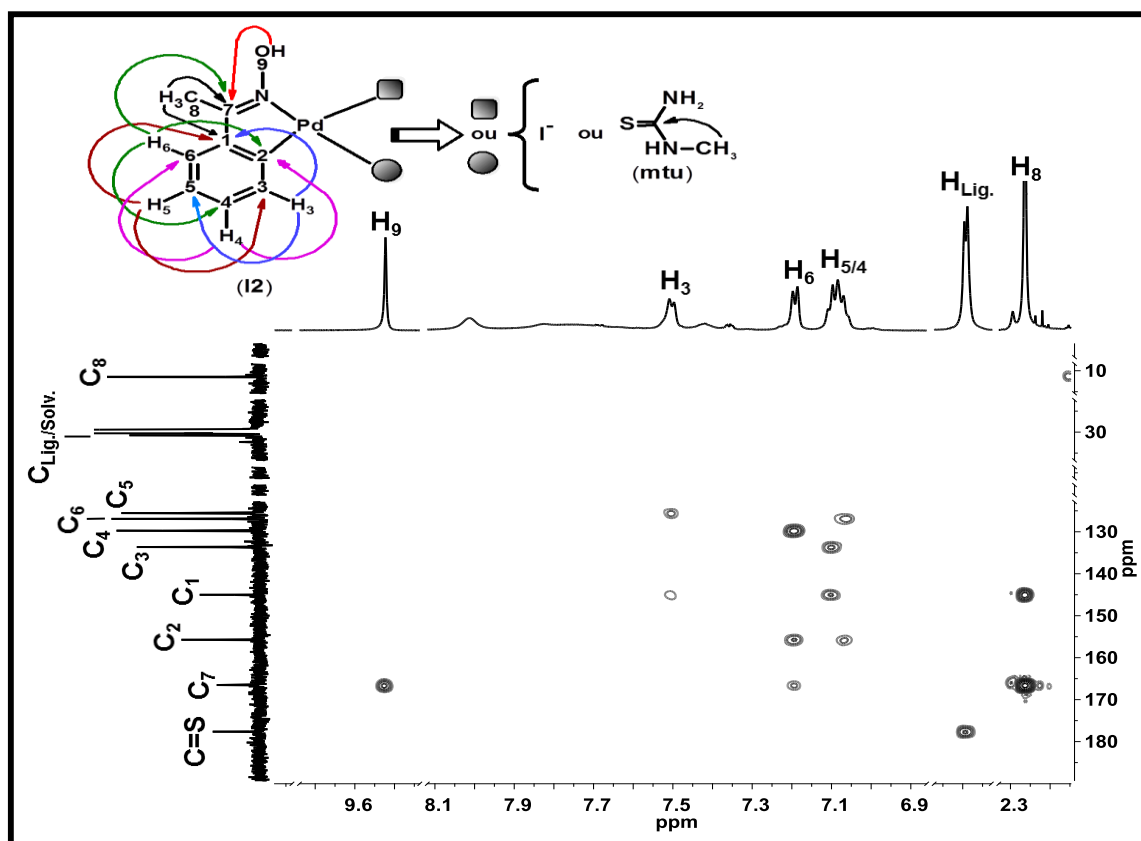
APÊNDICE D - Mapas de contorno HSQC para os complexos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{L})]$, em que L = *N*-metiltiouréia (**12**); *N,N'*-dimiltiouréia (**13**); *N*-feniltiouréia (**14**); *N,N'*-difeniltiouréia (**15**); tioacetamida (**16**) e tiobenzamida (**17**), respectivamente.

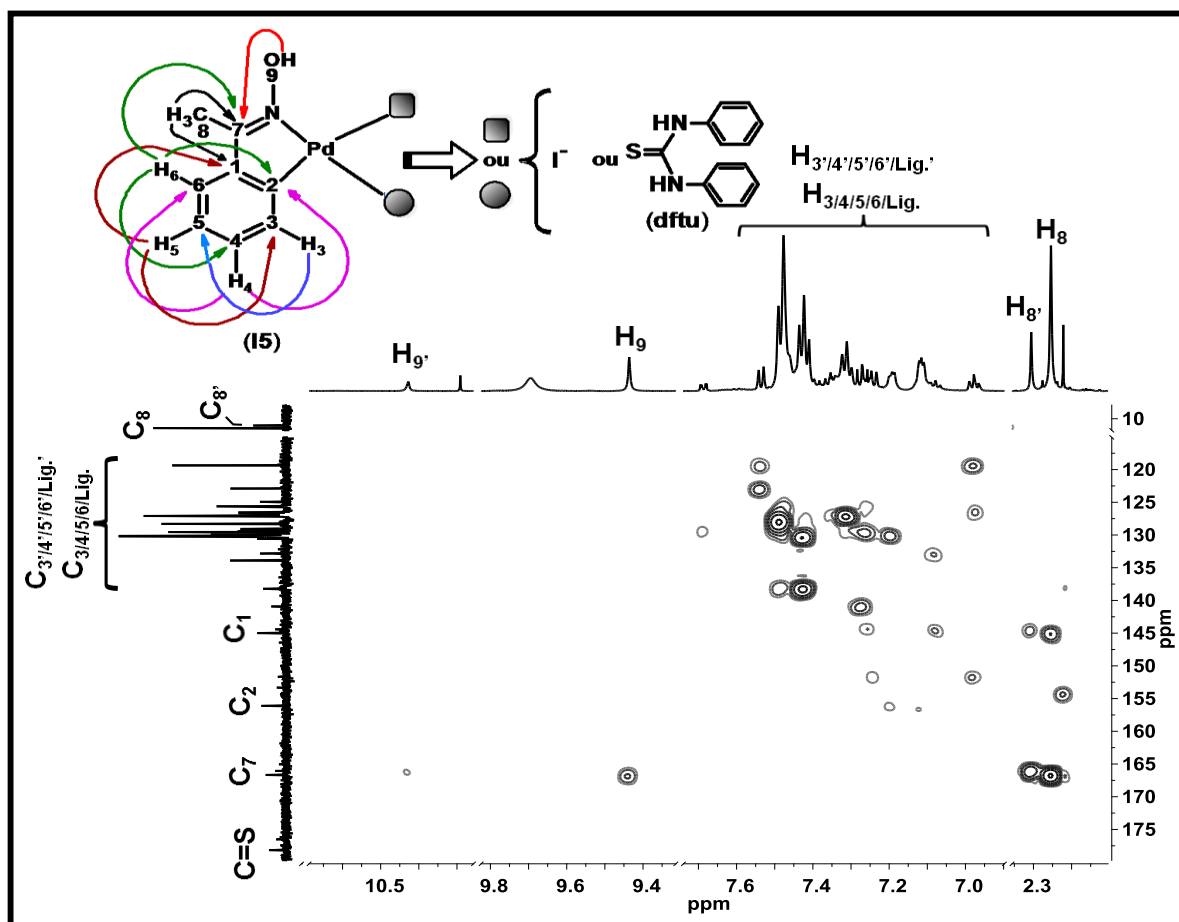
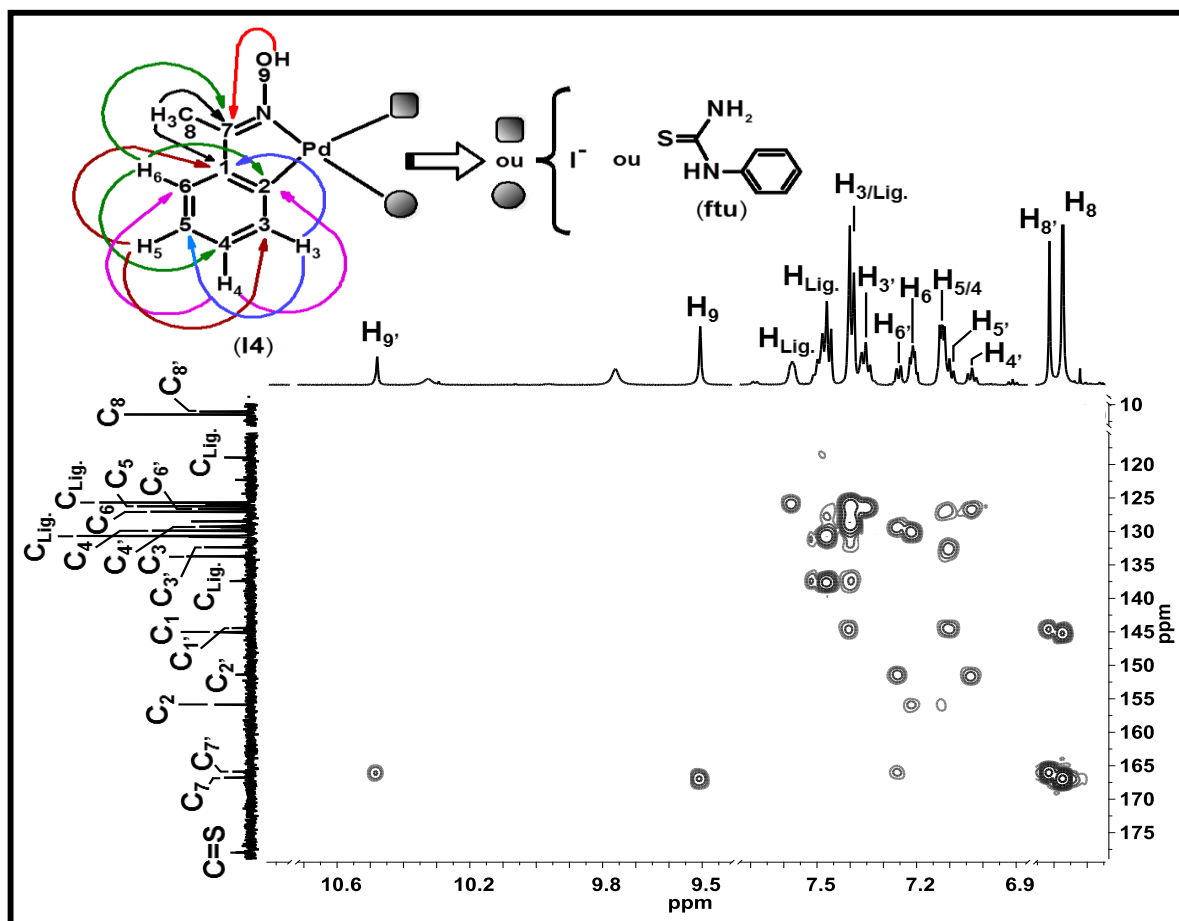


