

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE QUÍMICA
CURSO SUPERIOR DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

ARIANE CAROLINA FERREIRA BELTRAME

**PROPOSTA DE OBTENÇÃO DE METALOFÁRMACOS DE
PALÁDIO(II) UTILIZANDO TIOSSEMICARBAZONAS DERIVADAS DO
LIMONENO**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

LONDRINA
2017

ARIANE CAROLINA FERREIRA BELTRAME

**PROPOSTA DE OBTENÇÃO DE METALOFÁRMACOS DE PALÁDIO(II)
UTILIZANDO TIOSSEMICARBAZONAS DERIVADAS DO LIMONENO**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação, apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2 de Licenciatura em Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, câmpus Londrina, como requisito parcial para obtenção do título de Licenciada em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Stevanato

Coorientador: Prof. Dr. Fábio Vandresen

LONDRINA

2017

Espaço destinado a elaboração da ficha catalográfica sob responsabilidade exclusiva do Departamento de Biblioteca da UTFPR.

TERMO DE APROVAÇÃO

PROPOSTA DE OBTENÇÃO DE METALOFÁRMACOS DE PALÁDIO(II) UTILIZANDO TIOSSEMICARBAZONAS DERIVADAS DO LIMONENO.

ARIANE CAROLINA FERREIRA BELTRAME

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi apresentado em 08 de dezembro de 2017 como requisito parcial para a obtenção do título de Licenciada em Química. A discente foi arguida pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo. Após deliberação, a Banca Examinadora considerou o trabalho aprovado.

Prof. Dr. Cristiano Torres Miranda
Membro

Profa. Dra. Délia do Carmo Vieira
Membro

Profa. Dra. Alessandra Stevanato
Orientadora

Prof. Dr. Fábio Vandresen
Coorientador

- O Termo de Aprovação assinado encontra-se na Coordenação do Curso -

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, por me permitir chegar até aqui e me enviar pessoas, as quais mais se parecem com anjos. Pelo suporte, força, sabedoria e conhecimento adquirido ao longo dessa longa jornada. Por não me desamparar nos momentos difíceis e se fazer presente de maneira inigualável. Por ser a força que preciso, a luz que me conduz e me fazer acreditar em um amanhã melhor.

Agradeço aos meus pais Valdenilson Beltrame e Rosani Aparecida Ferreira Beltrame pelo incentivo, dedicação, comprometimento e apoio. Por nunca terem deixado de acreditar em mim e se fazerem presentes mesmo que distantes. Por terem deixado de fazer coisas para si mesmos, para me oferecer um futuro melhor. Pelo sacrifício, mas sobretudo, por todo AMOR, confiança e respeito com a minha profissão. A vocês todo meu amor, gratidão e respeito. Vocês são minha referência de vida, de simplicidade e de seres humanos. Amo vocês.

Aos meus irmãos Carlos e Bruno, pela paciência, amor, companheirismo, cumplicidade e até mesmo puxões de orelha. Por sorrirem e chorarem comigo. Pelas inúmeras vezes que me abraçaram, quando declarei a “ guerra perdida”. Por nunca desacreditarem em mim e estarem sempre, sempre comigo. Vocês foram e continuam sendo meu maior suporte, quando meu mundo desaba. Sou infinitamente grata por tê-los em minha vida. Amo vocês.

Ao meu amado sobrinho Lorenzo, porque mesmo tão pequeno, tem me feito alguém melhor. Alguém que me trouxe alegria e vontade de viver. Alguém pelo qual eu luto todos os dias para poder oferecer um mundo melhor. Alguém que desejo que realize todos os sonhos do mundo e que um dia possa estudar para fazer a diferença na vida de alguém. Te amo muito meu amor!

A minha querida orientadora (e porque não dizer amiga) Alessandra Stevanato. Obrigada pela infinita paciência, pela educação e por acreditar tanto em mim, mesmo quando dei motivos para pensar o contrário. Obrigada pela suas muitas contribuições (com o TCC, PIBID, disciplinas, mas principalmente quando o assunto são as coisas da vida), obrigada por compartilhar toda sua experiência, com amor, carinho e dedicação. Por ser tão responsável e comprometida.

Por nunca medir esforços para me ajudar e me permitir viver ao seu lado os maiores desafios da minha vida acadêmica. Obrigada pelos muitos congressos que

você me proporcionou conhecer. Eles sem sombra de dúvidas foram divisores de águas determinantes na minha formação pessoal, cultural e profissional.

Obrigada simplesmente por ser mais que minha orientadora e professora, por ser uma grande amiga, uma verdadeira mãe. Embora eu tenha muito de outros professores em mim, é com você que eu gostaria de ser comparada daqui algum tempo. Você é a minha maior referência profissional e sem sombra de dúvidas minha maior inspiração também. Muito Obrigada por me permitir crescer, amadurecer e aprender ao seu lado. Espero um dia ser pelo menos metade da profissional que você é.

Ao meu coorientador Fábio Vandresen, pelas suas muitas contribuições, disponibilidade, companheirismo. Desde o início sempre presente me ensinando com paciência, comprometimento e responsabilidade. Um exímio profissional, amigo e ser humano. Grata pelo período que estivemos juntos e por tudo que me proporcionou nesses anos de pesquisa.

Aos professores da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, dentre eles: Alessandra Stevanato, Cristiane Beatriz Dal Bosco Rezzadori, Cristiano Torres Miranda, Fábio Vandresen, Janksyn Betozi, Priscila Schroeder Curti e Vanessa Kienen, pelos ensinamentos e experiências partilhadas, pela dedicação, comprometimento, responsabilidade e tanto amor ao ensinar.

Aos professores que compuseram e compõe minha banca do TCC 1 e TCC 2, Prof^a. Dr^a. Cristiana da Silva, Prof^a. Dr^a. Délia do Carmo e Prof^o. Dr^o. Cristiano Torres Miranda pelas muitas contribuições no desenvolvimento e enriquecimento desse trabalho.

A todos da minha família Beltrame e Ferreira, aqueles que estiveram presentes fisicamente ou espiritualmente me dando força, conselhos, discernimento e tanto amor. Dedico principalmente aos meus avôs Alcides Beltrame, Maria Beltrame e Jurandir Ferreira que já partiram para o plano espiritual e a minha avó Lúcia Cândida Ferreira, pois tiveram muita influência (não só) na minha formação pessoal, como na formação HUMANA e profissional. Amo muito vocês!

Por fim, mas não menos importante aos meus amigos que estiveram comigo ao longo dessa árdua e tão gratificante jornada, dentre eles: Adilson Gomes, Alessandra Stevanato, Ana Paula, Andresa Bocamino, Alex Fagundes, Bruno

Santos, Camila Moura, Claudemir Oliveira, Daniela Pamela, Diana Castilho, Fábio Vandresen, Gean Zapateiro, Heitor Rodrigues, Júlia Helena, Kamila Ody, Lucas Beltrame, Marcela Beltrame, Marlon Pegoraro, Priscila Brizzi, Raquel Storti, Samila Jacinto, Thaissa Szolomicki, Thalyta Aires, Thamires Souza.

Por me ajudarem a chegar até aqui e estarem sempre por perto, nos momentos bons e ruins. Vocês fizeram parte de um momento único da minha vida. Sou grata a Deus pela oportunidade de conhecer vocês. Saibam que onde eu estiver, me lembrarei de todos. Sucesso a cada um de nós!

Gostaria de agradecer meu cachorro Jorge, pelas muitas noites que passei em claro escrevendo este trabalho e ele esteve ao meu lado me fazendo companhia...Meu amigo e filho de quatro patas.

Finalmente, dedico esse trabalho a mim, por ter superado meus medos, inseguranças, limites e fazer da dificuldade uma escada para o sucesso. Por acreditar que por mais difíceis que as coisas pareçam ser, elas não são eternas. Pela fé, pelas alegrias vivenciadas, mas sobretudo pelas tristezas, pelas vitórias alcançadas e principalmente pelas derrotas. A perseverança ao longo dessa caminhada foi e sempre será a porta de entrada para o meu sucesso.

Termino meus agradecimentos com um trecho de uma frase de Charles Chaplin que diz: cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha, porque cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra. Cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha mas não nos deixa só porque deixa um pouco de si e leva um pouquinho de nós. Essa é a mais bela responsabilidade da vida e a prova de que as pessoas não se encontram por acaso. Sei que não foi por acaso que encontrei vocês e sou extremamente grata a Deus por isso. Obrigada a todos!

RESUMO

BELTRAME, Ariane Carolina Ferreira. **PROPOSTA DE OBTENÇÃO DE METALOFÁRMACOS DE PALÁDIO(II) UTILIZANDO TIOSSEMICARBAZONAS DERIVADOS DO LIMONENO**. 2017. Trabalho de conclusão de curso (curso de licenciatura em química), Universidade Tecnológica Federal do Paraná-UTFPR. Londrina, 2017.

O estudo e desenvolvimento de metalofármacos na área medicinal têm como objetivo propor a síntese de novos complexos que possam ser passíveis ao tratamento de algumas patologias e ao mesmo tempo, apresentem menos efeitos colaterais aos pacientes. Esse estudo envolve diversas áreas do conhecimento como, por exemplo, Químicas Inorgânica e Orgânica, Imunologia, Bioquímica entre outros. A união dessas áreas é responsável pelo desenvolvimento e evolução de alguns compostos e sua eficiência como fármacos em diferentes tratamentos em diversas doenças. Neste contexto, o objetivo do presente trabalho foi realizar a síntese e o estudo de complexos de paládio(II) utilizando os ligantes 3 e 4-nitrobenzaldeído-tiosemicarbazona, ambos derivados do limoneno. Para compreender a química dos ligantes bem como, dos complexos obtidos, foram utilizadas algumas técnicas instrumentais, os ligantes foram caracterizados por RMN de ^{13}C e ^1H e IV, enquanto os complexos foram caracterizados pelas técnicas de infravermelho (IV), análise termogravimétrica (TGA) e Raios X do método de pó. Os dados obtidos de IV permitiram inferir que os complexos, apresentaram estruturas monoméricas; o haleto Cl^- e o pseudohaleto SCN^- coordenaram-se de modo terminal, sendo o tiocianato via átomo de enxofre. Os ligantes derivados do limoneno coordenaram-se de forma quelante ao centro metálico de paládio(II) via carbono imínico e tiocarbonílico da tiosemicarbazona. A partir dos resultados de termogravimetria foi possível estabelecer uma ordem decrescente de estabilidade térmica, considerando a temperatura inicial de decomposição para complexos da mesma série.

Palavras-chave: Metalofármacos, complexos de paládio(II), tiosemicarbazonas.

ABSTRACT

BELTRAME, Ariane Carolina Ferreira. **PROPOSAL TO OBTAIN PALLADIUM(II) METAL-DRUGS USING THIOSEMICARBAZONES DERIVED FROM LIMONENE.** 2017. Final Paper (Chemistry Education degree), Universidade Tecnológica Federal do Paraná-UTFPR. Londrina, 2017.

The study and development of metal-drugs in the medical area aim to propose the synthesis of new complexes that may be amenable to the treatment of some pathologies and, at the same time, present fewer side effects to the patients. This study involves several areas of knowledge such as Inorganic and Organic Chemistry, Immunology, Biochemistry and others. The union of these areas is responsible for the development and evolution of some compounds and their efficiency as drugs in different treatments in several diseases. The aim of the present study was to synthesize and study palladium(II) complexes using the ligands 3 and 4-nitrobenzaldehyde-thiosemicarbazone, both derived from limonene. The ligands were characterized by ^{13}C and ^1H NMR and IV, while infrared (IV), thermogravimetric (TGA) and X-rays dust characterized the complexes. The data obtained from IV allowed to infer that the complexes presented monomeric structures; the Cl^- halide and the pseudohalide SCN^- are terminately coordinated, the thiocyanate being via sulfur atom. Limonene-derived binders were chelatingly coordinated to the palladium (II) metal center via the imino and thiocarbonyl carbon of thiosemicarbazone. From the results of thermogravimetry it was possible to establish a decreasing order of thermal stability, considering the initial temperature of decomposition for complexes of the same series.

Keywords: Metal-drugs, complexes of palladium(II), thiosemicarbazones.

LISTA DE ABREVIÇÕES

Siglas das técnicas instrumentais

DRX= Difração de raios X

IV= Infravermelho

PF= Ponto de Fusão

RMN= Ressonância Magnética Nuclear

TGA= Análise Termogravimétrica

Fórmula dos reagentes

PdCl₂= Cloreto de paládio(II)

KSCN=Tiocianato de Potássio

CH₃CN= Acetonitrila

CH₃OH= Metanol

C₃H₆O= Acetona

C₄H₁₀O= Éter Etílico

CDCl₃= Clorofórmio Deuterado

TMS= Tetrametilsilano

Abreviações dos ligantes

3-NO₂-TSC= 3-nitrobenzaldeído-tiossemicarbazona

4-NO₂-TSC= 4-nitrobenzaldeído-tiossemicarbazona

Abreviações dos complexos

CP= [Pd(CH₃CN)₂Cl₂] (complexo precursor)

C1= [Pd(3-NO₂-TSC)Cl₂]

C2= [Pd(4-NO₂-TSC)Cl₂]

C3= [Pd(3-NO₂-TSC)(SCN)₂]

C4= [Pd(4-NO₂-TSC)(SCN)₂]

Outras abreviações

TB- tuberculose

IARC- Agência Internacional de Pesquisa ao Câncer

INCA-Instituto Nacional de Câncer

WHO- World Health Organization

OMS- Organização Mundial da Saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Quimioterápicos utilizados no tratamento de câncer.	24
Figura 2: Principais fármacos utilizados no tratamento de tuberculose.	27
Figura 3: Representação da fórmula estrutural do complexo cis-di(amin)dicloridoplatina(II), conhecido como cisplatina.....	29
Figura 4: Mecanismo de ação da cisplatina.	30
Figura 5: Interação da cisplatina com a fita de DNA.....	31
Figura 6: Estrutura geral das tiossemicarbazonas derivadas do limoneno	33
Figura 7: Rota sintética das tiossemicarbazonas derivadas do limoneno.	34
Figura 8: Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante 3-NO ₂ -TSC (L1) e do ligante 4-NO ₂ -TSC (L2)	43
Figura 9: RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do ligante 3-NO ₂ -TSC (L1)	45
Figura 10: RMN de ¹³ C/DEPT (75,45 MHz, CDCl ₃) do ligante 3-NO ₂ -TSC (L1)	45
Figura 11: RMN de ¹ H (300MHz, CDCl ₃) do ligante 4-NO ₂ -TSC (L2)	46
Figura 12: RMN de ¹³ C/DEPT (75,45 MHz, CDCl ₃) do ligante 4-NO ₂ -TSC (L2)	46
Figura 13: Proposta de estrutura dos ligantes 3-NO ₂ -TSC (L1) e 4-NO ₂ -TSC (L2). ..	47
Figura 14: Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo de paládio(II) com acetonitrila - [Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂] (CP).....	48
Figura 15: Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) dos complexos de paládio(II) [Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂] (CP), [Pd(3-NO ₂ -TSC)Cl ₂] (C1), [Pd(3-NO ₂ -TSC)(SCN) ₂] (C3) e do ligante 3-NO ₂ -TSC (L1).....	49
Figura 16: Curva Termogravimétrica do complexo [Pd(3-NO ₂ -TSC)Cl ₂] (C1).....	50
Figura 17: Curva Termogravimétrica do complexo [Pd(3-NO ₂ -TSC)(SCN) ₂] (C3) ..	51
Figura 18: Difratoograma do método de pó do resíduo final obtido da calcinação do complexo [Pd(3-NO ₂ -TSC)Cl ₂] (C1)	52
Figura 19: Difratoograma do método de pó do resíduo final obtido da calcinação do complexo [Pd(3-NO ₂ -TSC)(SCN) ₂] (C3).....	53
Figura 20: Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) dos complexos de paládio(II) [Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂] (CP), [Pd(4-NO ₂ -TSC)Cl ₂] (C2), [Pd(4-NO ₂ -TSC)(NCS) ₂] (C4) e do ligante 4-NO ₂ -TSC (L2).....	54
Figura 21: Proposta estrutural para os compostos [Pd(4-NO ₂ -TSC)Cl ₂] (C2), [Pd(4-NO ₂ -TSC)(NCS) ₂] (C4) onde X= Cl ⁻ /SCN ⁻	55
Figura 22: Curva Termogravimétrica do complexo [Pd(4-NO ₂ -TSC)Cl ₂] (C2).....	56

Figura 23: Curva Termogravimétrica do complexo [Pd(4-NO ₂ -TSC)(NCS) ₂] (C4) .	56
Figura 24: Difratoograma do método de pó do resíduo final obtido da calcinação do complexo [Pd(4-NO ₂ -TSC)Cl ₂] (C2)	58
Figura 25: Difratoograma do método de pó do resíduo final obtido da calcinação do complexo [Pd(4-NO ₂ -TSC)(NCS) ₂] (C4).....	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes do Brasil estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma.	22
Tabela 2: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes da região Sul estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma.	23
Tabela 3: Vinte estados brasileiros com maior número de morte por tuberculose no Brasil no ano de 2016, para cada 100 mil habitantes.	26
Tabela 4: Procedência dos reagentes e solventes utilizados.	38
Tabela 5: Dados de RMN de ^{13}C e ^1H dos ligantes 3- NO_2 -TSC (L1) e 4- NO_2 -TSC (L2).	44
Tabela 6: Dados da Análise Termogravimétrica dos compostos $[\text{Pd}(3\text{-NO}_2\text{-TSC})\text{Cl}_2]$ (C1) e $[\text{Pd}(3\text{-NO}_2\text{-TSC})(\text{SCN})_2]$ (C3).	51
Tabela 7: Dados da Análise Termogravimétrica dos compostos $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})\text{Cl}_2]$ (C2) e $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})(\text{NCS})_2]$ (C4).	57

