

SILMAR JOSÉ SPINARDI FRANCHI

Síntese, caracterização e avaliação da citotoxicidade de complexos de Pd(II) contendo o ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol

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

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto

Araraquara

2013

Dados curriculares

1. Dados pessoais

Nome Silmar José Spinardi Franchi

Endereço residencial Rua Joaquim de Souza Melo, 379, Ap.21
Presidente Médici - 14091-350
Ribeirão Preto-SP - Brasil
Celular 16 81677876

E-mail para contato: silmar_franchi@yahoo.com.br
e-mail alternativo: silmar.jsf@gmail.com

2. Formação acadêmica

- 2009-** Doutorado em Química.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
Título: Investigação das potencialidades de complexos imidazólicos de Pd(II) no desenvolvimento de novos metalofármacos.
Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto
Bolsista do: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- 2007 - 2009** Mestrado em Química.
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, Brasil
Título: A Contextualização do Ensino de Química por meio de Crônicas, Ano de obtenção: 2009
Orientador: Prof. Dr. Pedro Faria dos Santos Filho
Bolsista do: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- 2001 - 2006** Graduação em Licenciatura em Química.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil

3. Atividades Científicas:

3.1- Supervisão de Trabalho de Iniciação Científica

Supervisão do trabalho de Iniciação Científica do aluno do curso de Bacharelado em Química, Caio César Furuno, entre maio de 2011 a dezembro de 2011. Título do projeto: Compostos de Pd(II) contendo ligantes sulfurados: síntese, caracterização e investigação da atividade biológica (bolsista PIBIC-CNPq).

3.2- Artigos completos publicados em periódicos

- FRANCHI, S. J. S., ROCHA, F. V., BARRA, C. V., NETTO, A. V. G., MAURO, A. E., FREM, R.C.G. Study on the thermal behavior of the complexes of the type $[PdX_2(tdmPz)]$ ($X^- = Cl^-$, Br⁻, I⁻, SCN⁻). **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.106, p.385 - 389, 2011.
- FRANCHI, SILMAR J. S., LEMOS, SAHRA C., NETTO, ADELINO V. G., MAURO, ANTONIO E., TREU-FILHO, OSWALDO, FREM, REGINA C. G., ALMEIDA, EDUARDO TONON, TORRES, CLÁUDIA. Synthesis, characterization, thermal studies, and DFT calculations on Pd(II) complexes containing *N*-methylbenzylamine. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.106, p.391- 397, 2011.

3.3- Artigos aceitos para publicação

1. SOUZA, R. H., SALES, S. F. C., VIEIRA, S. L., FRANCHI, S. J. S., SOLANO, R. V., BANNWART, S. C., MENEGHETTI, E. M., FREITAS, F. S., REIS, A. S., GRANDO, S. R., LIZAGARA, C. R. E. M., CAMPOS, T. M. O., GIOVANINI, L., MORENO, S. C., SANTOS FILHO, P. F. A Periodicidade e a Ligação Química nos Compostos de Boro Abordadas em Nível de Pós-Graduação Parte 1. **Revista Brasileira de Ensino de Química**, 2010.

3.4- Artigos submetidos para publicação

1. SILMAR J. S. FRANCHI, FILLIPE V. ROCHA, DOUGLAS L. CASSIMIRO, ANTONIO. E. MAURO, OSWALDO TREU-FILHO, CLÓVIS A. RIBEIRO, PATRICIA B. DA SILVA, EDUARDO T. DE ALMEIDA, ADELINO. V. G. NETTO. Synthesis, spectroscopic and thermal behavior studies on palladium(II) compounds containing 2,2'-bis(4,5-dimethylimidazole), a ser publicado em uma edição especial do **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, referente aos trabalhos apresentados no 8º Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria. Submetido em maio de 2012.

3.5- Trabalhos apresentados em Congressos

1. FRANCHI, S. J. S., SILVA, C., CRISTANTE, V. M., SILVA, P. B., LEMOS, S. C., GODOY-NETTO, A. V., MAURO, A. E., FREM, R.C.G., PAVAN, F. R., SOUZA, P. C., LEITE, C. Q. F. Binuclear palladium(II) compounds containing pyrazolato bridges: synthesis and antimycobacterial activity. **The 6th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry**. Canela-RS. 2012

2. FRANCHI, S. J. S., GODOY-NETTO, A. V., ROCHA, F. V., CASSIMIRO, D. L.; MAURO, A. E., RIBEIRO, C. A. ALMEIDA, E. T. Estudo do comportamento térmico de compostos biimidazólicos de paládio (II), **VIII Congresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria**. Campos do Jordão-SP. 2012

3. FRANCHI, S. J. S., GODOY-NETTO, A. V., SOUZA, R. A., MAURO, A. E., RIBEIRO, L. C. A., CARLOS, I. Z. Síntese, caracterização e avaliação da citotoxicidade de complexos de Paládio(II) contendo o ligante 2,2'-bis(4,5-dimetilimidazol). **35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. Águas de Lindóia-SP. 2012.