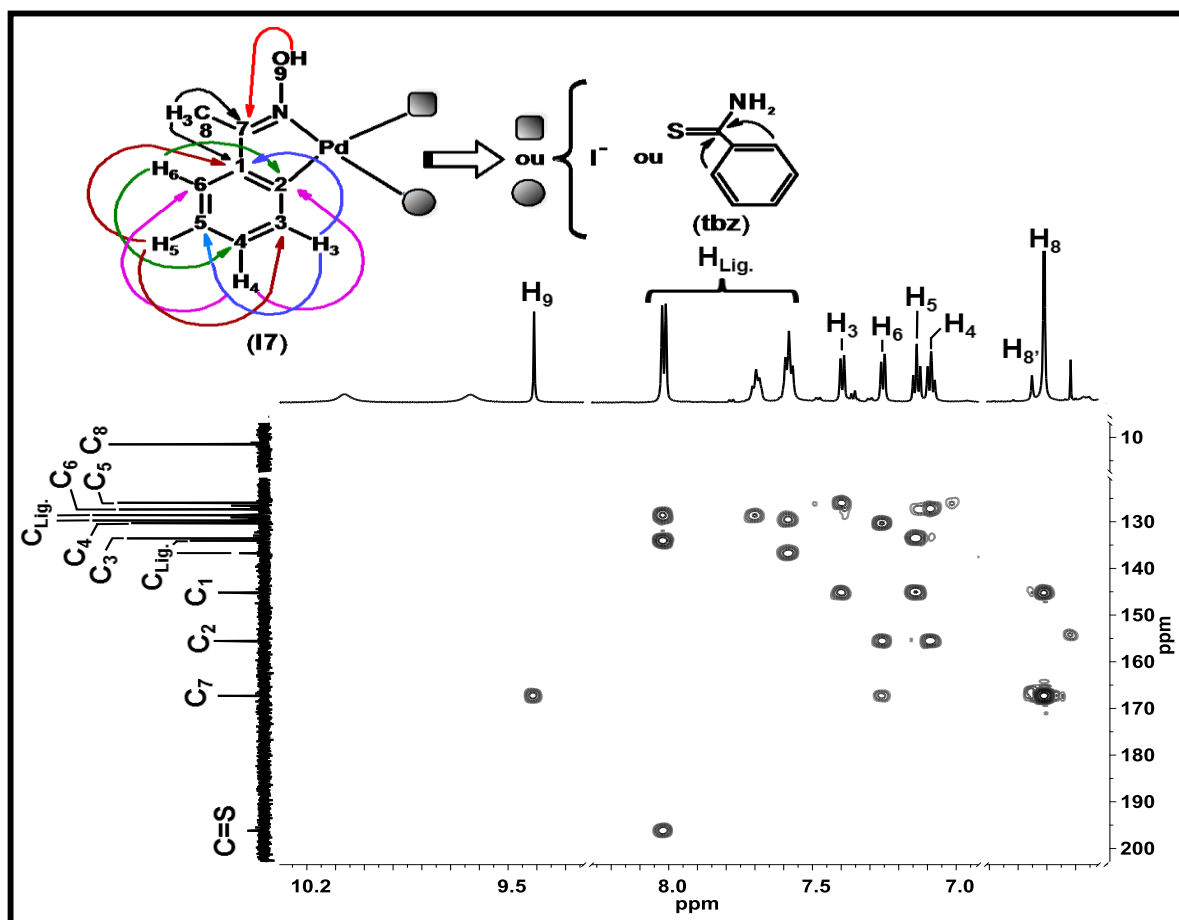
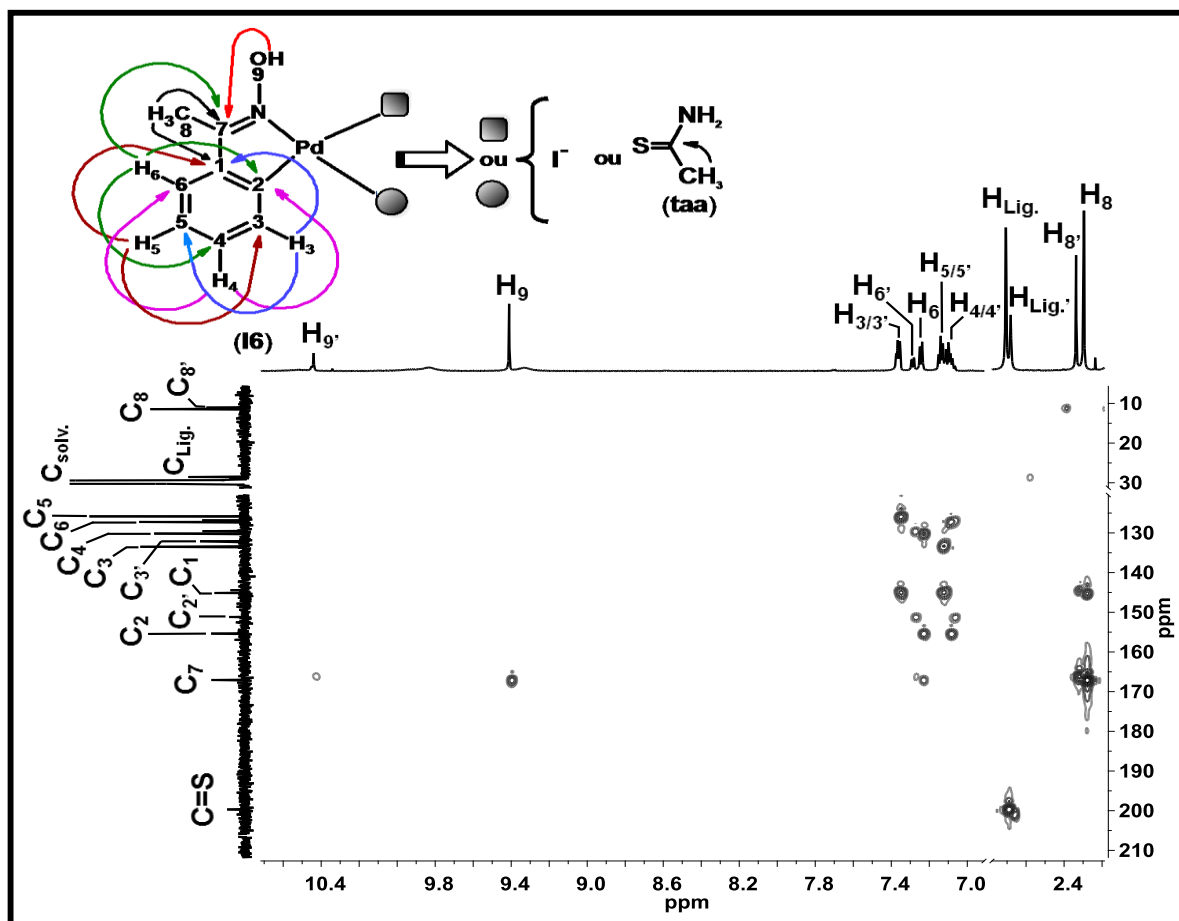




APÊNDICE E - Mapas de contorno HMBC para os complexos [PdI(C²,N-afox)(L)], em que L = *N*-metiltiouréia (**12**); *N,N'*-dimiltiouréia (**13**); *N*-feniltiouréia (**14**); *N,N'*-difeniltiouréia (**15**); tioacetamida (**16**) e tiobenzamida (**17**), respectivamente.