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	OBJETIVOS.....	18
2.1	OBJETIVO GERAL.....	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3	JUSTIFICATIVA.....	20
4	REFERENCIAL TEÓRICO.....	21
4.1	Câncer.....	21
4.2	Quimioterapia.....	23
4.3	Tuberculose (TB).....	25
4.4	A importância da Química Inorgânica Medicinal no estudo e desenvolvimento de novos metalofármacos de paládio(II).....	28
4.5	Química do Paládio.....	32
4.6	Tiossemicarbazonas.....	33
4.7	Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho (IV) ...	35
4.8	Análise Termogravimetria (TGA).....	36
4.9	Difração de Raios X.....	36
4.10	Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	37
5	PARTE EXPERIMENTAL.....	38
5.1	MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
5.1.1	Reagentes e solventes utilizados.....	38
5.2	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	38
5.2.1	Síntese do composto precursor de paládio(II) (CP)	38
5.2.2	Preparação dos ligantes 3-nitrobenzaldeído-tiossemicarbazona (3-NO ₂ -TSC) e 4-nitrobenzaldeído-tiossemicarbazona (4-NO ₂ -TSC).....	39
5.2.3	Síntese dos complexos de paládio(II) utilizando as tiossemicarbazonas.....	39
5.2.4	Substituição do grupo clorido do complexo precursor de paládio(II) [Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂] pelo ligante tiocianato-κ-S.....	39

5.2.5	Técnicas de Caracterização	40
5.2.6	Espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho (IV).....	40
5.2.7	Análise Termogravimétrica (TGA)	40
5.2.8	Difração de Raios X (DRX)	40
5.2.9	Ponto de Fusão	41
5.2.10	Ressonância Magnética Nuclear	41
6	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	42
6.1	Caracterização dos ligantes (3-NO ₂ -TSC) (L1) e (4-NO ₂ -TSC) (L2).....	42
6.2	Caracterização dos complexos	47
6.2.1	Resultados obtidos para o complexo precursor [Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂] (CP)	47
6.2.2	Resultados obtidos para os complexos de paládio(II) utilizando o ligante 3-NO ₂ -TSC (L1) derivado do (S)-limoneno: [Pd(3-NO ₂ -TSC)X ₂], sendo X= Cl ⁻ (C1) / SCN ⁻ (C3).....	48
6.2.3	Resultados obtidos para os complexos de paládio(II) utilizando o ligante 4-NO ₂ -TSC (L2) derivado do (S)-limoneno: [Pd(4-NO ₂ -TSC)X ₂], sendo X= Cl ⁻ (C2) / SCN ⁻ (C4).....	53
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
8	REFERÊNCIAS	61

1 INTRODUÇÃO

Os compostos de coordenação são fundamentais ao estudo da química inorgânica medicinal. Um composto de coordenação contém um átomo ou íon central (usualmente um metal de transição), ao qual estão ligados moléculas neutras ou íons, cujo número geralmente excede o número de oxidação ou valência do átomo ou íons centrais (FARIAS, 2009).

Esses compostos ficaram conhecidos graças aos estudos de dois grandes cientistas: Paul Ehrlich, prêmio Nobel em Medicina e Fisiologia em 1908, pelo desenvolvimento de conceitos relacionados à estrutura-atividade e Alfred Werner, prêmio Nobel de Química em 1913, considerado o pai da Química de Coordenação, pelo desenvolvimento de sua teoria para explicar a estrutura e a ligação química nos complexos metálicos (BERALDO, 2004). Esses cientistas alavancaram o estudo de complexos, o que contribuiu fortemente para a evolução e desenvolvimento da química inorgânica medicinal.

Segundo Montanari (2000), a Química Inorgânica Medicinal é uma área multidisciplinar que engloba a Química Inorgânica, Química Orgânica, Imunologia, Bioquímica, entre outras. Seu objetivo principal é o desenvolvimento de metalofármacos que apresentem efeitos colaterais reduzidos e amplo espectro de aplicação na área medicinal. Dentre as muitas vertentes de aplicações, alguns agentes terapêuticos, radiofármacos, biomarcadores e inibidores enzimáticos tem sido objetos de estudo desta área (BENITE, MACHADO, BARREIRO, 2007).

Devido a estas aplicações, nos últimos anos vem aumentando significativamente o interesse pelas propriedades farmacológicas de complexos inorgânicos visando alcançar curas para várias enfermidades, como por exemplo, o câncer e a tuberculose (BENITE, MACHADO, BARREIRO, 2007; MAIA et al, 2010).

Neste contexto, um composto orgânico importante e bastante estudado atualmente são as tiossemicarbazonas derivadas do limoneno, uma vez que elas já apresentam propriedades medicinais eficientes como por exemplo, propriedades antitumorais, antituberculares, antivirais, antimaláricas,

antibacteriana, antineoplásica, entre outras (WEST, PADHYE e SONAWANE,1991).

As tiossemicarbazonas apresentam um amplo perfil farmacológico e constituem uma importante classe de compostos cujas propriedades têm sido extensivamente estudadas na Química Medicinal e, particularmente, na Química Medicinal Inorgânica, em razão de sua capacidade quelante e do papel da coordenação no seu mecanismo bioquímico de ação (BERALDO, 2004).

Aliada a utilização de ligantes orgânicos para o desenvolvimento de novas drogas, há a utilização de metais como, por exemplo, o paládio que possui propriedades muito similares às da platina, visto que são do mesmo grupo (SILVA; GUERRA, 2011; ROGÉRIO, 2013). As propriedades medicinais históricas da platina ainda estimulam o interesse da comunidade científica, resultando na síntese de complexos desse metal, uma vez que, em certos casos, drogas administradas na forma de compostos de coordenação apresentam uma maior atividade em relação aos derivados orgânicos livres, no entanto, apresentam efeitos colaterais agressivos (Liberta e West, 1992).

O paládio (Pd) é um metal de transição localizado no 5º período e família 10 da Tabela Periódica. Quando combinado seu número de oxidação pode variar de 0 a 4+, sendo o 2+ o número de oxidação mais estável e comum (LEE, 1999).

Devido à sua semelhança química com a platina, alguns complexos de paládio têm sido estudados visando à obtenção de novos fármacos. Também existem compostos de paládio que possuem boa atividade antitumoral, tuberculostática e, além disso, são promissores agentes anti-infecciosos (SILVA; GUERRA, 2011).

Neste sentido, o desenvolvimento de novas drogas contendo metais consiste na síntese de espécies que induzam às respostas imunes apropriadas e haja seletivamente contra as células. Assim, a coordenação de moléculas orgânicas aos centros metálicos, muitas vezes potencializa as atividades biológicas nos complexos estimulando os químicos sintéticos numa intensa busca da composição ideal entre ligantes orgânicos e os metais (BERALDO, 2011).

Com isso, uma série de pesquisadores das mais diversas áreas da química tem se dedicado ao estudo e desenvolvimento de metalodrogas, a fim de oferecer uma alternativa mais eficiente para o tratamento das mais diversas patologias existentes, dentre elas o câncer e a tuberculose (MAIA et al, 2010).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Síntese e caracterização de complexos de paládio(II) analisando a inserção e eficiência de ligantes orgânicos derivados do limoneno como o 3 e 4-nitrobenzaldeído-tiossemicarbazona, além do uso dos ligantes clorido e tiocianato coordenados ao centro metálico de paládio(II).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar o complexo precursor de paládio(II) utilizando acetonitrila (CH_3CN) como reagente;
- Sintetizar os ligantes 3-nitrobenzaldeído-tiossemicarbazona (3- NO_2 -TSC) e 4-nitrobenzaldeído-tiossemicarbazona (4- NO_2 -TSC) derivados do limoneno e caracterizá-los por meio de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Carbono (^{13}C) e Hidrogênio (^1H) e espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV);
- Sintetizar o complexo de paládio(II) utilizando o composto precursor e os ligantes orgânicos sintetizados;
- Fazer substituição dos grupos cloridos (Cl^-) do complexo precursor de paládio(II) pelo ligante tiocianato- κ -S.
- Verificar a pureza dos complexos formados através de ponto de fusão;
- Estudar a caracterização dos complexos, através das técnicas de espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), análise termogravimétrica (TGA) e difração de raios X de pó (DRX).

3 JUSTIFICATIVA

Pesquisas envolvendo fármacos têm sido tradicionalmente desenvolvidas por químicos orgânicos, os quais têm prestado grande contribuição por meio das preparações de drogas eficientes no tratamento de diversas patologias (FARIAS, 2009). Contudo verifica-se que além da grande contribuição das drogas orgânicas, nas últimas décadas diversos compostos inorgânicos com aplicações biomédicas têm sido desenvolvidos, abrindo novos horizontes para o tratamento e diagnóstico de diversas doenças, dentre elas o câncer e a tuberculose (ORVIG e ABRAMS, 1999; MAIA et al, 2010).

Embora existam inúmeros estudos pautados no desenvolvimento de novas drogas para o tratamento dessas doenças, ainda é um grande desafio o desenvolvimento de um fármaco que apresente uma atividade eficiente que atinja as células doentes, sem afetar diretamente as células saudáveis, reduzindo assim os efeitos colaterais dos pacientes (RUIZ et al, 2005).

Pensando nisso e pautados em estudos da literatura, surge-se a necessidade de estudar a potencialidade de novos fármacos para o tratamento de tumores e da tuberculose. A escolha do metal e do ligante se resume nas propriedades físico-químicas dos mesmos, bem como, em suas propriedades como agentes biomédicos (Beraldo, 2011).

A eficiente atividade antitumoral/tuberculostática do ligante orgânico tiossemicarbazona derivada do limoneno aliada as propriedades químicas do paládio é uma nova proposta de compostos que podem ser fortes candidatos no desenvolvimento de novas drogas para o tratamento destas patologias, visto que ligantes de tiossemicarbazonas por si só, são agentes que apresentam eficientes atividades antitumorais e tuberculostáticas (Quiroga, et al 1998 apud Beraldo 2004, WEST, PADHYE e SONAWANE, 1991).

Ligantes como as tiossemicarbazonas, quando coordenados ao paládio(II), podem potencializar essa eficiência/atividade, uma vez que o estado de oxidação mais comum deste metal é o 2+ e assim este íon passa a ter configuração d^8 , o qual tende a formar complexos quadrados planares, assim como a cisplatina, um quimioterápico amplamente conhecido e utilizado no tratamento do câncer, mas que apresenta inúmeros efeitos colaterais (ROGÉRIO, 2013).

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Câncer

Com base no documento “World Cancer Report (2014)” publicado na Agência Internacional de Pesquisa ao Câncer (IARC), é indiscutível que o câncer é um problema de saúde pública, especialmente entre os países em desenvolvimento, onde é esperado que, nas próximas décadas, o impacto do câncer na população corresponda a 80% dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para 2025.

Segundo a definição do Instituto Nacional de Câncer (INCA) o câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas (INCA, 2013).

É importante salientar que um tumor não é a mesma coisa que câncer, o tumor pode ser benigno ou maligno, conforme determinadas características que são somente detectadas por um médico especializado e após exame anatomopatológico. O tumor quando maligno pode ser chamado de câncer ou neoplasia maligna, por possuir células “defeituosas” que não desempenham a função biológica adequada, ou seja, o câncer é uma proliferação anormal do tecido, que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo e tende à autonomia e à perpetuação, com efeitos agressivos sobre os portadores (INCA, 2013).

Ainda conforme o INCA (2013) as causas de câncer são as mais variadas possíveis, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando inter-relacionadas. As causas externas relacionam-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural. As causas internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas, ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Esses fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células normais.

Considerando esses fatores e com base nos dados levantados pelo projeto GLOBOCAN publicado no IARC (2012), os tipos de câncer mais incidentes no mundo foram pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes foram pulmão (16,7%), próstata (15,0%), intestino (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Em mulheres, as maiores frequências encontradas foram mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%).

A estimativa para o Brasil, no biênio 2016-2017, aponta a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (aproximadamente 180 mil casos novos), ocorreram cerca de 420 mil casos novos de câncer (INCA, 2015). A seguir será apresentada uma estimativa Nacional dos dez tipos de câncer mais incidentes no ano de 2016.

Tabela 1: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes do Brasil estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma.

Localização Primária	Casos	%	Localização Primária	Casos	%
Homens			Mulheres		
Próstata	61.200	28,6%	Mama feminina	57.960	28,1%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1%	Cólon e Reto	17.620	8,6%
Cólon e Reto	16.660	7,8%	Cólon do útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%	Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Cavidade oral	11.140	5,2%	Estômago	7.600	3,7%
Esôfago	7.950	3,7%	Corpo do útero	6.950	3,4%
Bexiga	7.200	3,4%	Ovário	6.150	3,0%
Laringe	6.360	3,0%	Glândula Tireoide	5.870	2,9%
Leucemias	5.540	2,6%	Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%	Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

Fonte: Adaptado de INCA, 2015.

Para a região Sul a estimativa dos dez tipos de câncer mais incidentes no ano de 2016, foram: câncer de próstata; traqueia, brônquio e pulmão; cólon e reto; estômago; esôfago; cavidade oral; laringe; sistema nervoso central; bexiga e leucemias (INCA, 2015). A quantidade de casos e o percentual de

acordo com as classificações de homens e mulheres será apresentado na Tabela 2.

Tabela 2: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes da região Sul estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma.

Localização Primária	Casos	%	Localização Primária	Casos	%
Homens			Mulheres		
Próstata	13.590	25,0%	Mama feminina	10.970	25,0%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	5.000	9,2%	Cólon e Reto	3.430	7,8%
Cólon e Reto	3.180	5,8%	Traqueia, Brônquio e Pulmão	3.040	6,9%
Estômago	2.440	4,5%	Cólon do útero	2.240	5,1%
Esôfago	2.390	4,4%	Estômago	1.280	2,9%
Cavidade oral	2.260	4,2%	Sistema Nervoso Central	1.250	2,8%
Laringe	1.540	2,8%	Ovário	990	2,3%
Sistema Nervoso Central	1.480	2,7%	Leucemias	980	2,2%
Bexiga	1.330	2,4%	Linfoma não Hodgkin	970	2,2%
Leucemias	1.220	2,2%	Pele Melanoma	960	2,2%

Fonte: Adaptado de INCA, 2015.

Para combater o crescimento desordenado dessas células tumorais, inúmeros métodos são conhecidos e indicados aos pacientes, destes pode-se destacar a intervenção cirúrgica, a radioterapia, a quimioterapia, a imunoterapia e a terapia fotodinâmica (FARIAS, 2009). A utilização ou combinação destes tratamentos pode variar de acordo com o quadro clínico dos enfermos.

Dentre as opções de tratamento, a quimioterapia (embora apresente efeitos adversos) é um dos meios mais utilizados para este fim e por essa razão será destinado um tópico específico para maior compreensão e discussão do assunto em questão.

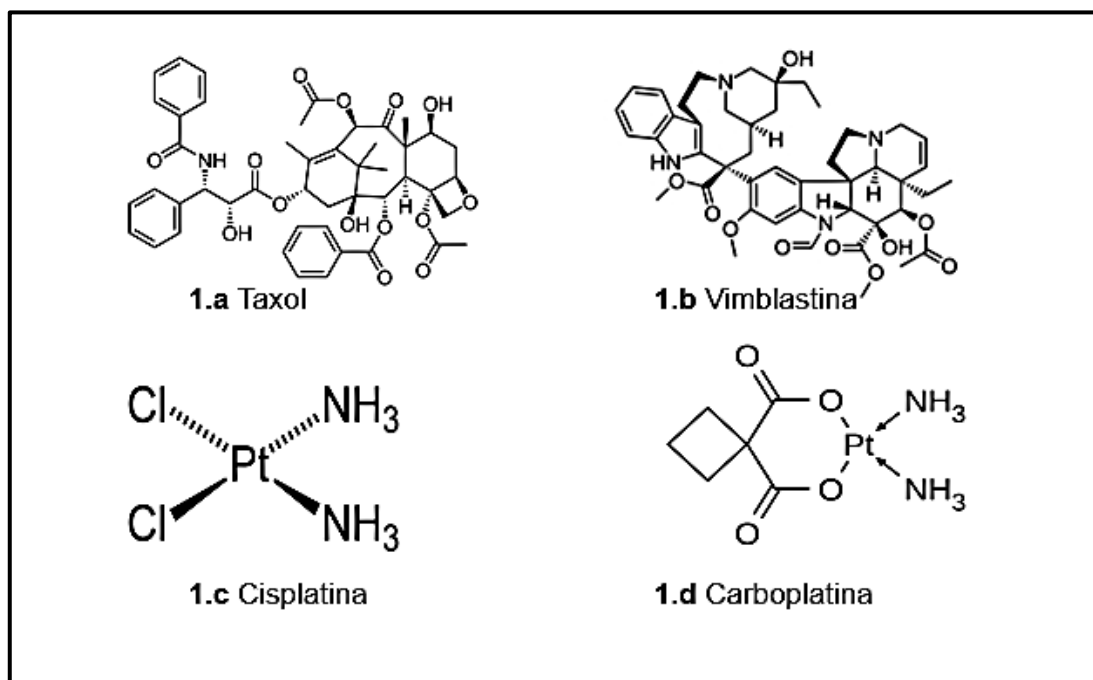
4.2 Quimioterapia

A quimioterapia é um tratamento que utiliza de uma ou mais drogas para destruir células doentes que formam um tumor (FARIAS, 2009). Esses medicamentos quando consumidos são levados pela corrente sanguínea a

todas as partes do corpo, destruindo as células doentes que formam o tumor e impedindo o mesmo de se espalhar para outras regiões do corpo. Ele pode ser administrado de forma oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intracranial ou tópico (ALMEIDA, 2014).