4. FRANCHI, S. J. S., GODOY-NETTO, A. V., SOUZA, R. A., MAURO, A. E., RIBEIRO, L. C. A., CARLOS, I. Z., ALMEIDA, E. T. Síntese, caracterização e atividade antitumoral de complexos de Paládio(II) contendo o ligante 2,2'-bis(4,5-dimetilimidazol). **34ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química**. Florianópolis-SC. 2011.

5. FRANCHI, S. J. S., SOUZA, R. A., NETTO, A. V. G., MAURO, A. E., FREM, R. C. G., SILVA, P. B., RIBEIRO, L. C. A., CARLOS, I. Z., ALMEIDA, E. T. Synthesis and antitumour properties of palladium(II) compounds containing 2,2'-bis(4,5-dimethylimidazole). **8th International Congress on Pharmaceutical Sciences**. Ribeirão Preto-SP. 2011.

6. FRANCHI, S. J. S., GODOY-NETTO, A. V., LEMOS, S. C., MAURO, A. E., FREM, R. C. G. Complexos de Paládio(II) contendo o ligante 2,2'-bis(4,5-dimetilimidazol). **33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. Águas de Lindóia-SP. 2010.

7. ROCHA, F. V., BARRA, C. V., FRANCHI, S. J. S., GODOY-NETTO, A. V., MAURO, A. E., FREM, R. C. G. Estudo do comportamento térmico de complexos de paládio(II) do tipo $[PdX_2(tdmPz)]$ ($X = Cl, Br, I, SCN^-$). **VII Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria**. São Pedro-SP. 2010.

8. LEMOS, S. C., GODOY-NETTO, A. V., MAURO, A. E., FREM, R. C. G., FRANCHI, S. J. S. Síntese e caracterização de complexos de paládio (II) contendo 2-imidazolidinona. **33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. Águas de Lindóia-SP. 2010.

9. SOUZA, R. H., SANTOS FILHO, P. F., FRANCHI, S. J. S., GUIMARAES, R. S. Uma Oficina Interdisciplinar de Química e Matemática: Aproximando a Universidade dos Alunos Concluintes do Ensino Fundamental. **33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. Águas de Lindóia-SP. 2010.

10. FRANCHI, S. J. S., SANTOS FILHO, P. F., SOUZA, R. H. Preparação de material de apoio para a aplicação de Crônicas

no Ensino de Química. **VII Evento de Educação em Química**. Araraquara-SP. 2009.

11. FRANCHI, S. J. S., SANTOS FILHO, P. F., SOUZA, R. H. Produção e aplicação de três Crônicas junto a alunos do Ensino Médio. **32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. Fortaleza-CE. 2009.

12. LEMOS, S. C., FRANCHI, S. J. S., GODOY-NETTO, A. V., MAURO, A. E. Síntese e caracterização de complexos de paládio (II) contendo *N*-metilbenzilamina. **17º Encontro da SBQ - Regional Interior Paulista Waldemar Saffioti**. Araraquara-SP. 2009.

13. FRANCHI, S. J. S., LEMOS, S. C., GODOY-NETTO, A. V., MAURO, A. E., FREM, R. C. G. Síntese e caracterização espectroscópica de compostos de paládio(II) com a fórmula genérica $[Pd(HImz)_2X_2]$, sendo X haletos ou pseudohaletos. **17º Encontro da SBQ - Regional Interior Paulista Waldemar Saffioti**. Araraquara-SP. 2009.

14. SOUZA, R. H., SANTOS FILHO, P. F., FRANCHI, S. J. S. Um Panorama da Pesquisa Acadêmica Brasileira em Biodiesel. **32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. Águas de Lindóia. 2009.

15. SOUZA, R. H., SANTOS FILHO, P. F., REIS, A. S., FRANCHI, S. J. S. A Inserção do Biodiesel na Formação dos Alunos de Graduação em Química. **31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. Águas de Lindóia-SP. 2008.

16. FRANCHI, S. J. S., SANTOS FILHO, P. F., REIS, A. S., SOUZA, R. H. Crônicas: uma forma alternativa de se Ensinar/Aprender Química. **31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. Águas de Lindóia. 2008.

17. REIS, A. S., SANTOS FILHO, P. F., SOUZA, R. H., FRANCHI, S. J. S. Material didático complementar: discutindo o conceito de ligação hidrogênio em situações cotidianas. **31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. Águas de Lindóia – SP. 2008.