APÊNDICE F - Tabelas resumindo os dados obtidos por RMN para os complexos $[Pd(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = *N*-metiltiouréia (**I2**); *N,N'*-dimetiltiouréia (**I3**); *N*-feniltiouréia (**I4**); *N,N'*-difeniltiouréia (**I5**); tioacetamida (**I6**) e tiobenzamida (**I7**), respectivamente.

		δ^1H ; Multiplicidade; $\int [H]$; J Hz	$\delta (^{13}C)$
Composto (I2) 1H e ^{13}C	1	– // –	145,01
	2	– // –	155,73
	3	7,51; d; [1H]; $J_{34} \cong 7,1$ Hz	133,63
	4	7,08; m; [2H];	129,79
	5	7,08; m; [2H];	125,54
	6	7,20; d; [1H]; $J_{65} \cong 7,1$ Hz	126,92
	7	– // –	166,52
	8	2,26; s; [3H]	11,44
	9	9,52; s; [1H]	– // –
	C=S	– // –	177,63
	Ligante	3,00; d; [3H] $^3J \cong 4,8$ Hz	30,75

		Isômero Majoritário		Isômero Minoritário	
		δ^1H ; Multiplicidade; $\int [H]$; J Hz	$\delta (^{13}C)$	δ^1H' ; Multiplicidade; $\int [H]$; J Hz	$\delta (^{13}C')$
Composto (I3) 1H e ^{13}C	1	– // –	145,02	– // –	144,46
	2	– // –	155,67	– // –	151,52
	3	7,44; d; [1H]; $J_{34} \cong 7,1$ Hz	132,52	7,46; d; [0,4H]; $J_{34} \cong 7,6$ Hz	132,72
	4	7,09; m; [2,4H]	129,77	7,03; t; [0,4H]; $J_{43} \cong J_{45} \cong 7,6$ Hz	129,29
	5	7,09; m; [2,4H]	125,55	7,09; m; [2,4H]	**
	6	7,19; d; [1H]; $J_{65} \cong 7,3$ Hz	126,77	7,24; d; [0,4H]; $J_{65} \cong 7,3$ Hz	126,50
	7	– // –	166,51	– // –	165,67
	8	2,26; s; [3H]	11,43	2,30; s; [1,3H]	11,00
	9	9,51; s; [1H]	– // –	10,58; s; [0,4H]	– // –
	C=S	– // –	177,81	– // –	176,62
	Ligante	3,22 s [4,3H] 2,92 s [4,3H]	32,67; enc	3,22 s [4,3H] 2,92 s [4,3H]	32,67; enc

Multiplicidade: d = duplete; m = multiplete; s = singleto; t = tripleto;

** = não atribuído; enc = sinal encoberto.

		Isômero Majoritário		Isômero Minoritário	
		$\delta^1\text{H}$; Multiplicidade; [H]	$\delta (^{13}\text{C})$	$\delta^1\text{H}'$; Multiplicidade; [H]	$\delta (^{13}\text{C}')$
Composto (I4) ^1H e ^{13}C	1	– // –	145,05	– // –	144,43
	2	– // –	155,87	– // –	151,41
	3	7,40; m; [3,4H]	133,72	7,35; m; [1,4H]	132,37
	4	7,13; m; [2H]	130,68	7,04; m; [0,4H]	129,89
	5	7,13; m; [2H]	126,25	7,09; m; [0,4H]	125,91
	6	7,21; m; [1H]	127,06	7,25; m; [0,4H]	126,64
	7	– // –	166,79	– // –	165,89
	8	2,27; s; [3H]	11,47	2,31; s; [1,3H]	11,00
	9	9,51; s; [1H]	– // –	10,48; s; [1H]	– // –
	C=S	– // –	177,96	– // –	**
Ligante		7,35; m; [1,4H]	137,42	7,35; m; [1,4H]	129,29
		7,40; m; [3,4H]	130,83	7,40; m; [3,4H]	128,51
		7,47; m; [2,8H]	125,68	7,47; m; [2,8H]	125,68

		Isômero Majoritário		Isômero Minoritário	
		$\delta^1\text{H}$; Multiplicidade; [H]	$\delta (^{13}\text{C})$	$\delta^1\text{H}'$; Multiplicidade; [H]	$\delta (^{13}\text{C}')$
Composto (I5) ^1H e ^{13}C	1	– // –	144,99	– // –	**
	2	– // –	156,12	– // –	**
	3				
	4	7,53 - 6,98; m; [18,7H]	138,23 - 122,90	7,53 - 6,98; m; [18,7H]	138,23 - 122,90
	5				
	6				
	7	– // –	166,67	– // –	166,06
	8	2,30; s; [3H]	11,43	2,30; s; [3H]	11,04
	9	10,43; s; [1H]	– // –	10,43; s; [1H]	– // –
	C=S	– // –		– // –	176,52
Ligante		7,53 - 6,98; m; [18,7H]	138,23 - 122,90	7,53 - 6,98; m; [18,7H]	138,23 - 122,90

Multiplicidade: m = multiplete; s = singlete.

** = não atribuído.

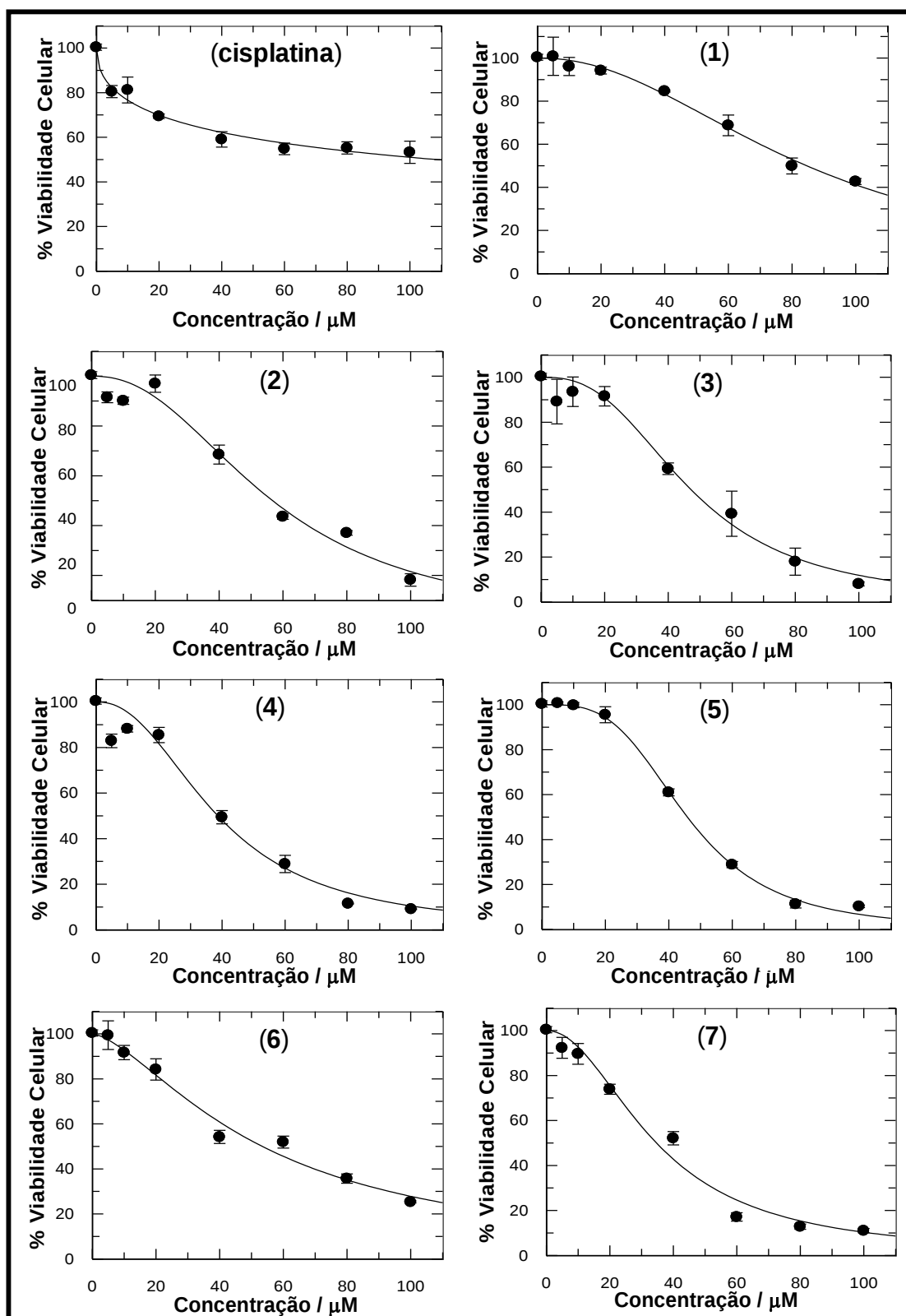
		Isômero Majoritário		Isômero Minoritário	
		$\delta^1\text{H}$; Multiplicidade; $\int [\text{H}]; J \text{ Hz}$	δ (^{13}C)	$\delta^1\text{H}$; Multiplicidade; $\int [\text{H}]; J \text{ Hz}$	δ ($^{13}\text{C}'$)
Composto (16) ^1H e ^{13}C	1	– // –	199,70	– // –	144,44
	2	– // –	155,38	– // –	151,19
	3	7,35; m; [1,4H]	132,11	7,35; m; [1,4H];	132,10
	4	7,09; m; [1,4H];	130,17	7,06; m; [0,4H];	129,57
	5	7,12; m; [1H];	125,83	7,09; m; [1,4H];	**
	6	7,23; dd; [1H]; $J_{65} \cong 7,4 \text{ Hz}$ e $J_{64} \cong 1,5 \text{ Hz}$	127,24	7,27; dd; [0,4H]; $J_{65} \cong 7,4 \text{ Hz}$ e $J_{64} \cong 1,6 \text{ Hz}$	126,83
	7	– // –	167,07	– // –	166,15
	8	2,28; s; [3H]	11,45	2,32; s; [1,3H]	11,06
	9	9,39; s; [1H]	– // –	10,42; s; [0,4H]	– // –
	C=S	– // –	199,70	– // –	**
	Ligante	2,69; s; [3H]	28,55	2,60; s; [1,3H]	28,55