Por muito tempo os principais agentes quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer eram compostos orgânicos, mas esse fato mudou no final dos anos 60, quando Rosenberg e colaboradores descobriram acidentalmente a atividade anticancerígena de complexos contendo Platina. Atualmente verifica-se a utilização tanto de compostos orgânicos, como por exemplo, o taxol (Figura 1.a) e a vimblastina (Figura 1.b), quanto de compostos inorgânicos como a cisplatina (Figura 1.c) e a carboplatina (Figura 1.d) (OLIVEIRA, 2011).

Figura 1: Quimioterápicos utilizados no tratamento de câncer.



Fonte: Adaptado de Fontes, César e Beraldo, 2005.

Dentre os medicamentos em destaque a cisplatina é o fármaco mais empregado no tratamento de câncer no mundo e estima-se que as suas vendas giram em torno de 500 milhões de dólares por ano nos Estados Unidos da América - EUA (FARIAS, 2009).

Ela é utilizada em cerca de 60% dos tratamentos quimioterápicos para diversos tipos de câncer, como: câncer de testículo, ovário, pulmão, cabeça,

esôfago, pescoço, linfomas, osteossarcoma, melanoma, mama e cévix (RIOS, ANTUNES, BIANCHI, 2009; BENITE, MACHADO, BARREIRO, 2007) além de representar o metalofármaco mais bem sucedido e estudado até hoje, o qual alavancou o estudo da química inorgânica medicinal, mais especificamente, o estudo de complexos metálicos para o tratamento de diversas patologias (FARIAS, 2009).

4.3 Tuberculose (TB)

A tuberculose é uma doença contagiosa grave, com relatos de médicos na Grécia e na Roma antiga e, atualmente, acredita-se que esta doença já era conhecida também no antigo Egito, já que pesquisadores encontraram lesões de tuberculose em múmias. No entanto, somente em 1882 a bactéria responsável pela doença, a *Mycobacterium tuberculosis*, foi isolada pelo cientista alemão Robert Koch; e em sua homenagem, o bacilo da tuberculose ficou conhecido como bacilo de Koch (BK) (SOUZA, 2005).

Essa doença infectocontagiosa causada por uma bactéria, afeta principalmente os pulmões, mas também pode ocorrer em outros órgãos do corpo, como ossos, rins e meninges. Esta doença está associada a fatores comportamentais, como alcoolismo e fumo, que podem causar vulnerabilidade ao organismo, além de ser um risco para pacientes com o vírus HIV (CICILLINI, 2008), pois estes apresentam o sistema de defesa imunológico debilitado.

Ela é transmitida pelo ar, pelo contato próximo com as gotículas de saliva de uma pessoa infectada. Os sintomas incluem tosse prolongada, dor no peito e escarro, que pode ter sangue (CICILLINI, 2008). Normalmente, 90% das pessoas que carregam o bacilo em seu organismo nunca irão desenvolver a tuberculose, tampouco serão capazes de transmiti-la pelo ar.

Com base nos relatos evidenciados pela World Health Organization (WHO) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 10,4 milhões de pessoas tiveram tuberculose em 2016 e mais de 1 milhão morreram por conta dessa doença no mundo todo, sendo que as estatísticas apontam que ela está entre as dez doenças que mais causam morte mundialmente.

Dados do Ministério da Saúde (2017) mostraram que no Brasil em 2016, foram diagnosticados e registrados 66.796 casos novos, sendo 12.809 casos

de retratamento de tuberculose. Ainda no que se refere essa pesquisa, o Brasil apresentou cerca de 4.543 óbitos por tuberculose, sendo os estados do Rio de Janeiro, Pernambuco, Amazonas e Pará os quatro estados com maior incidência de óbito por essa doença (Tabela 3).

Tabela 3: Vinte estados brasileiros com maior número de morte por tuberculose no Brasil no ano de 2016, para cada 100 mil habitantes.

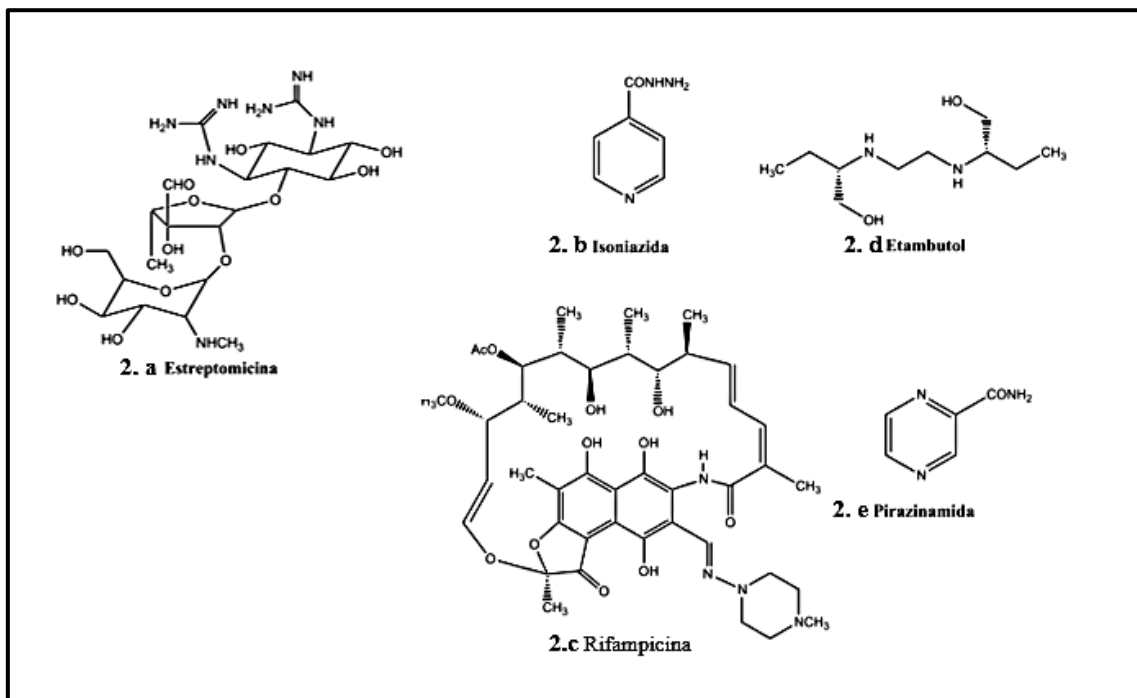
Tuberculose		
Estados Brasileiros	Coefficiente de Incidência	Coefficiente de Mortalidade
Rio de Janeiro	61,2	5,0
Pernambuco	45,0	4,5
Amazonas	67,2	3,2
Pará	39,3	2,6
Acre	41,2	2,5
Rio Grande do Sul	37,5	2,5
Bahia	26,1	2,5
Ceará	33,5	2,4
Alagoas	27,2	2,3
Mato Grosso	31,3	2,2
Maranhão	29,0	2,2
Paraíba	27,0	2,2
Rio Grande do Norte	27,0	1,9
Espírito Santo	26,2	1,9
Mato Grosso do Sul	30,9	1,9
Amapá	28,4	1,8
Rondônia	33,1	1,4
Piauí	18,5	1,4
Paraná	18,9	1,1
Minas Gerais	15,8	1,1

Fonte: Adaptado de Boletim Epidemiológico-Ministério da Saúde, 2017.

Conforme reportado no “Global Tuberculosis 2017” da plataforma WHO, no Brasil durante o ano de 2016 foram investidos cerca de 67 milhões de dólares no tratamento da tuberculose. Para o tratamento dessa doença alguns

fármacos são conhecidos e indicados, como por exemplo: estreptomicina (SM) (Figura 2.a), isoniazida (INH) (Figura 2.b), rifampicina (RPM) (Figura 2.c), o etambutol (EMB) (Figura 2.d) e a pirazinamida (PZA) (Figura 2.e) (SOUZA e VASCONCELOS, 2005).

Figura 2: Principais fármacos utilizados no tratamento de tuberculose.



Fonte: Retirado de Souza e Vasconcelos, 2005.

A estreptomicina é um antibiótico produzido a partir de uma bactéria conhecida por *Streptomyces griseus*, descoberta em 1944 por Selman Waksman, dando origem ao primeiro fármaco eficiente capaz de atuar no combate à tuberculose (SOUZA e VASCONCELOS, 2005).

A partir da descoberta da estreptomicina é que surgiram os demais medicamentos: a isoniazida (1952), a rifampicina (1965), etambutol (1960) e pirazinamida (sintetizada em 1936, porém só usada em 1970), são drogas utilizadas no estágio inicial da quimioterapia para matar os bacilos resistentes da tuberculose (ZHANG, 2003; SOMOSKOV, 2004).

Um dos principais problemas apontados por Souza e Vasconcelos (2005) no tratamento contra a tuberculose, é o tempo relativamente longo (6 a 12 meses), o que faz com que alguns pacientes desistam do mesmo, uma vez que a ingestão desses fármacos resulta em uma série de efeitos colaterais

(como náuseas, vômitos, icterícia, perda de equilíbrio, asma, alterações visuais, entre outros) que geram desconforto ao doente.

Além dos fármacos orgânicos, surgiram também os metalofármacos, os quais tem se mostrado importantes aliados da química inorgânica medicinal no combate à tuberculose. Neste sentido, alguns complexos de paládio(II) tem sido amplamente estudados, devido sua vasta possibilidade de aplicação. Em um de seus trabalhos Maia e colaboradores (2010) investigaram as propriedades medicinais de três complexos de paládio(II) com ligantes tiossemicarbazonas *N*(4)-substituídas, que são: $[\text{Pd}(\text{aptsc})(\text{PPh}_3)](\text{NO}_3)\text{H}_2\text{O}$ **(1)**, $[\text{Pd}(\text{apmtsc})(\text{PPh}_3)](\text{NO}_3)$ **(2)** e $[\text{Pd}(\text{apptsc})(\text{PPh}_3)](\text{NO}_3)\text{H}_2\text{O}$ **(3)**, onde PPh₃ = trifenilfosfina; Haptsc = 2-acetilpiridina-tiossemicarbazona; Hapmtsc = 2-acetilpiridina-*N*(4)-metil-tiossemicarbazona e Happtsc = 2-acetilpiridina-*N*(4)-fenil-tiossemicarbazona.

Segundo Maia et al (2010) todos os complexos citados apresentaram atividade antitumoral em células de câncer de mama com Índice de Citotoxicidade (IC_{50}) igual a $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$, o que indica que esses complexos podem ter o mesmo mecanismo de ação bioquímica que não os da cisplatina e da tiossemicarbazona, além disso, os complexos (1) e (3) apresentaram também eficiente atividade tuberculostática, maior que a própria tiossemicarbazona livre, com valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) comparáveis ou melhores a alguns fármacos usados clinicamente contra tuberculose.

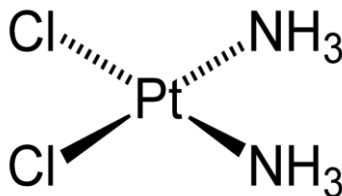
Por esse motivo, a Química Inorgânica Medicinal tem se dedicado ao estudo e desenvolvimento de novos fármacos, afim de oferecer uma nova alternativa para o tratamento da tuberculose e superar as deficiências e necessidades dessa terapia (MAIA et al 2010; LOBANA et al, 2013; ZHU et al, 2012; TARALLO et al, 2010).

4.4 A importância da Química Inorgânica Medicinal no estudo e desenvolvimento de novos metalofármacos de paládio(II)

Embora o desenvolvimento da química inorgânica medicinal tenha se introduzido devido os estudos de Paul Ehrlich e Alfred Werner, o estudo de metalofármacos só foi efetivamente alavancado após as investigações e

descobertas de Barnett Rosenberg na década de 60 sobre o quimioterápico *cis*-di(amin)dicloridoplatina(II) (Figura 3), popularmente conhecida como cisplatina (BERALDO, 2014).

Figura 3: Representação da fórmula estrutural do complexo *cis*-di(amin)dicloridoplatina(II), conhecido como cisplatina.



Fonte: Arquivo próprio.

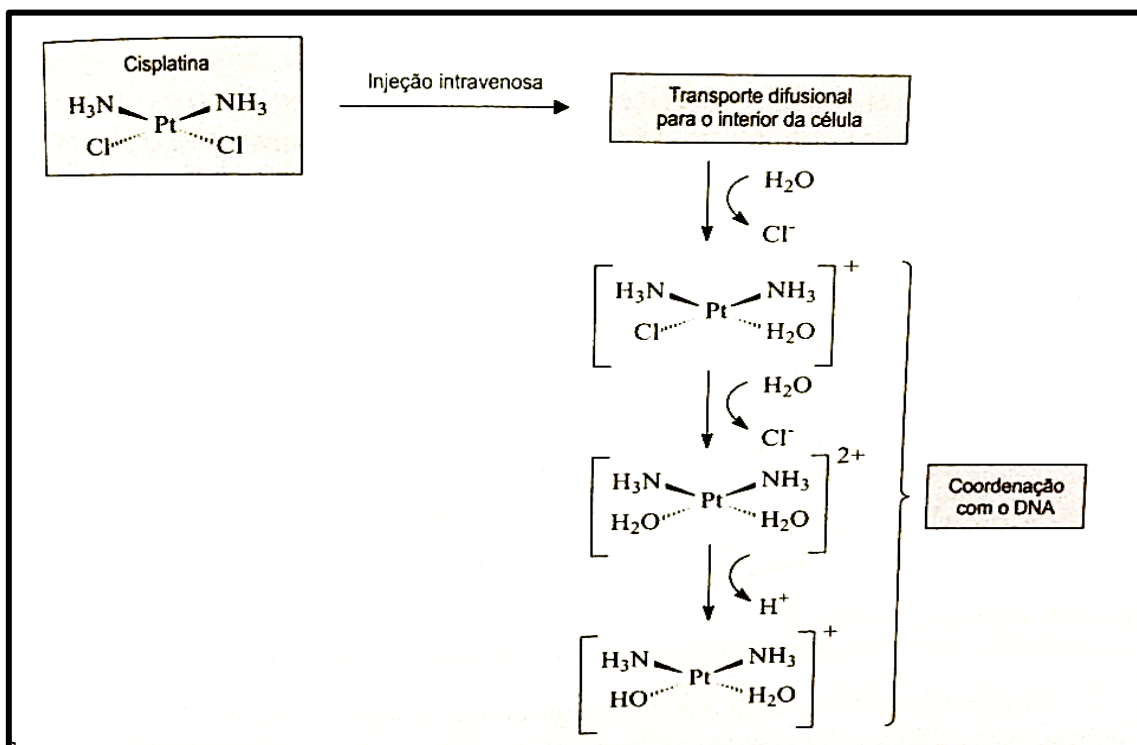
A cisplatina é um quimioterápico amplamente utilizado e conhecido no tratamento de pacientes que possuem algum tipo de neoplasia. O sistema de atuação da cisplatina fundamenta-se na interação desta com as fitas do DNA (ALMEIDA e FONTES, 1997).

O DNA é um polímero formado por quatro unidades básicas chamada monômeros, estes são conhecidos por nucleotídeos e apresentam em sua estrutura um grupo fosfato (PO_4^{3-}), um açúcar denominado pentose e uma base nitrogenada (o que difere um nucleotídeo de outro). Essas bases nitrogenadas são denominadas adenina (A), guanina (G), timina (T) e citosina (C). As duas primeiras são conhecidas como purinas e assemelham-se estruturalmente, enquanto que as duas últimas são denominadas pirimidinas (LEHNINGER, 2000 apud CRISAFULI, 2012).

O mecanismo de ação da cisplatina (Figura 4) acontece por meio da substituição do grupo clorido do composto por nucleófilos como a água. Dessa maneira o oxigênio da água presente no complexo de platina(II) interage facilmente com as bases nitrogenadas da fita de DNA, o que possibilita uma ligação de hidrogênio entre eles (FARIAS, 2009).

Ainda segundo o autor, o local mais favorável para haver essa interação é a posição 7 da guanina, visto que ela apresenta um caráter mais básico do que os demais grupos (Figura 5). Essa interação é extremamente forte, o que implica em um composto mais estável, este por sua vez inibe a replicação e transcrição do DNA e proporciona à programação da morte celular (FONTES, CÉSAR e BERALDO, 2005), conhecida como apoptose.

Figura 4: Mecanismo de ação da cisplatina.



Fonte: Retirado de Farias, p.397, 2009.

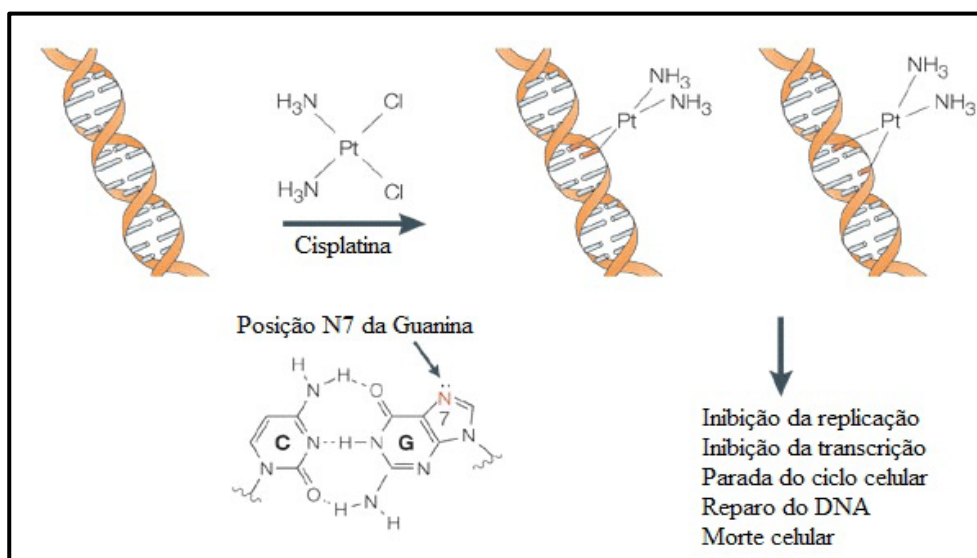
Embora a cisplatina seja um composto promissor no tratamento do câncer, ainda assim, existem algumas contraindicações, que são seus efeitos colaterais. Sintomas como náuseas, vômitos e queda de cabelo, são apresentados pelos pacientes que utilizam deste medicamento, uma vez que, da mesma maneira que a cisplatina apresenta atividade eficiente para destruir as células doentes, ela atua na mesma proporção nas células saudáveis (KELLAND, 1999).

Com base nesta informação, Beraldo (2011) acredita que o grande desafio dos pesquisadores é o estudo e desenvolvimento de novos metalofármacos que apresentem atividade frente a uma célula cancerígena, baixa toxicidade e por consequência promova menos efeitos colaterais aos pacientes.

Neste sentido, um grande e forte candidato aos estudos de metalofármacos é o Paládio(II), uma vez que o mesmo apresenta muitas singularidades com o metal Platina(II). O grande diferencial do paládio quando comparado a platina é que em geral, o mesmo apresenta maior solubilidade em

água, portanto para o sistema biológico é mais favorável, além de ser mais viável economicamente, favorecendo o custo benefício e, além disso, este apresenta raio iônico semelhante ao da platina o que reflete em suas muitas similaridades químicas (RAUTERKUS, et al 2003; KASHANIAN, et al 2008; GORBACHEVA, et al 2008, apud BARRA, 2010).

Figura 5: Interação da cisplatina com a fita de DNA.



Fonte: Adaptado de Wang, 2005 apud Almeida, et al, p.338, 2014.

Complexos de paládio(II) com ligantes derivados da tiossemicarbazonas tem-se mostrado agentes promissores no tratamento de câncer, visto que o ligante tiossemicarbazona isoladamente apresenta atividade antitumoral em algumas linhagens de células cancerígenas. Além disso, há relatos na literatura que a complexação deste metal com a tiossemicarbazona potencializa essa atividade, como é verificado nas pesquisas de Quiroga et al (1998) apud Beraldo (2004) sobre os complexos de *p*-isopropilbenzaldeído tiossemicarbazona que apresentam atividade citotóxica em algumas células cancerígenas e bom índice terapêutico em células que foram resistentes a cisplatina.

Outra classe de compostos que merece destaque são os compostos ciclopaladados. Ruiz (2008) mostrou através de seus estudos que compostos ciclopaladados possuem a capacidade de realizar apoptose (morte celular programada) que segundo Grivicich, Regner e Rocha (2007) é um processo

essencial para a manutenção do desenvolvimento dos seres vivos, sendo importante para eliminar células supérfluas ou defeituosas. Ainda segundo esses autores durante a apoptose, a célula sofre alterações morfológicas características desse tipo de morte celular.

Dentre as alterações causadas pela apoptose tem-se a fragmentação internucleossômica do DNA. Neste contexto os compostos ciclopaladados estudados por Ruiz (2008) atuaram sobre a fita do DNA e induziram mudanças que não haviam sido reparadas pela célula e que por fim levaram à apoptose. Nadeem et al (2009) também realizou um estudo com essa categoria de compostos e utilizou as tiossemicarbazonas como ligante. Em seu trabalho o autor evidenciou que esses compostos inibiram a síntese de DNA em células de leucemia e induziram a apoptose em células tumorais resistentes a cisplatina.

Por fim, o estudo de compostos de paládio(II) está sendo amplamente pesquisado e desenvolvido e vem como um desafio para encontrar resultados ainda mais promissores e significativos no meio medicinal.

4.5 Química do Paládio

O paládio (Pd) é um metal de aparência cinza esbranquiçado, inerte em sua forma maciça, não perde o brilho e é pouco oxidante, isto é, não reage com o ar e a água à temperatura ambiente (LEE,1999).

Elemento químico de número atômico 46 e massa atômica de $106,42 \text{ g.mol}^{-1}$, é um metal de transição pertencente ao grupo 10, localiza-se no 5º período, bloco *d*. No estado fundamental o paládio apresenta configuração eletrônica do [Kr] $4d^{10}$. Seu número de oxidação pode variar de 0 a 4+, sendo o 2+ o estado de oxidação mais comum para ele. O íon Pd^{2+} tem configuração eletrônica d^8 e por esse motivo possui a capacidade de formar compostos quadrado planares. Como propriedades físicas, apresenta um ponto de fusão de $1.554 \text{ }^\circ\text{C}$ (LEE,1999).

O Pd apresenta muitas semelhanças químicas com a platina (Pt) por serem da mesma família e assim, alguns complexos de paládio têm sido estudados visando à obtenção de novos fármacos. Também existem compostos de paládio que possuem boa atividade antitumoral, tuberculostática

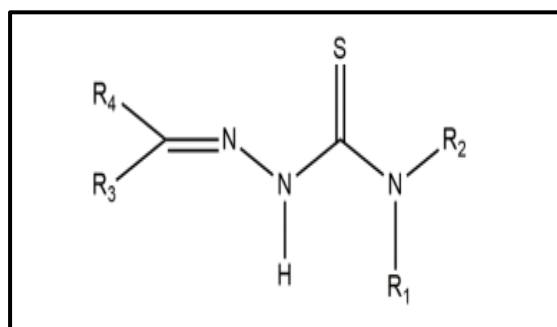
e, além disso, são promissores agentes anti-infecciosos (ALVES; SILVA; GUERRA, 2010).

A complexação da tiossemicarbazona (que é um ligante do tipo N, S-doador) ao centro metálico Pd^{2+} ocorre geralmente via átomo tiocarbonílico e é relativamente forte. Os complexos de Pd(II) contendo ligantes N, S-quelantes apresentam um grande potencial antitumoral, uma vez que são termodinamicamente mais estáveis e cineticamente menos lábeis, quando comparado aos seus análogos constituídos por ligantes monodentados (KUDUK et al, 2004).

4.6 Tiossemicarbazonas

As tiossemicarbazonas (Figura 6) são compostos sintéticos que apresentam inúmeras propriedades biológicas. Dentre as funções biológicas das tiossemicarbazonas, ressalta-se sua eficiente atividade antimicrobiana, antiviral, antifúngica e antimalárica, as quais têm despertado grande interesse da indústria farmacêutica, entretanto a atividade mais estudada atualmente tem sido a antitumoral (SOARES, 2008).

Figura 6: Estrutura geral das tiossemicarbazonas derivadas do limoneno



Fonte: Adaptado de Sousa, et al 2013.

As tiossemicarbazonas são ligantes com grande capacidade doadora de pares de elétrons, devido à presença de átomos de nitrogênio, principalmente na forma de base de Schiff e de enxofre como tiocarbonila. Sendo particularmente úteis para complexação de metais de transição, visto que, dependendo da maneira com que o ligante é coordenado a estabilidade do mesmo tende a aumentar (ABOU-MELHA, FARUK, 2008).

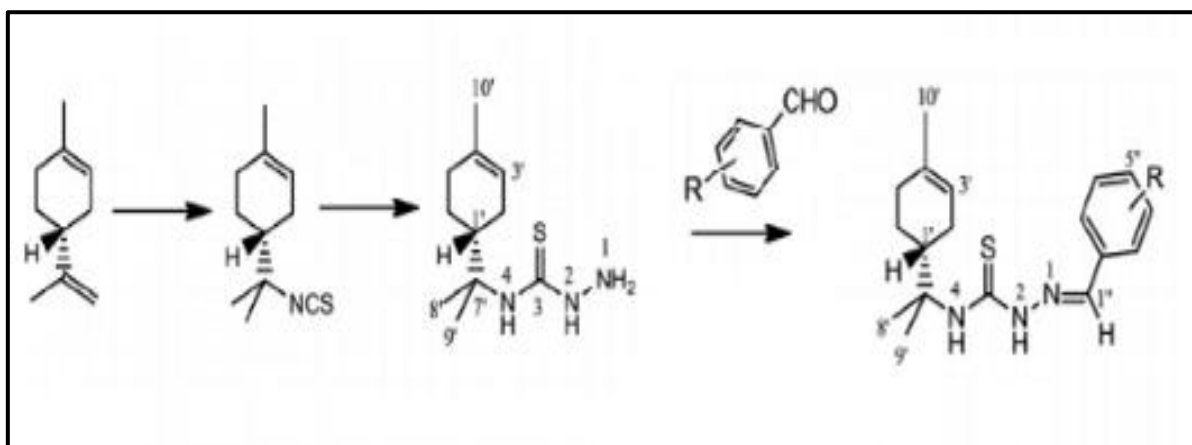
De maneira geral, as tiossemicarbazonas atuam como ligantes quelantes pois, são bidentados, isto é, apresentam átomos de nitrogênio e enxofre (átomos doadores de elétrons) disponíveis para coordenar a íons metálicos de forma quelante bidentada formando anéis pentagonais com grande estabilidade devido à baixa tensão angular (PEDERZOLLI, 2011). Essa condição de formar complexos quelantes estáveis é um dos parâmetros que atribui à atividade biológica das tiossemicarbazonas (TENÓRIO, 2005).

Ainda no que se refere à atividade biológica das tiossemicarbazonas, a eficiência conferida a essa classe de compostos está relacionada à alta afinidade do ligante com a enzima ribonucleotídeo redutase (RR) responsável pela duplicação das fitas do DNA (BERALDO, 2004). Segundo a mesma autora, as tiossemicarbazonas são importantes inibidores de enzimas do ácido desoxirribonucleico (DNA).

As tiossemicarbazonas podem ser preparadas por meio de duas rotas, sendo elas por rota direta (Figura 7), onde a reação ocorrerá entre a tiossemicarbazida com aldeídos e/ou cetonas em catálise ácida ou por meio da rota indireta, através do preparo prévio da tiossemicarbazida utilizando hidrazina ($\text{NH}_2\text{-NH}_2$) e diferentes reagentes, seguida de condensação com o derivado carbonilado específico (TENÓRIO, 2005).

Essas reações apresentam baixo custo de síntese, além de grande economia de átomos, uma vez que, com exceção da água que é liberada na sua síntese, todos os outros átomos dos compostos reagentes estarão presentes na molécula final (DU et al., 2002).

Figura 7: Rota sintética das tiossemicarbazonas derivadas do limoneno.



Legenda: 4. R=H; 5. R=4-CH₃; 6. R=4-OCH₃; 7. R=4-OH; 8. R=2-OH; 9. R=4-N(CH₃)₂; 10. R=4-11. R=2-Cl; 12. R=3-Cl; 13. R=4-Cl; 14. R=3-OCH₃,4-OH; 15. R=2-NO₂, 16. R=3-NO₂.

Fonte: Vandresen, 2014.

A obtenção destas espécies pode ser caracterizada por espectroscopia vibracional na região do infravermelho.

4.7 Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho (IV)

A espectroscopia na região do infravermelho é uma ferramenta importante e muito utilizada para a identificação de compostos inorgânicos e orgânicos puros, visto que, todas as espécies moleculares (exceto O₂, N₂ e Cl₂) absorvem radiação infravermelha (SKOOG, et al, 2013, p.768).

Neste contexto, a espectroscopia vibracional do IV é usada para caracterizar os compostos em termos da força e do número de ligações que estão presentes. Ela é usada para detectar a presença de compostos conhecidos (impressão digital), acompanhar as variações de concentração de uma espécie durante uma reação, determinar os constituintes de um composto desconhecido (tal como a presença de ligantes CO) determinar a estrutura mais provável de um composto e medir as propriedades das ligações (constantes de força) (SHRIVER, 2008, p.197).

Com isso, o propósito do estudo vibracional para compostos inorgânicos refere-se à região de baixa energia. Para o químico inorgânico, esse fator é importante, pois é nessa região de baixa energia espectral que acontecem as vibrações metal-ligante. Uma distinção nítida das vibrações metal-ligante não é simples devido à elevada mistura das diferentes coordenadas internas que tomam parte na descrição do modo (CUNHA, et al, 2014).

O objetivo dessa técnica é a determinação de grupos funcionais de um determinado material ou composto. Como cada grupo funcional absorve em frequência característica de radiação no IV sendo possível prever e caracterizar os grupos funcionais de um padrão ou material desconhecido, através do espectro de absorção da amostra (gráfico de intensidade de radiação versus número de onda (cm⁻¹)) (CIENFUEGOS E VAITSMAN, 2000).

4.8 Análise Termogravimetria (TGA)

As chamadas análises térmicas, técnicas térmicas ou técnicas termoanalíticas são técnicas que acompanham as variações de uma propriedade física de uma determinada amostra (ou de seus produtos de reação) enquanto a mesma é submetida a uma programação de temperatura (MACKENZIE, 1979). Dentre as técnicas termoanalíticas mais utilizadas, as principais são: Análise Termogravimétrica (TGA - Thermogravimetric Analysis), Termogravimetria Derivada (DTG), Análise Térmica Diferencial (DTA), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Análise Termomecânica (TMA), Análise Dinâmico Mecânica (DMA), Análise de Gás Envolvido (EGA) e Termoptometria.

No desenvolvimento desse trabalho será utilizada a análise termogravimétrica (TGA) a qual tem por princípio básico a variação de massa de uma determinada amostra por meio da variação da temperatura controlada ou do tempo. Para isso, as medidas necessitam de uma microbalança eletrônica, um forno de temperatura programável e um controlador que permite que a amostra seja aquecida e pesada (SHRIVER, et al, 2008). Os resultados da análise são apresentados na forma de uma curva termogravimétrica, onde a variação de massa é caracterizada em função da temperatura ou do tempo (CIENFUEGOS E VAITSMAN, 2000).

Essa técnica é extremamente utilizada e conhecida pelos químicos inorgânicos, uma vez que, ela fornece informações sobre a estabilidade térmica dos compostos (Análise Termogravimétrica), sobre a entalpia de ligação metal-ligante (Calorimetria Exploratória Diferencial), o que é algo relevante, visto que através dessa informação pode-se inferir (em casos de ligantes diferentes) qual átomo está mais fortemente ligado ao metal e em casos de um único ligante, se os mesmos estão ou não ligados com a mesma força ao centro metálico (FARIAS, 2009).

4.9 Difração de Raios X

A técnica de difração de raios X é uma técnica física pautada no princípio de radiações eletromagnéticas que ocorrem na região do espectro compreendida entre o ultravioleta e raios gama (CIENFUEGOS E VAITSMAN, 2000, p.462).

Essa técnica pode ser classificada em dois métodos: a difração de raios X em pó e difração de raios X de monocristal. A principal diferença entre elas é basicamente a maneira com que o composto ou material está organizado (HOLLER, 2009).

No método do pó, o composto apresenta forma policristalina com dimensão de uns poucos micrômetros ou menos, já no método de difração de monocristal, como o próprio nome já diz o composto está em forma de monocristal e por isso apresenta dimensão de dezenas de micrômetros ou mais (SHRIVER, et al 2008).

Para o estudo dos complexos obtidos serão utilizados a técnica de raios X em pó, pois conforme sugere a literatura de Shriver (2008) através dessa técnica pôde-se investigar a formação de fases e as variações das estruturas dos sólidos obtidos e com isso confirmar ou não as informações conferidas pelas demais técnicas instrumentais analíticas sobre os compostos.

4.10 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma técnica espectroscópica que envolve a absorção da radiação eletromagnética por um núcleo atômico, colocado em um campo magnético (ATKINS e PAULA, 2012).

Essa técnica permite a determinação do número, do tipo e das posições relativas de certos átomos de uma molécula. Esse tipo de espectroscopia se aplica apenas aos átomos que têm momentos magnéticos nucleares devido as propriedades do spin nuclear (PAVIA, et al, 2009, p.769).

Do ponto de vista inorgânico o RMN é uma técnica relevante, pois fornece informações sobre a velocidade e a natureza da troca de ligantes em moléculas fluxionais (SHRIVER,2008).

Para a caracterização dos ligantes foi utilizado a técnica de RMN de ^{13}C e ^1H afim de obter informações a respeito da forma e simetria de como a molécula está estruturada.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 Reagentes e solventes utilizados

Os reagentes e solventes utilizados nas sínteses dos complexos estão descritos na Tabela 4, sendo que o 3-nitrobenzaldeído-tiossemicarbazona (3-NO₂-TSC) e o 4-nitrobenzaldeído-tiossemicarbazona (4-NO₂-TSC) foram sintetizados.