		$\delta^1\text{H}$; Multiplicidade; $\int [\text{H}];$ $J \text{ Hz}$	δ (^{13}C)
Composto (17) ^1H e ^{13}C	1	– // –	145,18
	2	– // –	155,54
	3	7,39; d; [1H]; $J_{34} \cong 7,4 \text{ Hz}$	133,57
	4	7,09; t; [1H]; $J_{43} \cong J_{45} \cong 7,4 \text{ Hz}$	130,30
	5	7,14; t; [1H]; $J_{54} \cong J_{56} \cong 7,4 \text{ Hz}$	125,93
	6	7,25; d; [1H]; $J_{65} \cong 7,4 \text{ Hz}$	127,37
	7	– // –	167,34
	8	2,31; s; [3H]	11,50
	9	9,41; s; [1H]	– // –
	C=S	– // –	196,22
	Ligantes	8,01; d; [2H] $^3J \cong 7,7 \text{ Hz}$ 7,69; m; [1H] / 7,58; m; [2H]	136,74 / 134,06 129,73 / 128,58

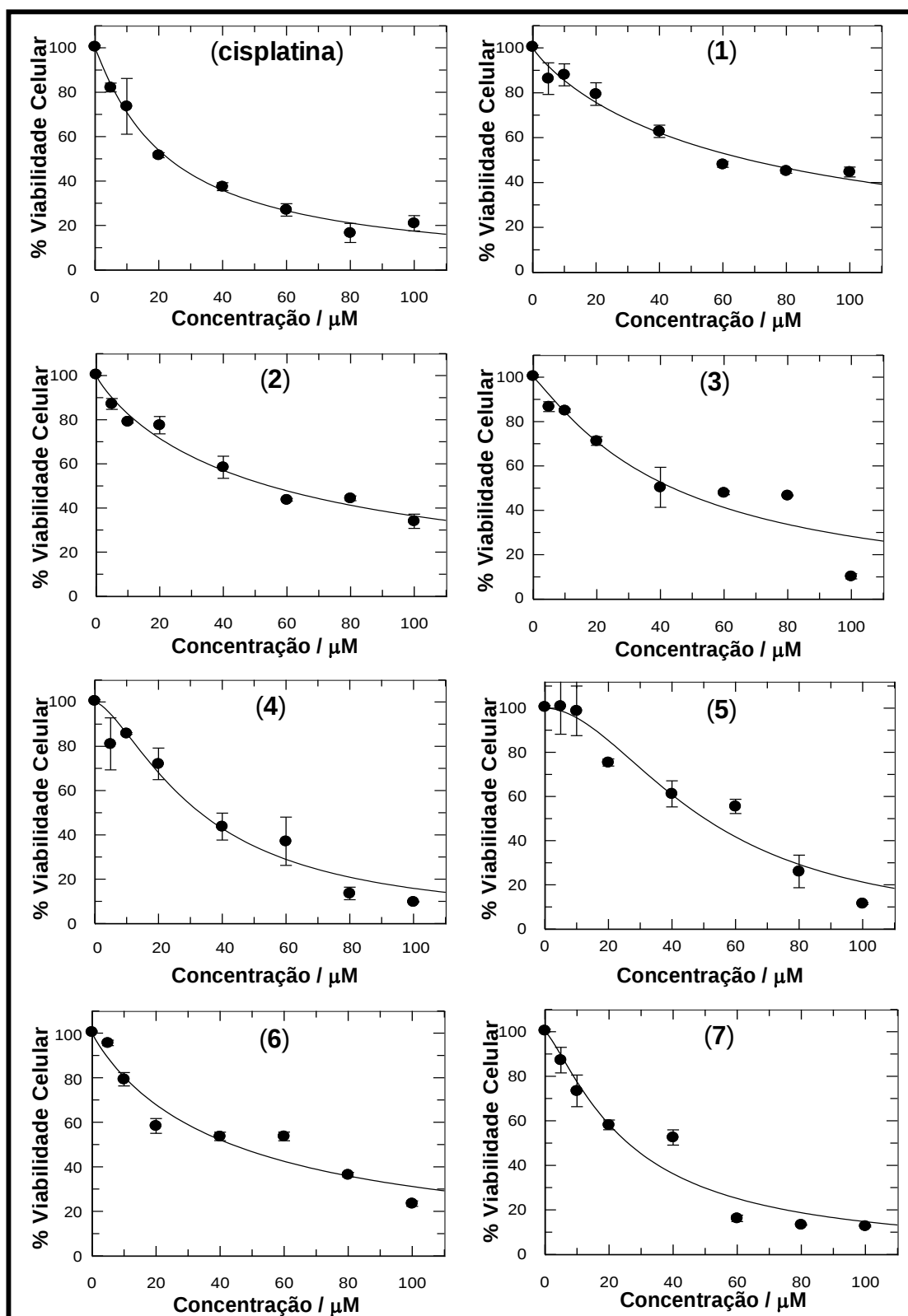
Multiplicidade: dd = duplo duplete; m = multiplete; s = singlete; t = tripleto.

** = sinal não atribuído.

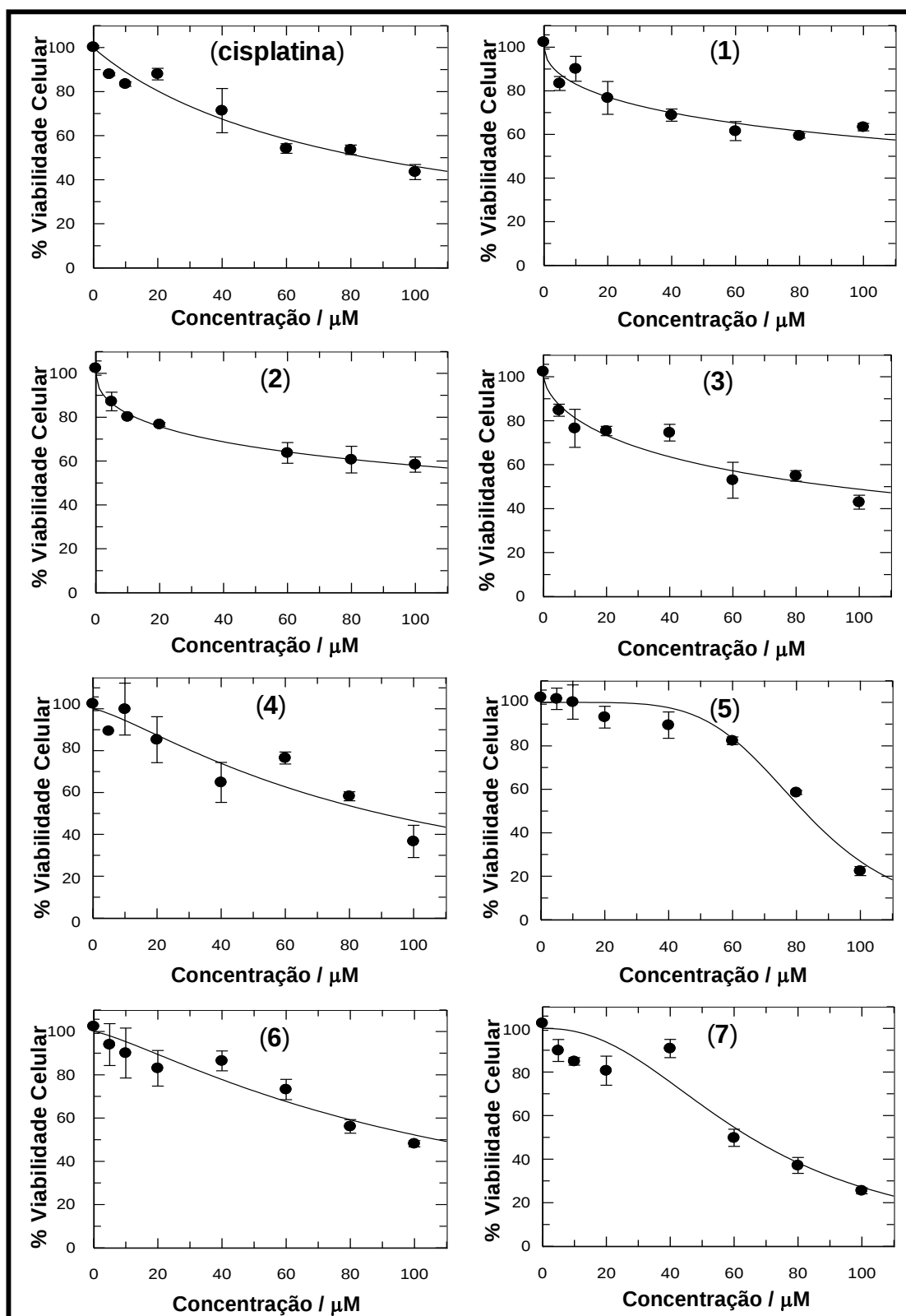
APÊNDICE G - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-}afo)(L)]$, em que L = tiouréia (1); *N*-metiltiouréia (2); *N,N'*-dimetiltiouréia (3); *N*-feniltiouréia (4); *N,N'*-difenetiltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral 4T1 (carcinoma mamário murino).