Tabela 4: Procedência dos reagentes e solventes utilizados.

Reagentes	Fórmula	Procedência
Cloreto de paládio(II)	PdCl ₂	Neon
Tiocianato de Potássio	KSCN	Biotec
Azida de Sódio	NaN ₃	Vetec
Acetonitrila	CH ₃ CN	Biotec
Metanol	CH ₃ OH	Alphatec
Acetona	C ₃ H ₆ O	Alphatec
Éter Etílico	C ₄ H ₁₀ O	Alphatec

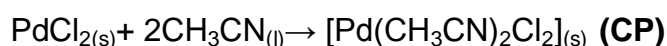
Fonte: Arquivo próprio.

5.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.2.1 Síntese do composto precursor de paládio(II) (CP)

O composto precursor de paládio(II) foi preparado a partir de uma reação entre cloreto de paládio(II) e acetonitrila (CH₃CN), na proporção de 1:2. Para tal síntese foram utilizados 1 g de cloreto de paládio(II) e 20 mL de acetonitrila. A reação foi realizada sob agitação magnética por 1 hora. O

composto proveniente da reação foi isolado por filtração simples e lavado com éter (FRANCHI, 2013).

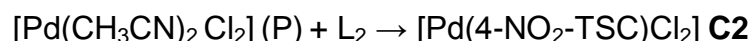
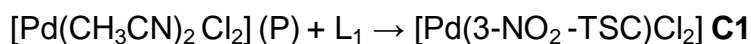


5.2.2 Preparação dos ligantes 3-nitrobenzaldeído-tiossemicarbazona (3-NO₂-TSC) e 4-nitrobenzaldeído-tiossemicarbazona (4-NO₂-TSC)

As tiossemicarbazonas foram preparadas a partir de uma reação de condensação entre tiossemicarbazida e os aldeídos (3-nitrobenzaldeído e 4-nitrobenzaldeído) utilizando catálise ácida com o suporte sólido SiO₂:H₂SO₄ 5%, conforme sugerido pelo protocolo de síntese, reportado por Vandresen (2014) e caracterizados pelas técnicas de RMN de ¹³C e ¹H e IV. A rota sintética da preparação das tiossemicarbazonas encontra-se no tópico de referencial teórico (Figura 7).

5.2.3 Síntese dos complexos de paládio(II) utilizando as tiossemicarbazonas

O complexo [PdCl₂(TSC)] foi obtido a partir da reação entre o precursor de paládio(II) [Pd(CH₃CN)₂Cl₂] (CP) com os ligantes L₁ e L₂, sendo que L₁ representa: 3-nitrobenzaldeído-tiossemicarbazona (3-NO₂-TSC) (C1) e L₂: 4-nitrobenzaldeído-tiossemicarbazona (4-NO₂-TSC) (C2) ambos derivados do limoneno. A reação foi realizada na razão molar 1:1 sob refluxo por 2 horas, conforme reportado pela literatura Bharti, et al (2004). A seguir serão apresentadas as rotas de síntese descritas acima.



O composto C1 apresentou coloração amarelo escuro com intervalo de fusão de 91 °C-113 °C, enquanto que o composto C2 apresentou uma coloração marrom e intervalo de decomposição entre 226 °C - 260 °C.

5.2.4 Substituição do grupo clorido do complexo precursor de paládio(II) [Pd(CH₃CN)₂Cl₂] pelo ligante tiocianato-κ-S

Os ligantes cloridos dos complexos C1 e C2 foram substituídos por ligantes tiocianatos-κ-S na razão molar 1:2, obtendo como produtos os compostos C3 e C4. Esta reação foi feita em mistura metanol:acetona (2:1) em refluxo por 2 horas.



O composto C3 apresentou coloração amarela e intervalo de decomposição de 126,5 °C - 132,0 °C, enquanto que o composto C4 apresentou uma coloração laranja e intervalo de decomposição de 173 °C – 226 °C.

5.2.5 Técnicas de Caracterização

As técnicas de caracterização, bem como as principais informações a respeito dos equipamentos utilizados neste trabalho estão descritos abaixo.

5.2.6 Espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho (IV)

As medidas de espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho foram realizadas na Universidade Tecnológica Federal do Paraná, câmpus Londrina utilizando um espectrofotômetro FT-IR Spectrometer Spectrum Two, Perkin Elmer, acoplado ao acessório de reflectância total atenuada (ATR/FTIR) sendo as medidas feitas no intervalo de 4000 a 400 cm⁻¹.

5.2.7 Análise Termogravimétrica (TGA)

As medidas de termogravimetria foram realizadas na Universidade Tecnológica Federal do Paraná, campus Londrina utilizando um analisador térmico de modelo e marca TGA- 51/51 H SHIMADZU, do departamento de engenharia de materiais.

5.2.8 Difração de Raios X (DRX)

As medidas de DRX foram realizadas em parceria com a Universidade Estadual Paulista - UNESP " Júlio de Mesquita Filho" campus de Presidente Prudente, em um equipamento de marca Shimadzu, modelo XRD-6000, utilizando radiação de Cu K α , tensão de 40 kV e corrente de 30 mA, sendo a varredura feita em um ângulo de 2 θ entre 10° e 70°.

5.2.9 Ponto de Fusão

As medidas de ponto de fusão foram realizadas na Universidade Tecnológica Federal do Paraná, câmpus Londrina, no aparelho digital de Ponto de Fusão de marca MQ APF-302, com temperatura limite máxima de 350 °C.

5.2.10 Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^{13}C e ^1H foram realizados na Universidade Estadual de Maringá (UEM) e foram registrados em um espectrômetro modelo Varian Mercury plus 300 a 300 MHz e 75,45 MHz, respectivamente, com CDCl_3 como solvente e TMS como padrão interno.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A caracterização dos compostos obtidos (C1 a C4), foi realizada através das técnicas de IV, TGA e raios X enquanto que os ligantes 3-nitrobenzaldeído tiossemicarbazona (L1) e 4-nitrobenzaldeído-tiossemicarbazona (L2) derivadas do S-limoneno foram caracterizados pelas técnicas de IV e RMN de ^{13}C e ^1H .

6.1 Caracterização dos ligantes (3-NO₂-TSC) (L1) e (4-NO₂-TSC) (L2)

A espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho dos compostos obtidos evidenciaram que o ligante L1 apresentou bandas em 3335 cm^{-1} referente ao estiramento NH e outra em 2919 cm^{-1} atribuída ao estiramento de ligação C-H. Além disso, uma banda intensa foi evidenciada na região de 1522 cm^{-1} , referente a interação C=C dos carbonos olefínicos. Em 1343 cm^{-1} e 734 cm^{-1} foi verificado bandas referentes ao estiramento assimétrico (ν_{as}) C=N do carbono imínico e a deformação angular (δ) C=S da tiocarbonila, respectivamente (Figura 8).

Já o ligante L2 apresentou bandas em 3329 cm^{-1} referente a interação NH da unidade tiossemicarbazona e outra em 2925 cm^{-1} atribuída a ligação C-H. Outra banda intensa foi verificada em 1509 cm^{-1} referente a interação C=C do carbono olefínico. Por fim, em 1336 cm^{-1} e 747 cm^{-1} foram observadas duas bandas referentes ao estiramento assimétrico (ν_{as}) C=N do carbono imínico e a deformação angular (δ) C=S da tiocarbonila, respectivamente (Figura 8).

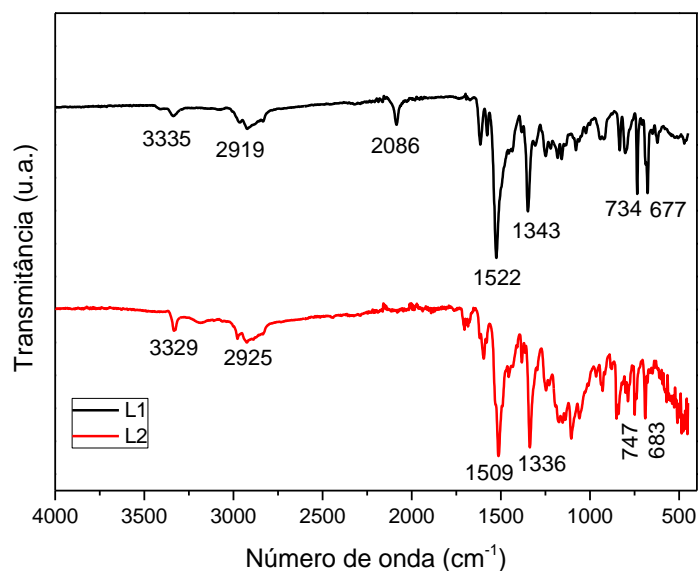
As bandas de absorção, bem como as atribuições de cada agrupamento dos ligantes tiossemicarbazonas foram comparados de acordo com os dados encontrados na literatura de Sócrates (1994).

Com o intuito de elucidar as estruturas dos ligantes 3-NO₂-TSC (L1) e 4-NO₂-TSC (L2), foram obtidos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para os mesmos, os quais foram realizados em clorofórmio deuterado (CDCl₃) como solvente.

Os espectros de RMN de ^1H de ambos os ligantes apresentaram sinais da unidade S-limoneno em δ_{H} em 5,36(s,H-3) correspondente a um hidrogênio

olefínico e outros três sinais em δ_H em 1,48(s, H-8), 1,50(s, H-9), 1,64(s, H-10) atribuídos aos grupos metílicos.

Figura 8: Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do ligante 3- NO_2 -TSC (**L1**) e do ligante 4- NO_2 -TSC (**L2**)



Fonte: Arquivo próprio.

Já o espectro de RMN de ^{13}C da unidade S-limoneno apresentou quatro sinais em δ_C em 135,0(C-4) e 120,6(C-3) correspondentes aos carbonos olefínicos e $\delta_C = 24,5$ (C-8), 24,2(C-9) 23,5(C-10) correspondente aos carbonos metílicos.

O RMN de ^1H da unidade tiossemicarbazona apresentou sinais em δ_H em 10,96 e 10,58(sl, 2ⁿ) e 8,46 e 7,57(sl, 1ⁿ) atribuído aos grupos NH da molécula. Além de apresentar sinais em δ_H 8,16 e 8,01(s, H-1') atribuídos aos hidrogênios do grupo imínico. Adicionalmente, verificam-se nos espectros de RMN de ^{13}C os sinais em δ_C 148,0 referente ao grupo imínico (C=N, C-1') e do grupo tiocarbonílico (C=S, C-11) em δ_C 176,0.

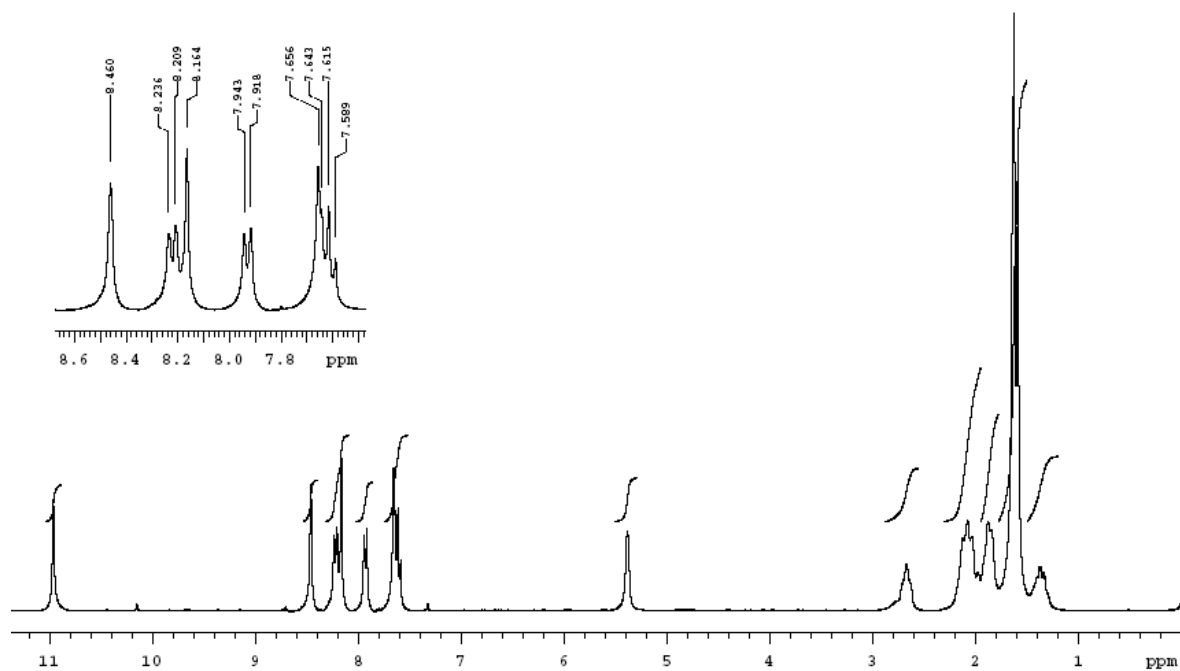
Com relação à parte aromática, o ligante 3- NO_2 (L1) apresentou sinais no espectro de RMN de ^1H em δ_H 7,62 (m, H-4', H-7'), 7,93 (d, H-3') e 8,22 (d, H-5'), enquanto que para o ligante 4- NO_2 (L2) verificou-se os sinais em δ_H 7,58 (dd, H-3', H-6') e 8,26 (dd, H-4', H-7'') com constantes de acoplamento 8,7 e 4,0/4,2 Hz evidenciando o padrão *para*-substituído.

Os dados espectrais de RMN de ^1H e de ^{13}C estão descritos na Tabela 5. Os espectros RMN de ^1H e ^{13}C dos ligantes L1 e L2 estão ilustrados nas Figuras 9 a 12. Enquanto que as estruturas sugeridas para os mesmos estão apresentadas na Figura 13.

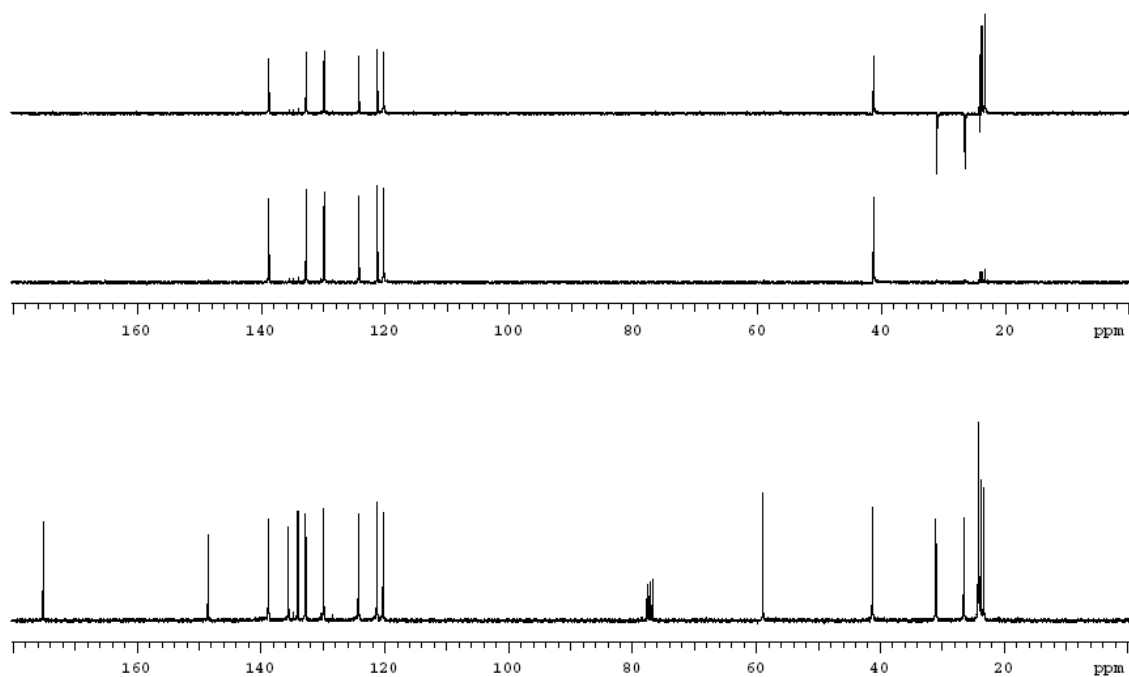
Tabela 5: Dados de RMN de ^{13}C e ^1H dos ligantes 3- NO_2 -TSC (L1) e 4- NO_2 -TSC (L2).

	H/C	3- NO_2 -TSC (L1)	4- NO_2 -TSC (L2)
^1H	1'	8,16(s)	8,01(s)
	2'	-	-
	3'	7,93 (d, 7,5)	7,58 dd,8,7, 4,2)
	4'	7,62(m)	8,26 (dd, 8,7, 4,0)
	5'	8,22 (d,8,1)	-
	6'	-	8,26 (dd, 8,7, 4,0)
	7'	7,62(m)	7,58 (dd, 8,7, 4,2)
	1 ⁿ	8,46(sl)	7,57(sl)
	2 ⁿ	10,96(s)	10,58(sl)
		$\delta \text{ C}$	$\delta \text{ C}$
^{13}C	1'	148	148
	11	176	176

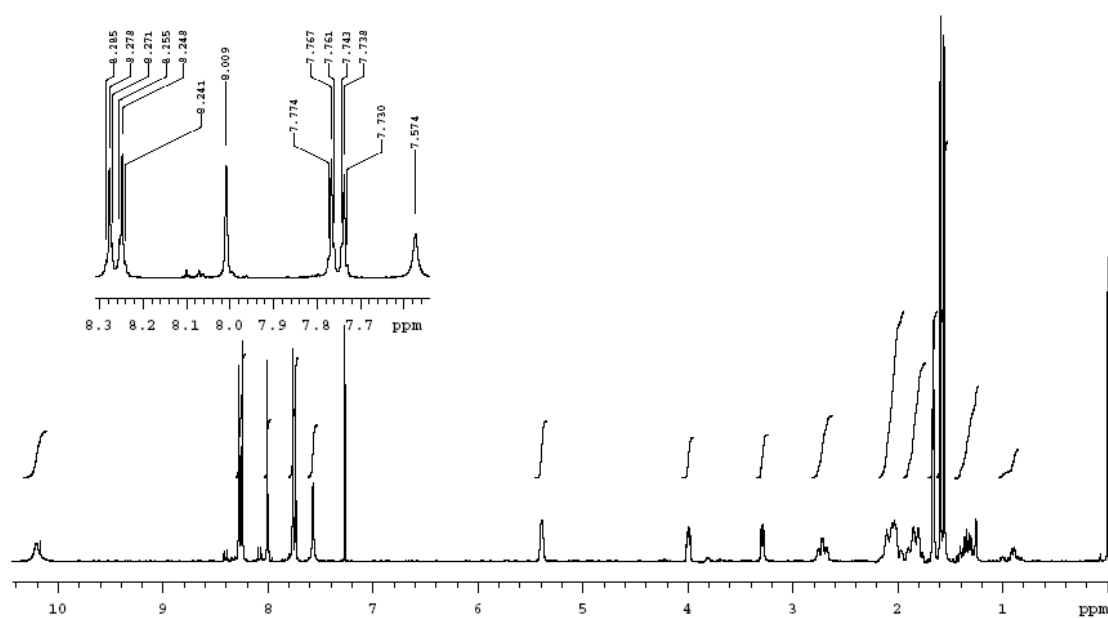
Fonte: Arquivo próprio.

Figura 9: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do ligante 3- NO_2 -TSC (**L1**)

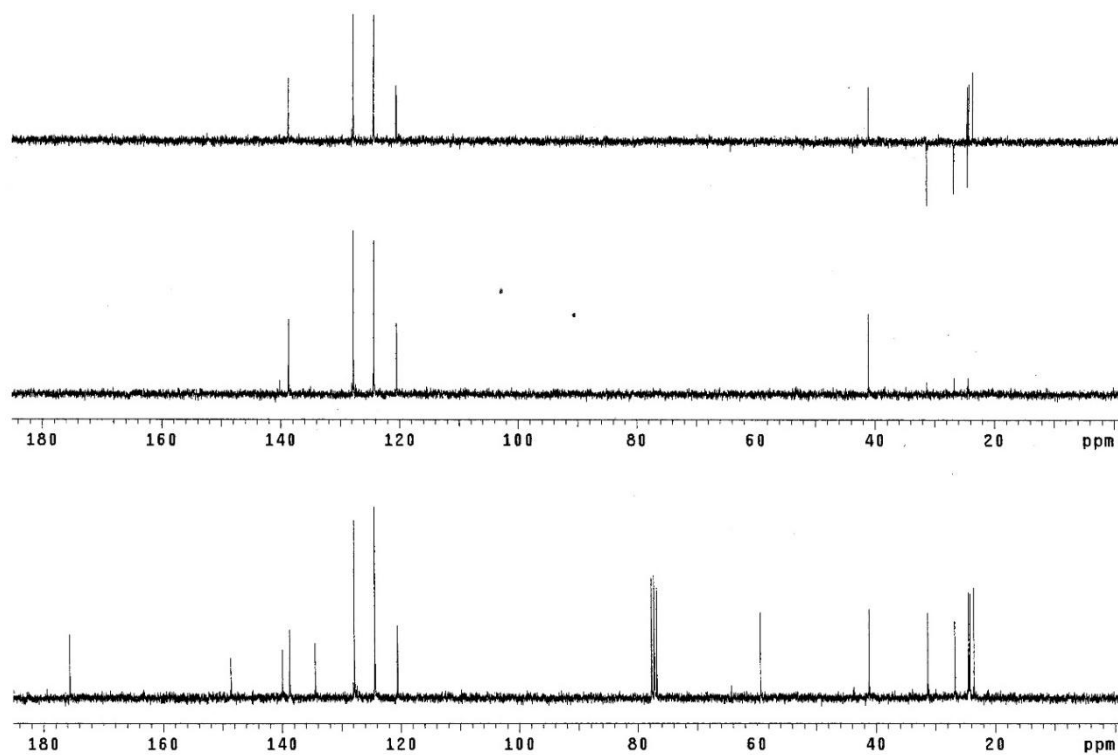
Fonte: Arquivo próprio.

Figura 10: RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,45 MHz, CDCl_3) do ligante 3- NO_2 -TSC (**L1**)

Fonte: Arquivo próprio.

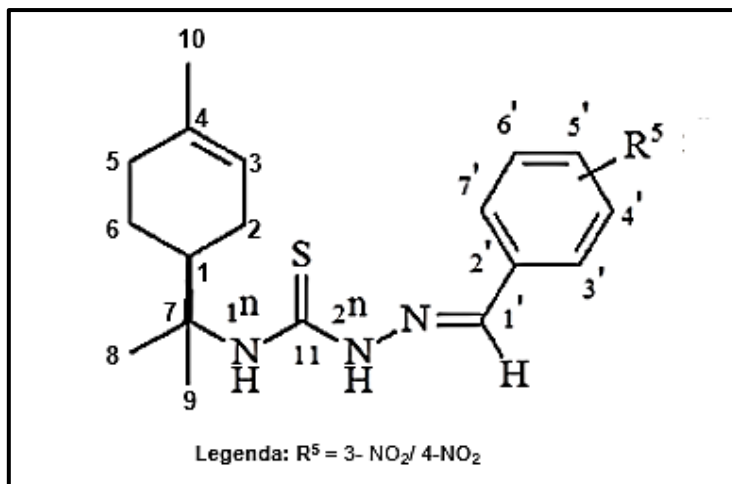
Figura 11: RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do ligante 4- NO_2 -TSC (L2)

Fonte: Arquivo próprio.

Figura 12: RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,45 MHz, CDCl_3) do ligante 4- NO_2 -TSC (L2)

Fonte: Arquivo próprio.

Figura 13: Proposta de estrutura dos ligantes 3-NO₂-TSC (**L1**) e 4-NO₂-TSC (**L2**).



Fonte: Arquivo próprio.

6.2 Caracterização dos complexos

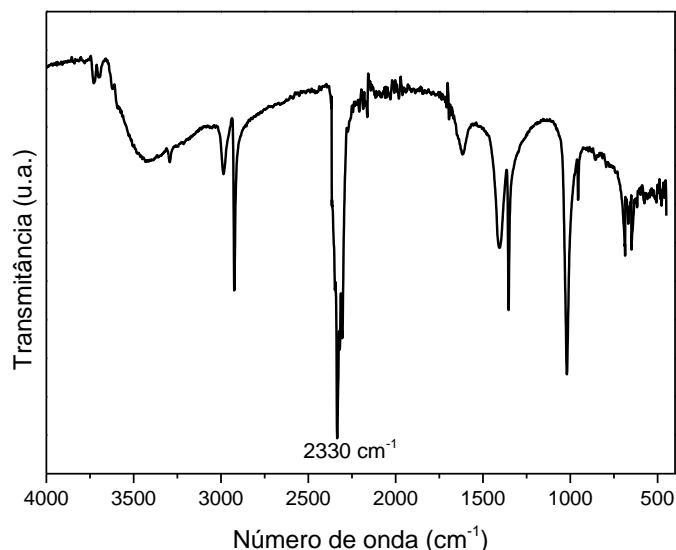
6.2.1 Resultados obtidos para o complexo precursor [Pd(CH₃CN)₂Cl₂] (**CP**)

O complexo precursor de paládio(II) com acetonitrila foi caracterizado por meio da técnica de IV e seu espectro encontra-se ilustrado na Figura 14.

Os compostos de coordenação contendo nitrila normalmente possui uma absorção acentuada na região de 2250-2000 cm⁻¹ (SOCRATES, 1994). Para o complexo uma banda intensa foi verificada em 2330 cm⁻¹ a qual foi atribuída a interação C ≡ N da acetonitrila.

A banda de absorção Metal-Haletos, geralmente se dá em regiões de absorção de mais baixa frequência do espectro e por isso, muitas vezes não é possível determinar essa interação com o equipamento convencional. Para determinação dessa interação utiliza-se um espectrofotômetro de infravermelho de região baixa (400cm⁻¹ - 20cm⁻¹) chamado Near.

Figura 14: Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) do complexo de paládio(II) com acetonitrila - $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$ (**CP**)



Fonte: Arquivo próprio.

6.2.2 Resultados obtidos para os complexos de paládio(II) utilizando o ligante 3- NO_2 -TSC (**L1**) derivado do (S)-limoneno: $[\text{Pd}(3\text{-NO}_2\text{-TSC})\text{X}_2]$, sendo $\text{X} = \text{Cl}^-$ (**C1**) / SCN^- (**C3**)

O conceito de Pearson de ácidos e bases duros e moles, diz que ácidos duros coordenam-se preferencialmente em bases duras e ácidos moles coordenam-se em bases moles. Neste sentido o íon metálico Pd^{2+} comporta-se como um ácido macio e por isso tende a coordenar a bases com a mesma característica que ele, como por exemplo, RSH , R_2S , SCN^- , I^- , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ (FARIAS, 2009).

De acordo com esse conceito de Pearson, era de se esperar que houvesse a coordenação do Pd-SCN via enxofre ou nitrogênio de maneira monodentada, uma vez que o Pd^{2+} é considerado um ácido macio e o SCN^- uma base da mesma característica.

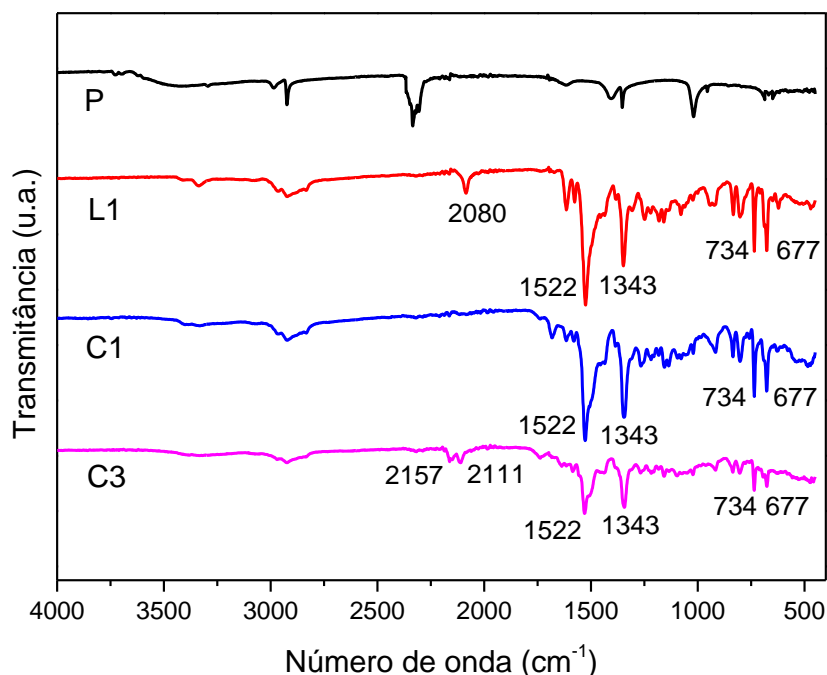
Para a confirmação da coordenação era de se esperar um deslocamento do número de onda do SCN^- de 2175 a 2135 cm^{-1} para uma região de menor número de onda. Para o ligante tiossemicarbazona era de esperar uma coordenação via carbono imínico ($\text{C}=\text{N}$) e carbono tiocarbonílico ($\text{C}=\text{S}$). Para

confirmar essa coordenação esperava-se um deslocamento da banda de absorção de uma região aproximada de 1686 a 1580 cm^{-1} (C=N) e 670 a 630 cm^{-1} (C=S) para regiões de número de onda mais baixo.

Entretanto, conforme apresentado na Figura 15 não foi possível verificar deslocamentos significativos nas principais bandas de absorção citadas anteriormente, com isso, apesar das bandas atribuídas ao ligante e aos complexos terem apresentado intensidades diferentes (o que é um bom indício de que a reação ocorreu), não foi possível inferir a estrutura dos complexos e consequentemente a coordenação metal-ligante.

Embora os ligantes utilizados sejam quimicamente e estruturalmente semelhantes, esperava-se resultados similares, entretanto não foi o que aconteceu. Vários fatores podem ser apontados para justificar tais resultados, contudo, acredita-se que o tempo de reação não tenha sido suficiente para garantir a coordenação efetiva metal-ligante.

Figura 15: Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) dos complexos de paládio(II) $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$ (**CP**), $[\text{Pd}(3\text{-NO}_2\text{-TSC})\text{Cl}_2]$ (**C1**), $[\text{Pd}(3\text{-NO}_2\text{-TSC})(\text{SCN})_2]$ (**C3**) e do ligante 3- $\text{NO}_2\text{-TSC}$ (**L1**).



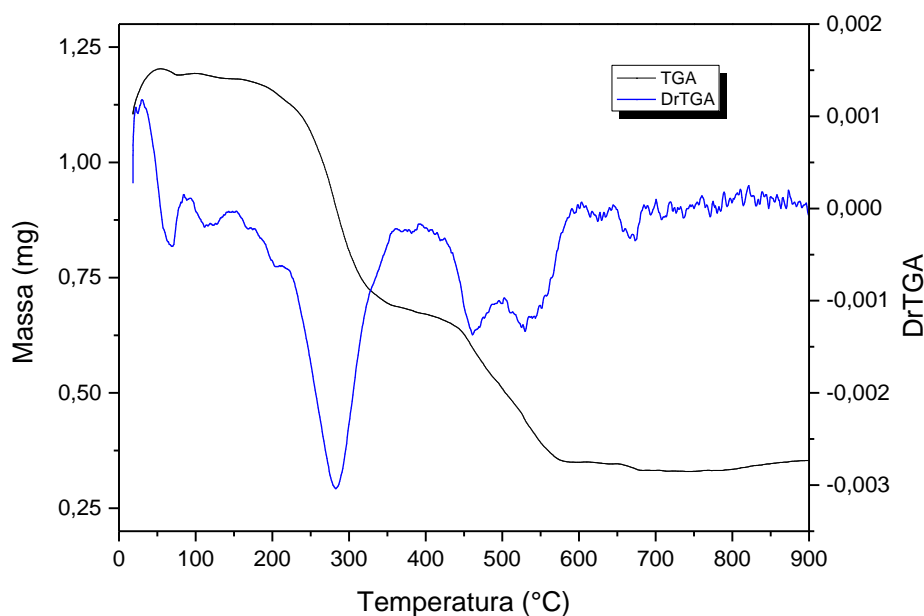
Fonte: Arquivo próprio.

A Figura 16 representa a curva de análise térmica obtida para C1. Para este composto, foram observadas duas etapas de perda de massa. A primeira

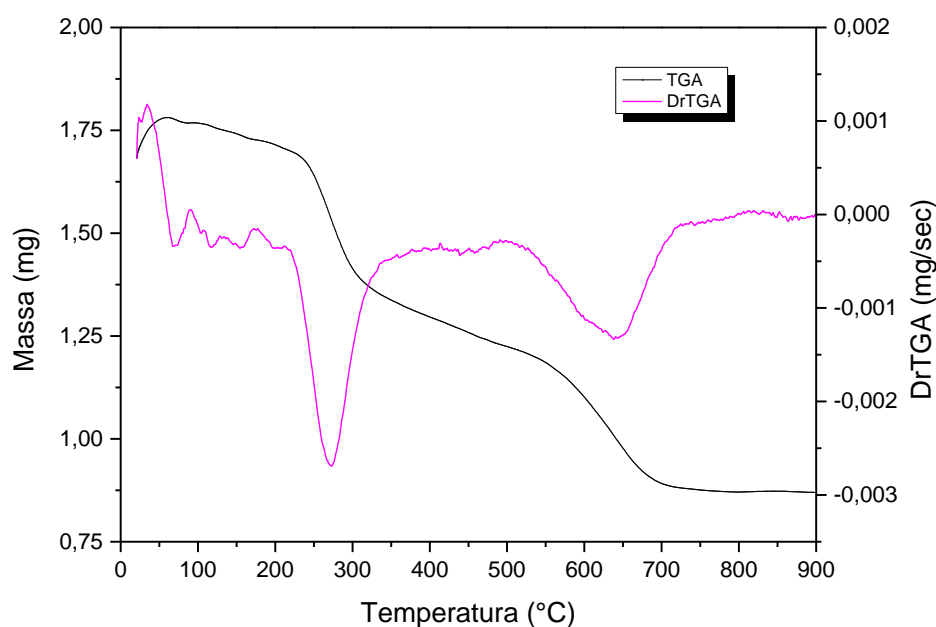
etapa obteve-se estabilidade até 158 °C e a partir desta temperatura até 359 °C, foram atribuídas à saída dos grupos limoneno, NH e 2 Cl⁻. Posteriormente, observou-se mais uma perda de massa entre 359 °C e 600 °C, referente à liberação do íon NO₂⁻ e tioureia. Como resíduo final obteve-se um percentual de 14,06% referente: Pd⁰, anel aromático e C-H.