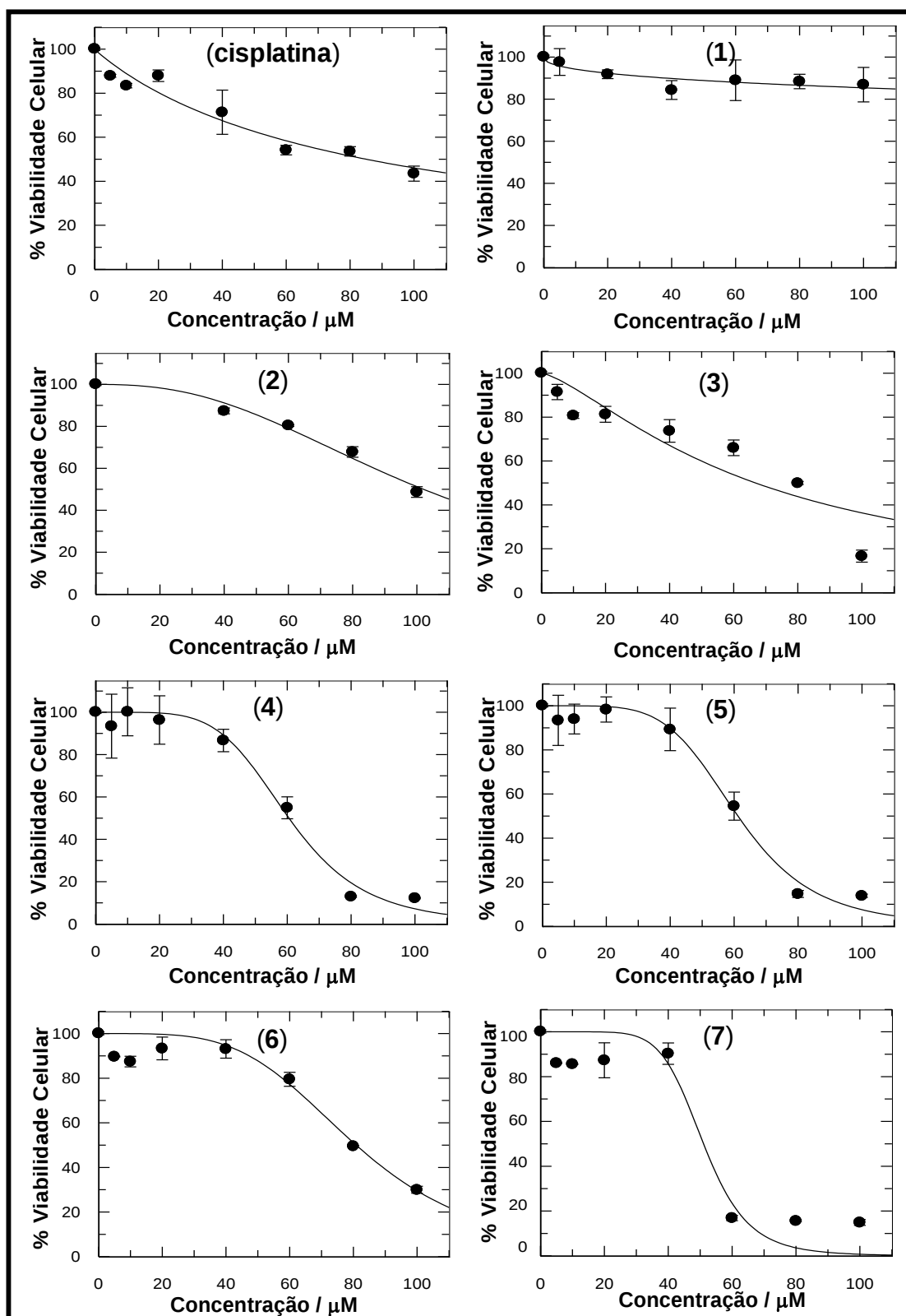
APÊNDICE H - Viabilidade celular para os complexos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, em que L = tiouréia (1); *N*-metiltiouréia (2); *N,N'*-dimetiltiouréia (3); *N*-feniltiouréia (4); *N,N'*-difenetiltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral B16F10-Nex2 (melanoma murino).



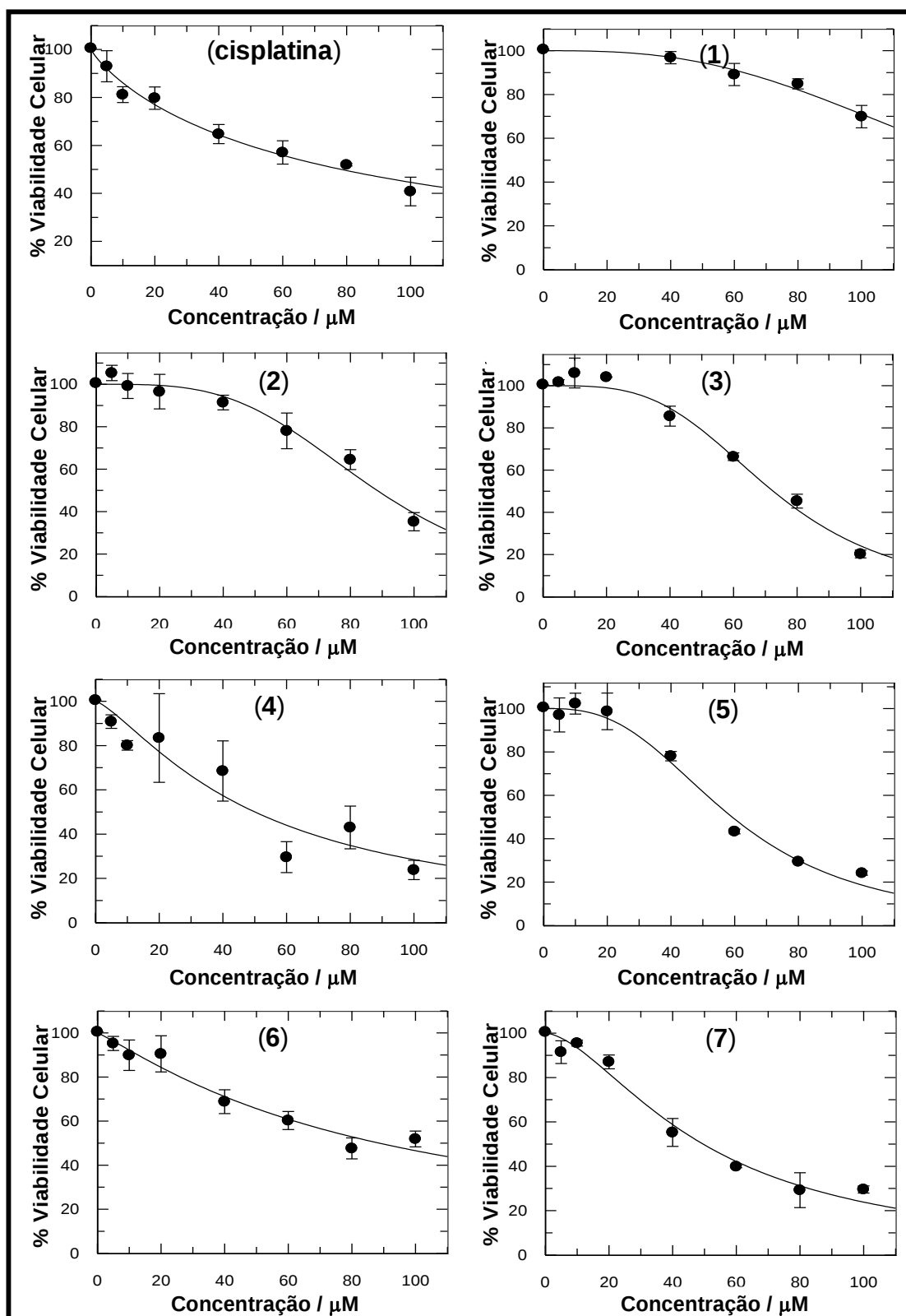
APÊNDICE I - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); *N*-metiltiouréia (2); *N,N'*-dimetiltiouréia (3); *N*-feniltiouréia (4); *N,N'*-difenetiltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral A2058 (melanoma humano).