O composto C3 também apresentou 2 etapas consecutivas de decomposição (Figura 17). A primeira ocorreu entre 219 °C e 390 °C, com percentual de variação de massa referente a saída do grupo limoneno. Já a segunda perda de massa, ocorreu entre as temperaturas de 390 °C a 770 °C com variação de massa atribuída a saída do anel aromático, NO₂⁻ e C-H. O resíduo obtido para C3 obteve um percentual de 51,37% referente: Pd⁰, 2 SCN⁻, tioureia e NH. Estas etapas consecutivas de perda de massa, corroboram com os picos da curva DTGA.

Figura 16: Curva Termogravimétrica do complexo [Pd(3-NO₂-TSC)Cl₂] (C1)



Fonte: Arquivo próprio.

Figura 17: Curva Termogravimétrica do complexo $[\text{Pd}(3\text{-NO}_2\text{-TSC})(\text{SCN})_2]$ (**C3**)

Fonte: Arquivo próprio.

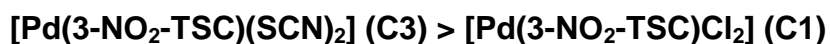
A tabela 6 apresenta todos os dados de C1 e C3 obtidos experimentalmente através da técnica de análise termogravimétrica.

Tabela 6: Dados da Análise Termogravimétrica dos compostos $[\text{Pd}(3\text{-NO}_2\text{-TSC})\text{Cl}_2]$ (**C1**) e $[\text{Pd}(3\text{-NO}_2\text{-TSC})(\text{SCN})_2]$ (**C3**).

Complexo	Etapas	$\Delta T(^{\circ}\text{C})$	$\Delta m (\%)$		Atribuição
			Experimental	Calculado	
(C1)	1	158-359	41,66	41,35	Limoneno+ NH + 2Cl^-
	2	359-600	49,22	49,51	NO_2^- + tioureia
	Resíduo		14,06	14,16	Aromático + C-H + Pd^0
(C3)	1	219-390	23,32	23,39	Limoneno
	2	390-770	33,0	33,20	Aromático + NO_2^- + C-H
	Resíduo	770	51,37	53,50	Pd^0 + 2SCN^- + tioureia + NH

Fonte: Arquivo próprio.

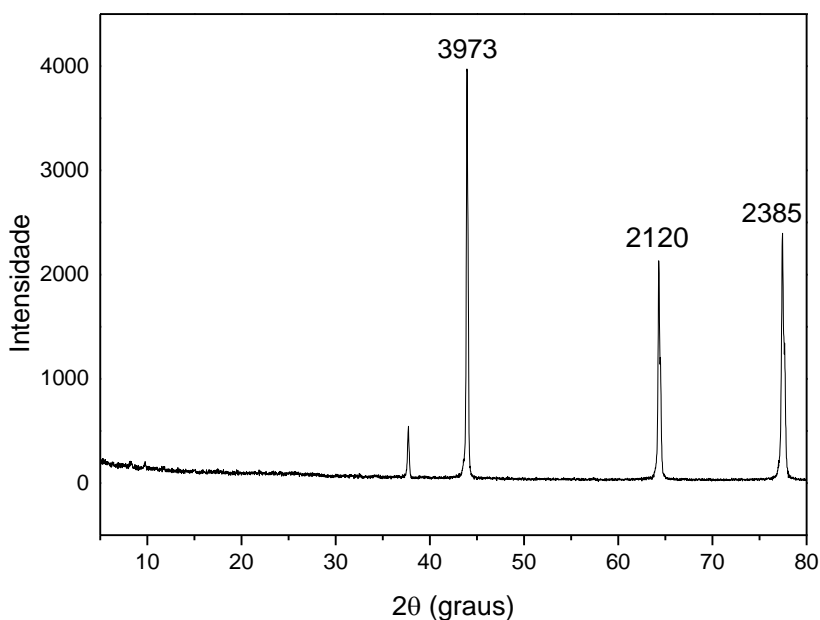
Considerando as temperaturas iniciais de termodecomposição dos compostos **C1-C3** propõe-se a seguinte ordem decrescente de estabilidade térmica:



Os resíduos gerados não foram produtos das termodecomposições das amostras C1 e C3, visto que as temperaturas das curvas termogravimétricas atingiram 900°C, impossibilitando inferir sobre os resíduos formados, sendo necessário temperaturas mais altas para concluir o estudo.

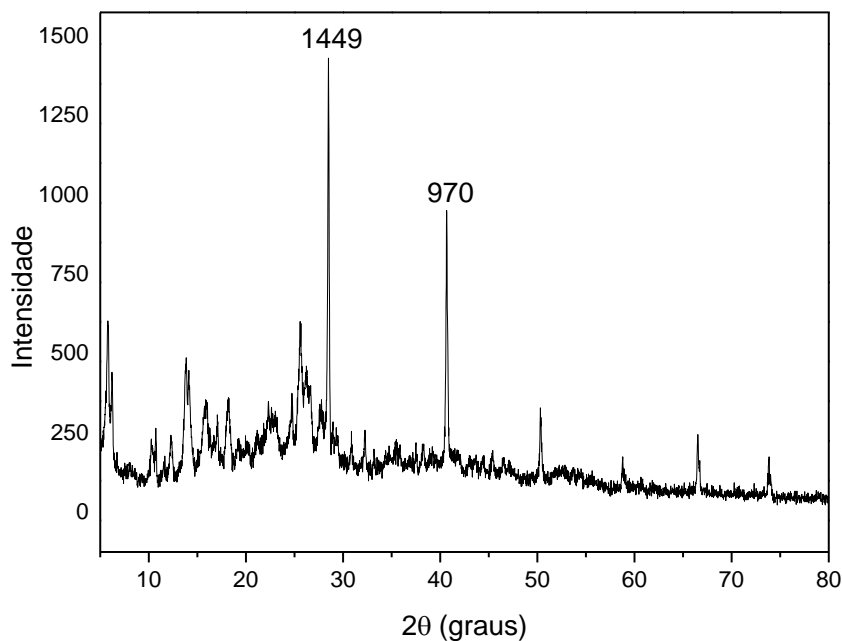
Com o intuito de verificar se houve a formação de Pd⁰, as amostras foram calcinadas em mufla até atingirem 1100°C e posteriormente os resíduos foram submetidos as análises de raios X pelo método do pó.

Figura 18: Difratograma do método de pó do resíduo final obtido da calcinação do complexo [Pd(3-NO₂-TSC)Cl₂] (**C1**)



Fonte: Arquivo próprio.

Figura 19: Difratograma do método de pó do resíduo final obtido da calcinação do complexo $[\text{Pd}(3\text{-NO}_2\text{-TSC})(\text{SCN})_2]$ (**C3**).



Fonte: Arquivo próprio.

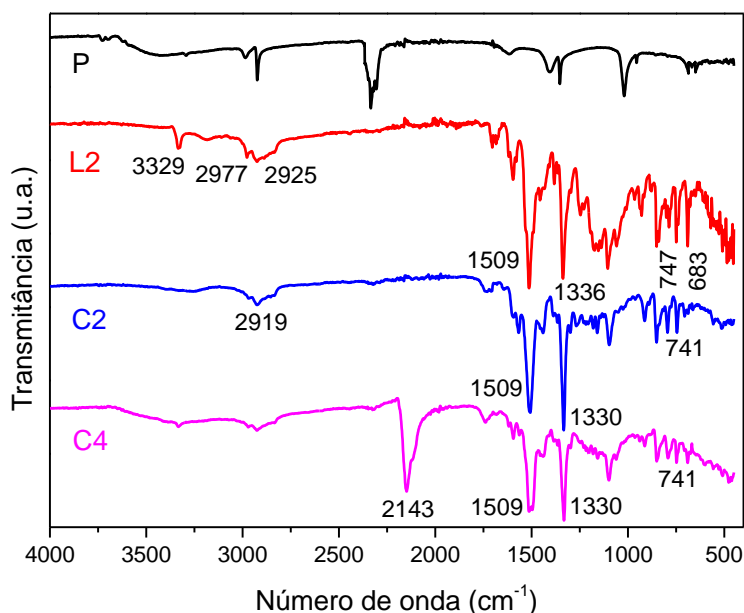
6.2.3 Resultados obtidos para os complexos de paládio(II) utilizando o ligante 4-NO₂-TSC (**L2**) derivado do (S)-limoneno: $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})\text{X}_2]$, sendo X= Cl⁻ (**C2**) / SCN⁻ (**C4**)

A espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho (Figura 20) dos compostos obtidos, evidenciaram que o complexo C2 apresentou bandas de absorção em 2919 cm⁻¹ referente a ligação C-H, outra banda em 1509 cm⁻¹ atribuída a interação C=C do carbono olefínico. Além disso, foram verificadas bandas em 1330 cm⁻¹ e 741 cm⁻¹ referentes a C=N e C=S respectivamente. As variações nas frequências de absorção do ligante L2 para o complexo C2 corroboram com a coordenação do paládio(II) via nitrogênio imínico e sítio doador de enxofre do grupo tiocarbonílico de maneira quelante.

Por fim, no complexo C4 foi verificado uma banda em 2143 cm⁻¹ atribuída a ligação Pd-NCS do ligante tiocianato via átomo de nitrogênio, outra

em 1509 cm^{-1} referente a ligação C=C do carbono olefínico, além de duas bandas intensas em 1330 cm^{-1} e 741 cm^{-1} referentes ao estiramento assimétrico (ν_{as}) C=N do carbono imínico e a deformação angular (δ) C=S da tiocarbonila, respectivamente, confirmando a coordenação de modo quelante ao centro metálico.

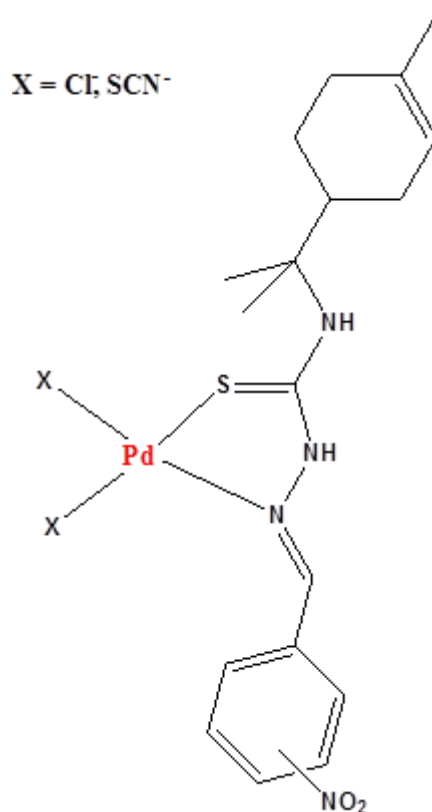
Figura 20: Espectro de absorção na região do infravermelho (cm^{-1}) dos complexos de paládio(II) $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$ (**CP**), $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})\text{Cl}_2]$ (**C2**), $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})(\text{NCS})_2]$ (**C4**) e do ligante 4- NO_2 -TSC (**L2**).



Fonte: Arquivo próprio.

Estes resultados apontam para uma geometria quadrado planar do Pd(II), havendo a coordenação dos grupos Cl^- e SCN^- de forma terminal, o ligante 4-nitrobenzaldeído-tiosemicarbazona coordenado pelo átomo de nitrogênio do grupo imínico e pelo enxofre do grupo tiocarbonila, perfazendo um sistema quelante. De acordo com esta análise, pôde-se propor a seguinte estrutura para os seguintes compostos: $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})\text{Cl}_2]$ (**C2**), $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})(\text{NCS})_2]$ (**C4**) conforme ilustrado pela Figura 21.

Figura 21: Proposta estrutural para os compostos $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})\text{Cl}_2]$ (**C2**), $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})(\text{NCS})_2]$ (**C4**) onde $\text{X} = \text{Cl}/\text{SCN}^-$

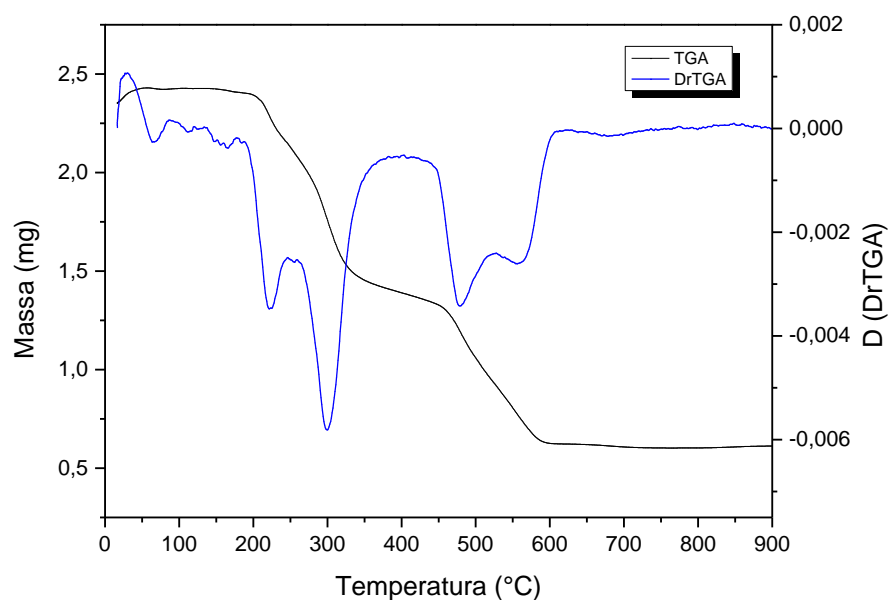


Fonte: Arquivo próprio.

Na curva termogravimétrica do complexo C2 (Figura 22), observou-se duas etapas de perda de massa. Verificou-se estabilidade térmica até 190 °C, a partir dessa temperatura até 260 °C, foi verificada a saída de 2 mol de íons cloro. Sucessivo ao término da primeira perda de massa, houve a decomposição da segunda etapa, que ocorreu entre 260 °C a 620 °C. Nesta etapa houve a fragmentação da molécula em: limoneno, anel aromático, NO_2^- , 2 NH, $-\text{N}=\text{C}-\text{H}$. Como resíduo final obteve-se um percentual de massa de 16,35% atribuído ao sulfeto de paládio (PdS).

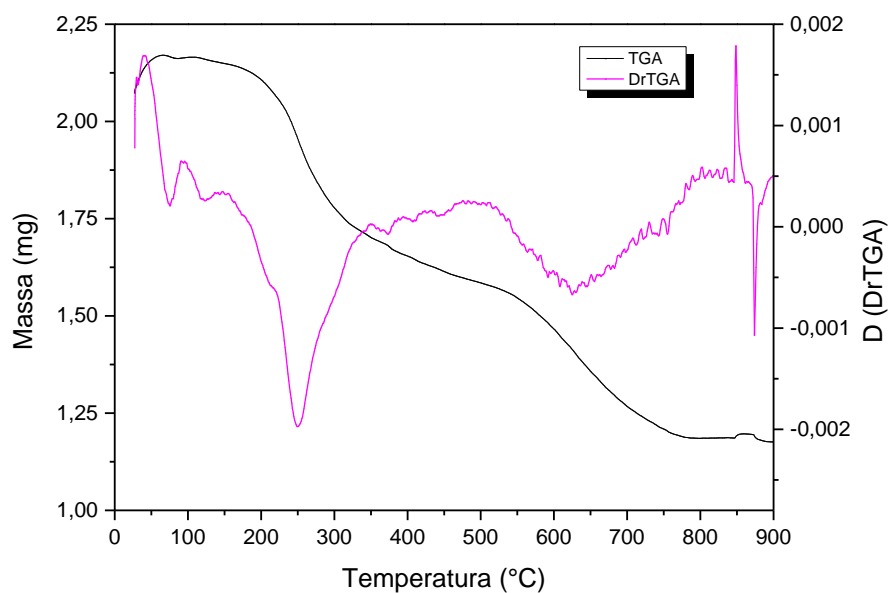
O composto C4 também apresentou 2 etapas consecutivas de decomposição (Figura 23). A primeira ocorreu entre 160 °C a 343 °C, referente a saída de 2 mol de íons NCS^- . A segunda se deu entre as temperaturas de 343 °C a 805 °C com variação de massa referente a saída do ligante limoneno. O resíduo obtido para C4 obteve um percentual de 54,65% referente ao Pd, anel aromático, NO_2^- , tioureia e NH.

Figura 22: Curva Termogravimétrica do complexo $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})\text{Cl}_2]$ (**C2**).



Fonte: Arquivo próprio.

Figura 23: Curva Termogravimétrica do complexo $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})(\text{NCS})_2]$ (**C4**).



Fonte: Arquivo próprio.

A tabela 7 apresenta todos os dados de C2 e C4 obtidos experimentalmente através da análise termogravimétrica.

Tabela 7: Dados da Análise Termogravimétrica dos compostos $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})\text{Cl}_2]$ (**C2**) e $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})(\text{NCS})_2]$ (**C4**).

Complexo	Etapas	$\Delta T(^{\circ}\text{C})$	$\Delta m (\%)$		Atribuição
			Experimental	Calculado	
(C2)	1	190-260	13,68	13,,20	2Cl^-
	2	260-620	69,97	69,99	Limoneno + aromático + $\text{NO}_2^- + 2\text{NH}$, $-\text{N}=\text{C}-\text{H}$
	Resíduo	620	16,35	16,81	$\text{Pd} + \text{S}$
(C4)	1	166-343	19,83	19,92	2SCN^-
	2	343-805	30,65	29,21	Limoneno
	Resíduo	805	54,65	56,77	Aromático + $\text{NO}_2^- + \text{Tiourea} + \text{NH} + \text{Pd}$

Fonte: Arquivo próprio.

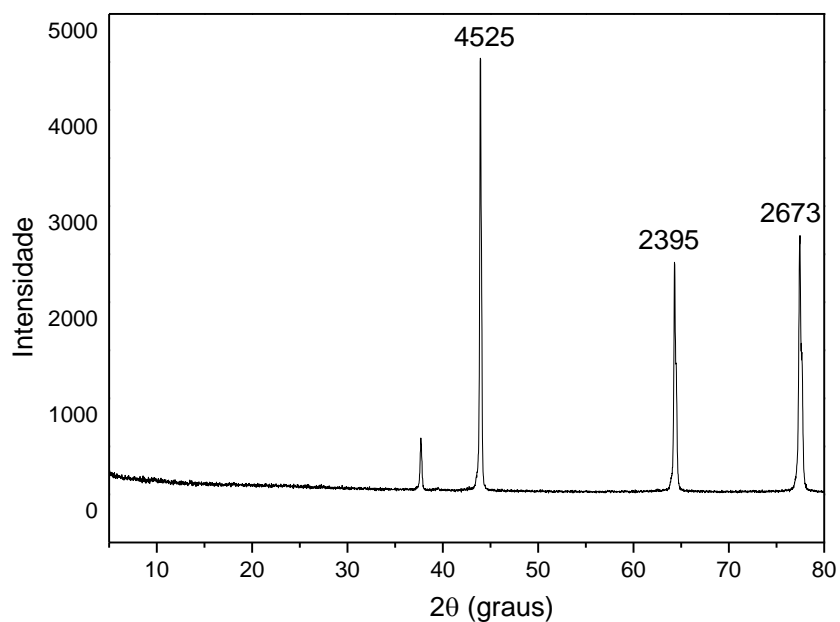
Considerando as temperaturas iniciais de termodecomposição dos compostos **C2** e **C4** propõe-se a seguinte ordem decrescente de estabilidade térmica:



Os resíduos gerados não foram produtos das termodecomposições das amostras C2 e C4, visto que as temperaturas das curvas termogravimétricas atingiram 900°C , impossibilitando inferir sobre os resíduos formados, sendo necessário temperaturas mais altas para concluir o estudo.

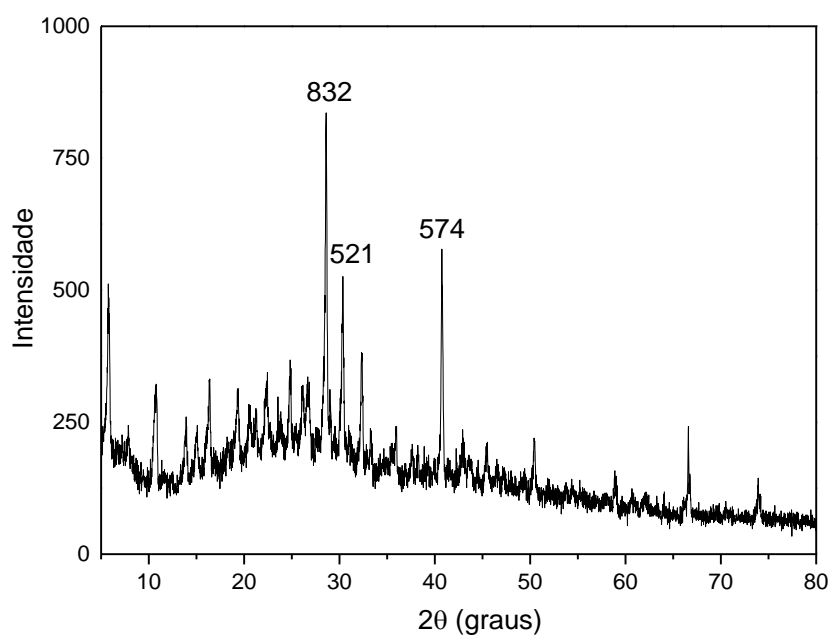
Com o intuito de verificar se houve a formação de Pd^0 , as amostras foram calcinadas em mufla até atingirem 1100°C e posteriormente os resíduos foram submetidos as análises de raios X pelo método do pó.

Figura 24: Difratograma do método de pó do resíduo final obtido da calcinação do complexo $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})\text{Cl}_2]$ (**C2**)



Fonte: Arquivo próprio.

Figura 25: Difratograma do método de pó do resíduo final obtido da calcinação do complexo $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})(\text{NCS})_2]$ (**C4**).



Fonte: Arquivo próprio.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os complexos $[\text{Pd}(\text{TSC})\text{Cl}_2]$ foram obtidos através da reação entre o complexo precursor $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$ (**CP**) com os ligantes 3- NO_2 -TSC (L1) e 4- NO_2 -TSC (L2), originando os compostos $[\text{Pd}(3\text{-NO}_2\text{-TSC})\text{Cl}_2]$ (**C1**) e $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})\text{Cl}_2]$ (**C2**).

As substituições dos grupos cloridos dos complexos C1 e C2 se deu por meio da reação entre C1 e C2 com o pseudohaletto SNC^- , ocasionando no preparo dos compostos $\text{Pd}(3\text{-NO}_2\text{-TSC})(\text{SCN})_2$ (**C3**) e $[\text{Pd}(4\text{-NO}_2\text{-TSC})(\text{SCN})_2]$ (**C4**). Os ligantes utilizados foram caracterizados por RMN de ^{13}C e ^1H e IV, enquanto que os compostos obtidos foram caracterizados por meio das técnicas de IV, TGA e raios X.

O estudo dos ligantes por meio das técnicas de RMN de ^{13}C e ^1H e IV, permitiu a compreensão da estrutura química dos ligantes, bem como, da disposição dos átomos na molécula.

Já o estudo de IV para os complexos possibilitou uma maior compreensão da interação M-L, o que permitiu inferir as estruturas, bem como, as vias de coordenação dos compostos obtidos. Para compostos contendo o ligante 3- NO_2 -TSC (L1) não foi possível verificar deslocamento nas bandas de absorção, o que evidencia que não houve coordenação Metal-ligante. Já para os complexos de Pd contendo 4- NO_2 -TSC (C2 e C4), pequenos deslocamentos possibilita inferir a coordenação quelante do Pd, via carbono imínico e tiocarbonílico da unidade tiossemicarbazona.

O estudo termogravimétrico dos complexos C1, C2, C3 e C4 possibilitou a partir da temperatura inicial de decomposição, levantar informações a respeito do comportamento térmico dos compostos, classificando-os em ordem decrescente de estabilidade térmica. Já a técnica de raios X de pó foi importante pois permitiu inferir que há a formação de paládio metálico, havendo a perda de todo material orgânico e inorgânico coordenado a este centro metálico.

Tendo em vista as atividades farmacológicas das tiossemicarbazonas aliadas às importantes propriedades químicas do paládio(II) as caracterizações realizadas e as informações adquiridas a respeito dos compostos sintetizados serão utilizadas para verificar a viabilidade dos complexos como possíveis agentes farmacológicos no combate de patologias. Para tanto, uma das perspectivas futuras será submeter os complexos C2 e C4 a testes biológicos para avaliar a possível atividade tuberculostática e cancerígena dos mesmos.

8 REFERÊNCIAS

ALMEIDA, S. M. V. de., et al. Compostos coordenados híbridos de platina no tratamento do câncer. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas Aplicadas**, v. 35, p. 337-345, 2014.

ATKINS, P.; PAULA, J. **Físico-química**. Rio de Janeiro: LTC. 9. ed., 2012.

BARRA, C. V. **Investigação das potencialidades de complexos pirazólicos de paládio(II) no desenvolvimento de novas metalo-drogas**. Dissertação (Mestrado em química) – Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2010.

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

BHARTI, N., et al. Synthesis, characterization and in vitro anti-amoebic activity of new palladium(II) complexes with 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde N(4)-substituted thiosemicarbazones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 4679-4684, 2004.

BERALDO, H. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Química Nova**, v. 27, n. 3, p. 461-471, 2004.

BERALDO, H. Tendências atuais e as perspectivas futuras da química inorgânica. **Ciência e Cultura**, v. 63, n. 1, 2011.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. **Secretaria de Vigilância em Saúde** - Ministério da Saúde, v. 48, n. 8, 2017. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/23/2017-V-48-N-8-Indicadores-priorit--rios-para-o-monitoramento-do-Plano-Nacional-pelo-Fim-da-Tuberculose-como-Problema-de-Sa--de-P--blica-no-Brasil.pdf>.

CIENFUEGOS, F., VAITSMAN, D. **Análise Instrumental**. Rio de Janeiro: Editora Interciência, 2000.

CICILLINI, F. Tuberculose avança em 23 cidades da região. **Folha de S. Paulo**, São Paulo, 2008.

CRISAFULI **Caracterização da interação DNA-Cisplatina usando pinça óptica e videomicroscopia**. Dissertação (Mestrado em física aplicada) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2012., F. A. P.

FARIAS, R. F. de. **Química de Coordenação: fundamentos e atualidades**. Campinas: Editora Átomo, 2. ed., 2009.

FONTES, A.P. S., ALMEIDA, S. G. de. Compostos de Platina em quimioterapia do câncer. **Química Nova**, v. 20, n.4, p. 398-406, 1997.

- FONTES, A. P. S., CÉSAR, E. T., BERALDO, H. A química Inorgânica na terapia do câncer. **Química Nova na Escola**, n. 6, p. 13-18, 2005.
- FRANCHI, S. J. S. **Síntese caracterização e avaliação da citotoxicidade de complexos de paládio (II) contendo o ligante 4,4', 5,5' tetrametil 2,2' -bis imidazol**. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2013.
- GRIVICICH, I., REGNER, A., ROCHA, A. B. da. Morte Celular por apoptose. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 3, n. 53, p. 335-343, 2007.
- HOLLER, F. J., SKOOG, D. A., CROUCH, S. R. **Princípios de Análise Instrumental**. Porto Alegre: Editora Bookman, 6. ed., 2009.
- HOUSECROFT, C. E., SHARPE, A. G. **Química Inorgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 4. ed., 2013.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Magnitude do câncer no Brasil: incidência, mortalidade e tendência**. Informativo Vigilância do Câncer, n. 3, p. 1-28, 2012.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **O câncer e seus fatores de risco**. O que a educação pode evitar? Rio de Janeiro: INCA, 2. ed., 2013.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2016**: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
- INTERNATIONAL CENTER FOR DIFFRACTION DATA. **Powder diffraction file**: release 1999. Newtown Square, 1999. 1 CD-ROM. PDF n. 46-1043.
- KELLAND, L. R. Cisplatin based anti-cancer agents. In: FARREL, N. P. **Uses of inorganic chemistry in medicine**. Richmond: Royal Society of Chemistry, p. 109-123, 1999.
- KUDUK, J., et al. Synthesis, structural, physico-chemical and biological properties of new palladium(II) complexes with 2,6-dimethyl-4-nitropyridine. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.98, p. 1447-1456, 2004.
- LEE, J. D. **Química Inorgânica não tão concisa**. São Paulo: Editora Blucher, 5. ed., 1999.
- LIBERTA, A. E., WEST, D. X. **Biometals**, v.5, p. 121, 1992.
- LOBANA, T. S.; KUMARI, P.; HUNDAL, G.; BUTCHER, R. J.; CASTINEIRAS, A.; AKITSU, T. Metal derivatives of N1-substituted thiosemicarbazones: Synthesis, structures and spectroscopy of nickel(II) and cobalt(III) complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 394, p. 605–615, 2013.
- MAIA, et al. Palladium(II) Complexes with Thiosemicarbazones. Syntheses, Characterization and Cytotoxicity against Breast Cancer Cells and Anti-

Mycobacterium tuberculosis Activity. **Journal Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 7, p. 1177-1186, 2010.

MACKENZIE, R. C. De Calore: Prelude to thermal analysis. **Thermochemica Acta**, v. 73, p. 251-306, 1979.

MONTANARI, C. A. A Química Medicinal na próxima década. **Química Nova**, v. 23, n.1, p. 134 -137, 2000.

NADEEM, S.; RAUF, M. K.; AHMAD, S.; EDIHARA, M.; TIRMIZI, A.; BASHIR, S. A.; BADSHAH, A. Synthesis and characterization of palladium (II) complexes of thioureas. X-ray structures of [Pd(N,N'-dimethylthiourea)₄]Cl₂.2H₂O and [Pd(tetramethylthiourea)₄]Cl₂. **Transition Metal Chemistry**, v. 34, n. 2, p. 197-202, 2009.

OLIVEIRA, L. A. de. **A Química na Medicina: Quimioterapia no tratamento do câncer**. Apostila: UNICAMP, 2011.

OLIVEIRA, C. G. **Síntese e Caracterização de Complexos de Metais da Primeira Série do Bloco d com Tiossemicarbazonas para Investigar seu Potencial contra *Mycobacterium tuberculosis***. Dissertação (Mestrado em química) – Universidade de São Paulo, São Carlos, 2013.

ORVIG, C., ABRAMS, M. J. Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction. **Chemical Reviews**. v. 99, p. 2201-2004, 1999.

PAVIA, D. L., et al. **Química Orgânica Experimental: Técnicas de escala pequena**. Porto Alegre: Editora Bookman, 2. ed., 2009.

PEDERZOLLI, F. R. S. **Estudo estrutural de ligantes tiossemicarbazonas e de um complexo de níquel(II)**. Dissertação (mestrado em química tecnológica ambiental) - Escola de Química e Alimentos, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, 2011.

RIOS, A. O., ANTUNES, L. M. G., BIANCHI, M. L. P. Proteção de carotenoides contra radicais livres gerados no tratamento do câncer com cisplatina. **Alimentos e Nutrição**, v. 20, n.2, p. 343-350, 2009.

ROGÉRIO, A. P. **Síntese, caracterização e investigação das atividades biológicas de compostos ciclopaladados**. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2013.

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 nucleobases 1-methylcystosine: antitumor activity and interactions with DNA. **Inorganic Chemistry**, v. 44, n. 21, p. 7365-7376, 2005.

RUIZ, J., et al. New palladium(II) and platinum(II) complexes with 9-aminoacridine: structures, luminiscence, theoretical calculations, and antitumor activity. **Inorganic Chemistry**, v. 47, p. 6990-7001, 2008.

SADLER, P.J. Metals in Medicine: Design and mechanism of action. **Advances in Inorganic Chemistry**, v.36, p.1-48, 1991.

SHRIVER, D. F., et al. **Química Inorgânica**. Porto Alegre: Editora Bookman, 4. ed., 2008.

SILVA, P. P., GUERRA, W. Paládio. **Química Nova na Escola**, v. 33, n. 1, p. 65-66, 2011.

SKOOG, D. A., et al. **Fundamentos de Química Analítica**. São Paulo: Editora Cengage Learning, 8. ed., 2013.

SOARES, P. R. O. **Atividade antiproliferativa de benzaldeído canfeno tiossemicarbazonas em células de melanoma humano (Sk-Mel-37)**. Dissertação (Mestrado em Biologia), Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2008.

SOCRATES, G. **Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and charts**. 3. ed., 1994.

SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate à tuberculose: Passado, presente e futuro. **Quim. Nova**, v. 28, n. 4, p. 678-682, 2005.

SOUSA, P. D., et al. Síntese e avaliação da atividade anticorrosiva de tiossemicarbazona 4-N-(p-metóxfenil) substituídas. **Revista Virtual Química**, v. 5, n. 4, p. 770-785, 2013.

SOMOSKOVI, I.; WADE, M. M.; SUN, Z.; ZHANG, Y. Iron enhances the antituberculous activity of pyrazinamide. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, n. 53, p. 192-196, 2004.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Ed.). **World Cancer Report**. Lyon: IARC, 2014.

TARALLO, M. B.; URQUIOLA, C.; MONGE, A.; COSTA, B. P.; RIBEIRO, R. R.; COSTA-FILHO, A. J.; MERCADER, R. C.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; TORRE, M. H.; GAMBINO, D. Design of novel iron compounds as potential therapeutic agents against tuberculosis. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 104, n. 11, p. 1164-1170, 2010.

TENÓRIO, R. P., et al. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1030-1037, 2005.

VANDRESEN, F., et al. Novel R-(+)-limonene-based thiosemicarbazones and their antitumor activity against human tumor cell lines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 79, p. 110-116, 2014.

WEST, D. X., PADHYE, S. B., SONAWANE, P. B. Structural and physical correlations in the biological properties of transition metal heterocyclic thiosemicarbazones S-alkyldithiocarbamate complexes. **Structure & Bonding**, v. 76, p. 127, 1991.

World Health Organization. **Global Tuberculosis Report 2017**. Geneva: World Health Organization, 2017. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/em.

ZHANG, Y.; MITCHISON, D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 7, n. 1, p. 6-21, 2003.

ZHU, X. F.; FAN, Y. H.; WANG, Q.; CHEN, C. L.; LI, M. X.; ZHAO, J. W.; ZHOU, J. Biological activity of Co(III) and Ni(II) complexes of pyridine-2-carbaldehyde N(4)-methylthiosemicarbazone: Synthesis, characterization, crystal structure of Co(III) complex of pyridine-2-carbaldehyde N(4)-methylthiosemicarbazone1. **Russian Journal of Coordination Chemistry**, v. 38, n. 7, p. 478-483, 2012.