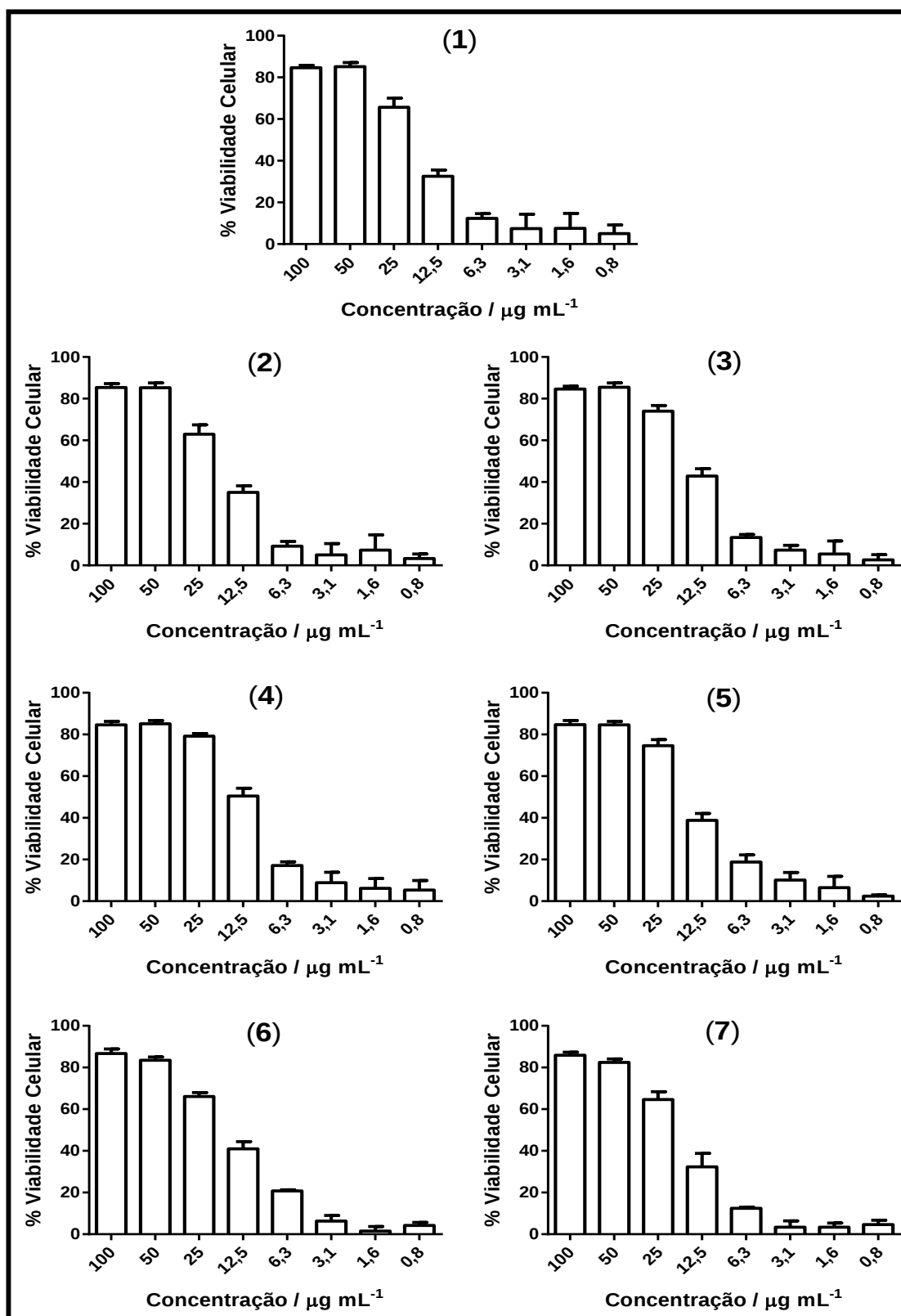
APÊNDICE J - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); *N*-metiltiouréia (2); *N,N'*-dimetiltiouréia (3); *N*-feniltiouréia (4); *N,N'*-difenetiltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral Sk-Mel-110 (melanoma metastático humano).



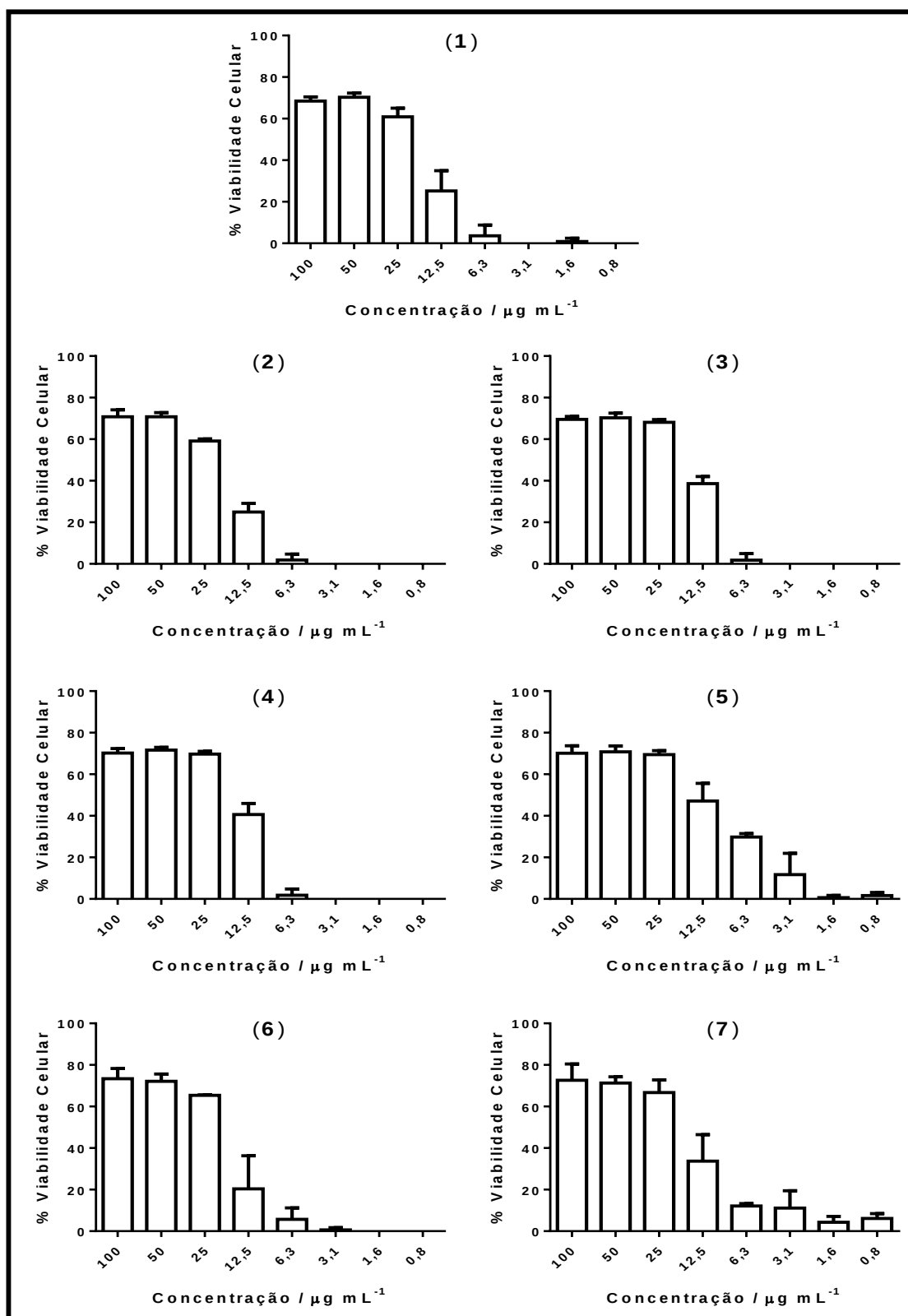
APÊNDICE K - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); *N*-metiltiouréia (2); *N,N'*-dimetiltiouréia (3); *N*-feniltiouréia (4); *N,N'*-difenetiltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral Sk-Mel-05 (melanoma metastático humano).



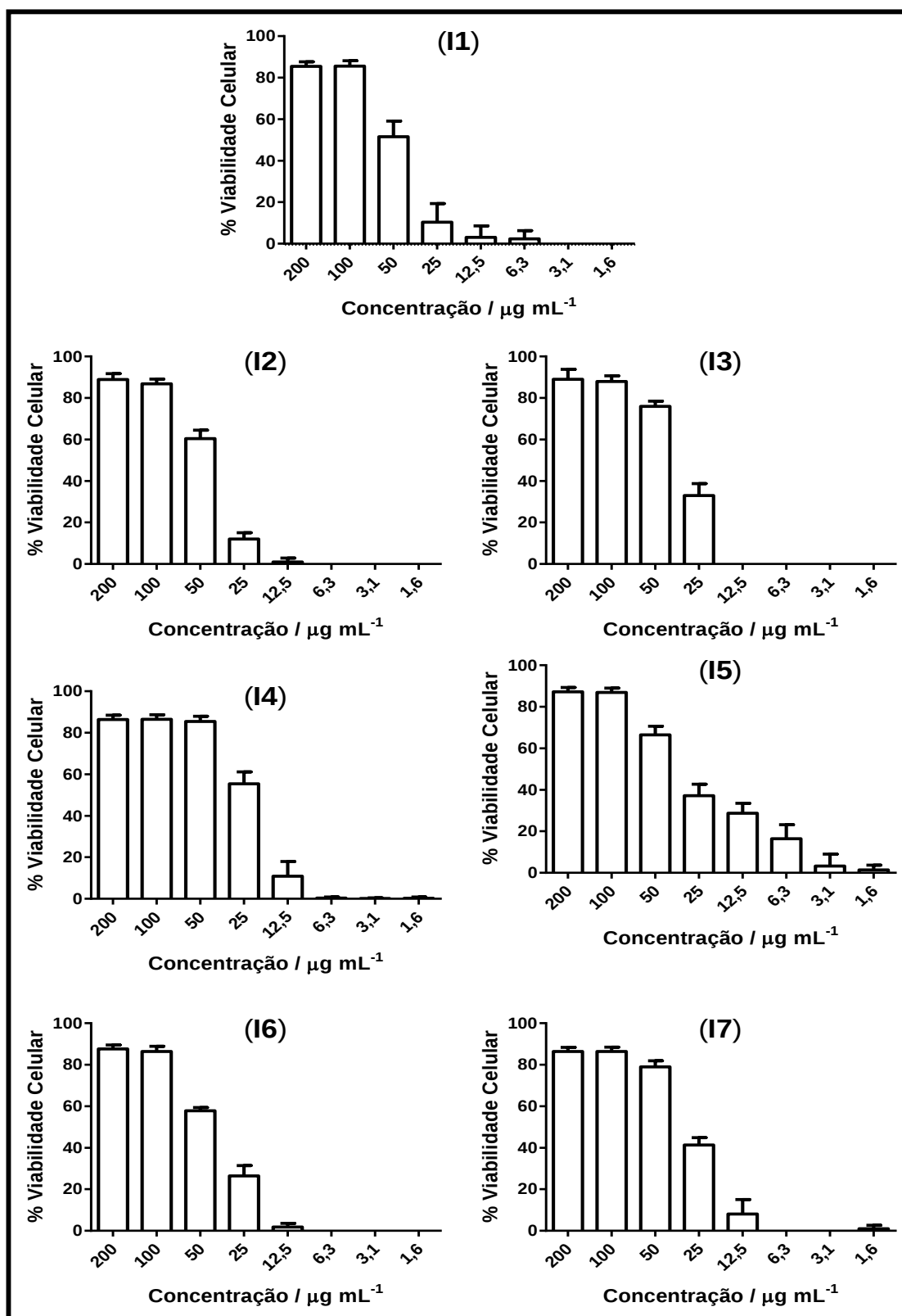
APÊNDICE L - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difenetiltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano).



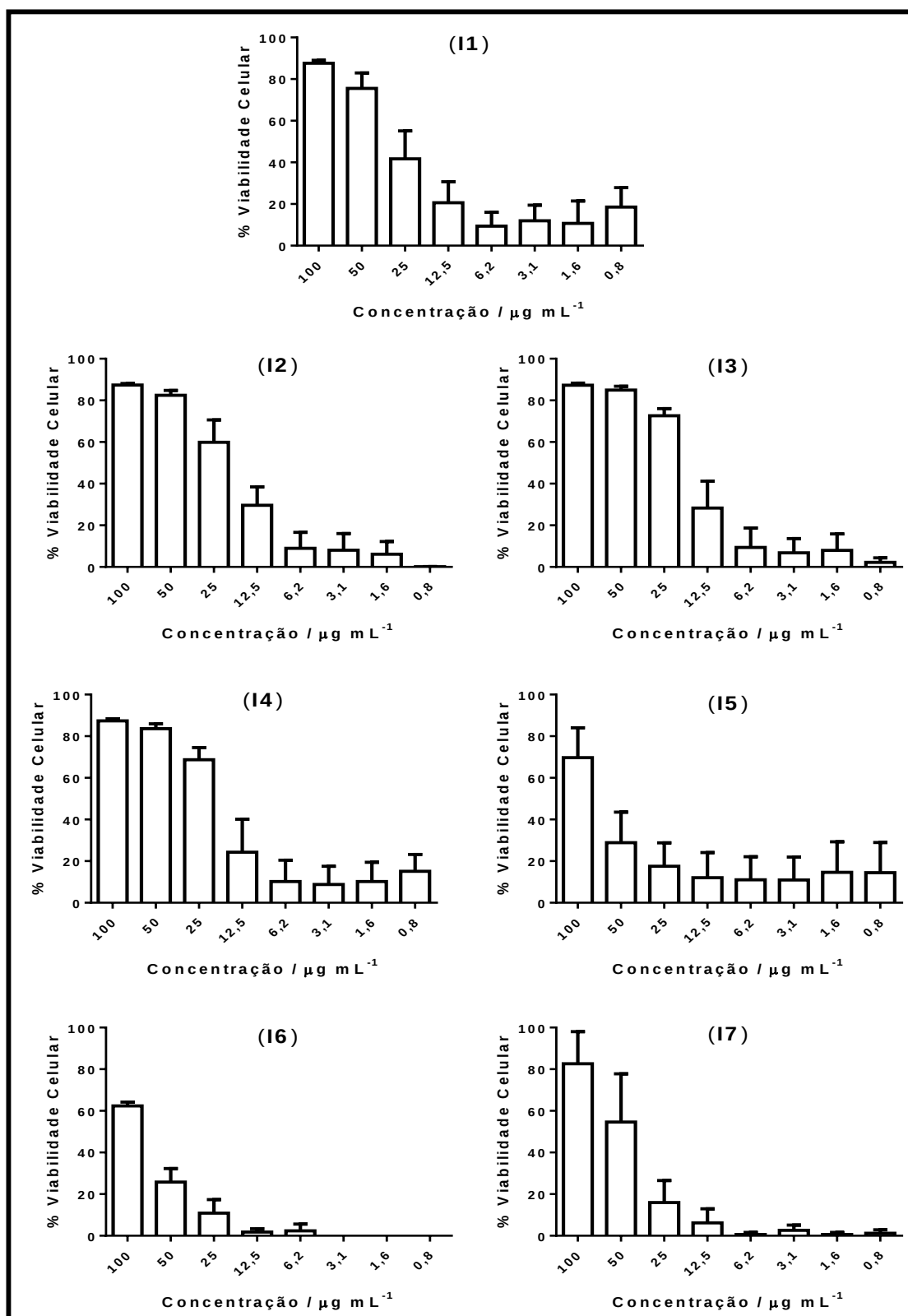
APÊNDICE M - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difenetiltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral HepG2 (carcinoma hepatocelular de fígado).



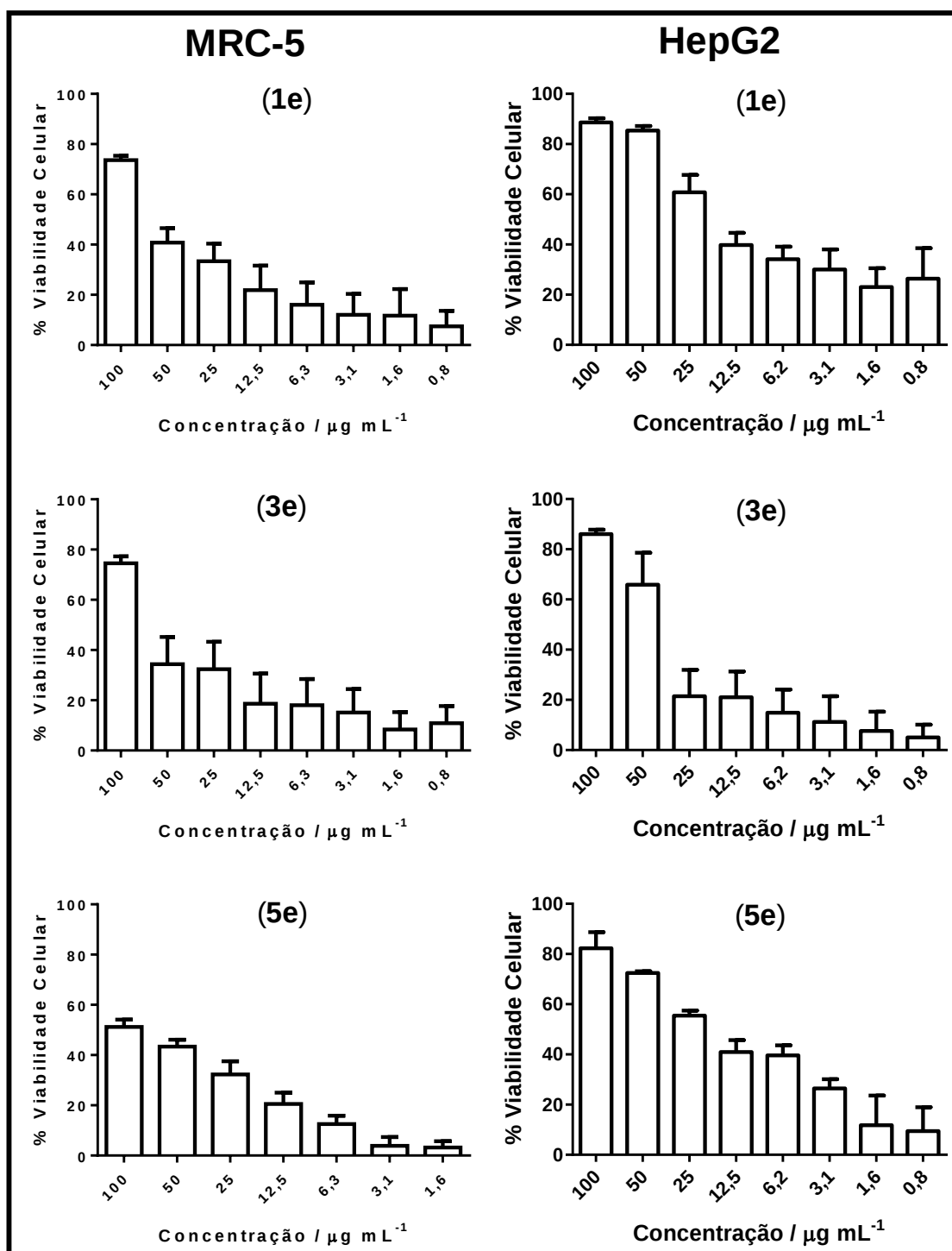
APÊNDICE N - Viabilidade celular para os complexos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (**I1**); *N*-metiltiouréia (**I2**); *N,N'*-dimetiltiouréia (**I3**); *N*-feniltiouréia (**I4**); *N,N'*-difenetiltiouréia (**I5**); tioacetamida (**I6**) e tiobenzamida (**I7**) frente à linhagem MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano).



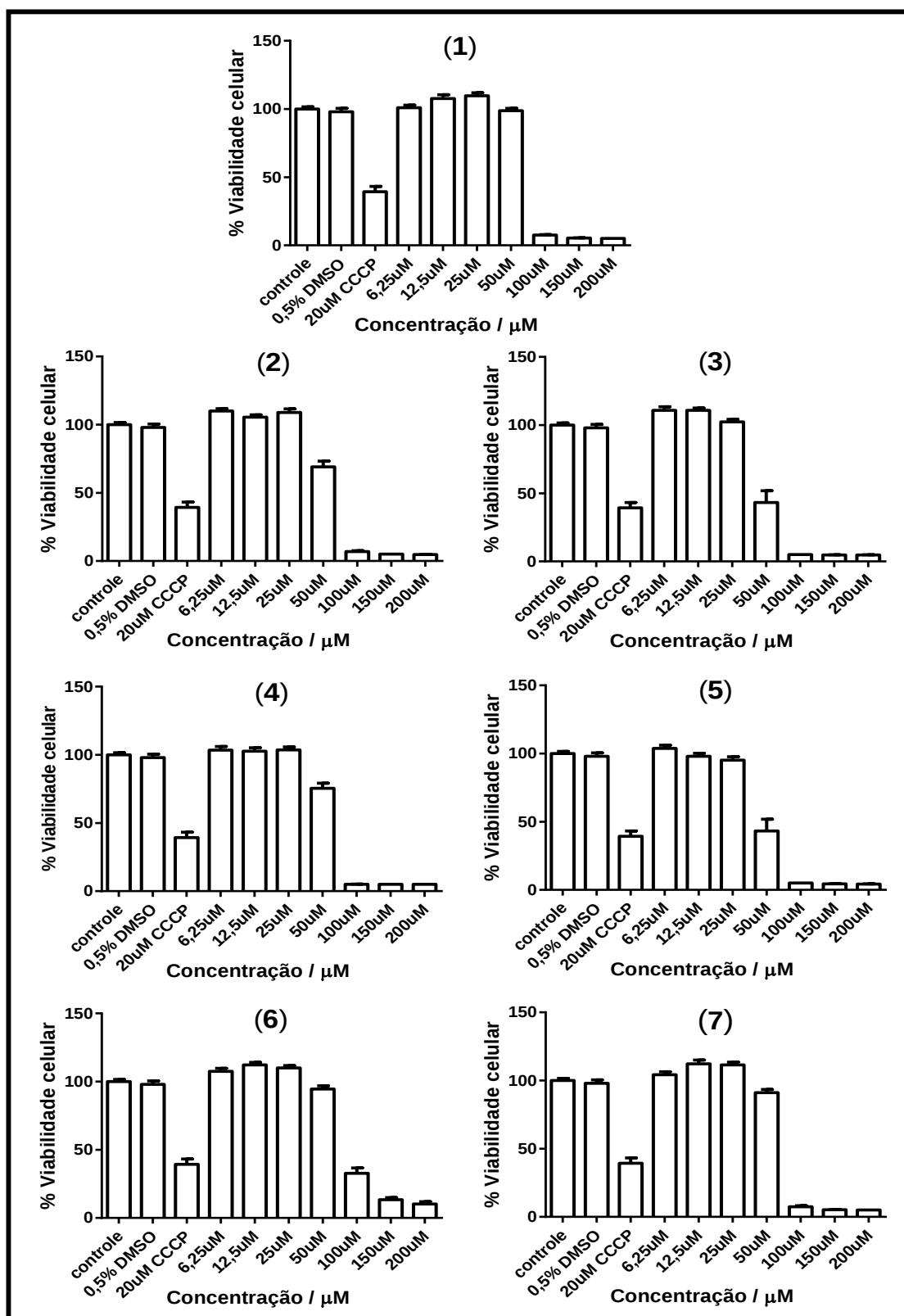
APÊNDICE O - Viabilidade celular para os complexos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (**I1**); *N*-metiltiouréia (**I2**); *N,N'*-dimetiltiouréia (**I3**); *N*-feniltiouréia (**I4**); *N,N'*-difenetiltiouréia (**I5**); tioacetamida (**I6**) e tiobenzamida (**I7**) frente à linhagem tumoral HepG2 (carcinoma hepatocelular de fígado).



APÊNDICE P - Viabilidade celular para os complexos encapsulados $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, em que L = tiouréia (1); *N,N'*-dimetiltiouréia (3) e *N,N'*-difenetiltiouréia (5) frente às linhagens MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano) e HepG2 (carcinoma hepatocelular de fígado).



APÊNDICE Q - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difenetiltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral Cal27 (carcinoma espinocelular oral).



APÊNDICE R - Viabilidade celular para os complexos $[Pd(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (**I1**); *N*-metiltiouréia (**I2**); *N,N'*-dimetiltiouréia (**I3**); *N*-feniltiouréia (**I4**); *N,N'*-difenetiltiouréia (**I5**); tioacetamida (**I6**) e tiobenzamida (**I7**) frente à linhagem tumoral Cal27 (carcinoma espinocelular oral).