18. FRANCHI, S. J. S., SANTOS FILHO, P. F., REIS, A. S., SOUZA, R. H. Uma crônica que ilustra a determinação da distância C-C em um composto orgânico aromático. **VI Evento de Educação em Química**. Araraquara-SP. 2008.

19. FRANCHI, S. J. S., ERNESTO, V. A. R. T., GUASTALDI, A. C., SOUSA, L. R., PELÁEZ-ABELLÁN, E. Estudo da formação de óxidos sobre a superfície da liga Ti-6Al-7Nb pelo método de oxidação anódica em solução de fosfato. **XVII Congresso de Iniciação Científica**. Araraquara-SP. 2005.

Dedico esse trabalho ao Deus Vivo, sem o qual não poderia tê-lo realizado.

Dedico também à minha esposa, Giovanna e aos meus pais.

Dedico-o, ainda, a todos aqueles e aquelas que têm sua dignidade ferida por doenças, em especial o câncer. Coloco, com meu trabalho, uma pequena gota ao oceano de conhecimento existente em Química Inorgânica Medicinal. Que jamais elas percam a ESPERANÇA porque nós não perdemos! Vamos continuar lutando!

Agradecimentos

Começo pelo princípio. Agradeço ao bom Deus pela vida que me foi concedida e por estar comigo em todas as etapas do meu doutorado.

Ao professor Adelino, por toda a atenção e estímulo, por ter a coragem de acreditar em um ex-aluno de iniciação científica que se enveredou por outros (bons) caminhos e quis retornar à bancada e vestir jaleco.

À banca examinadora por ter aceitado participar dessa etapa importante do meu trabalho. Muito obrigado.

Aos professores Mauro, Stanlei, Luiz Antonio, Vânia e Regina, Marian e Marcos, pelo excelente convívio e partilha de vida.

Aos amigos do Grupo Organometálicos, pessoas formidáveis que em muitos momentos me auxiliaram, concederam-me abrigo nas minhas vindas de Ribeirão Preto para Araraquara e tiveram paciência comigo. Nem penso em colocar nomes para não correr risco de esquecer de alguém, o que seria injusto...

À grande Irene, ao Serginho, Alex Silas, Lígia e Rafael; à Valéria, nossa querida secretária; ao amigo Oswaldo Treu Filho, pela amizade e pelos cálculos teóricos; ao amigo Nivaldo, parceiro de cafés na copa do IQ, que muito me ensinou sobre RMN; à Silvia e Lucinéia. Às nossas bibliotecárias e a todos os funcionários da Seção de Pós-Graduação.

Tenho que agradecer à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP por ter possibilitado os ensaios de citotoxicidade dos meus compostos. Agradeço diretamente à doutoranda Lívia Carolina A. Ribeiro e ao Rodrigo Alves de Souza (IQ), por terem realizado esses testes, assim como a Marisa, funcionária do Laboratório de Imunologia Química, além da professora Iracilda Z. Carlos.

Agradeço ainda ao professor Eduardo Tonon de Almeida, da Universidade Federal de Alfenas, por ter disponibilizado todo seu aparato para realizarmos nossas curvas TG, análise elementar e ainda, ao professor Marcos José Marques e a mestrandia Letícia de Almeida, ambos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNIFAL-MG por realizarem os testes leishmanicidas.

Agradeço ao Grupo de Análise Térmica do Departamento de Química Analítica deste Instituto, nas pessoas dos professores Clóvis Ribeiro e Marisa S. Crespi.

Ao amigo Ricardo Giagio, pela força em muitos momentos da vida; aos meninos e meninas do Grupo de Oração Universitário – GOU Ruah! pela oportunidade que me concederam de poder servir a Deus na universidade.

Agradeço também ao meu amigo Tony Stark, que abandonou o uso do reator *arc*...

À todos aqueles que porventura eu não tenha mencionado e que contribuíram para meu crescimento científico e pessoal. Muito obrigado.

Aos meus pais, Pedro e Izildinha, que suportam distância e saudade, mas que estão sempre comigo. À minha irmã, Silmara, também.

Agradeço, finalmente, à mulher fantástica que Deus me deu para cuidar e amar, Giovanna, por todo o carinho, compreensão e amor.

Ao CNPq pela concessão da bolsa de doutorado.

“Se você seguir a vontade de Deus, você sabe que, apesar de todas as coisas terríveis que possam lhe acontecer, você nunca perderá um refúgio final. Você sabe que a fundação do mundo é o amor, de modo que, mesmo quando nenhum ser humano possa ou irá ajudá-lo, você pode seguir em frente, confiando Naquele que te ama.” (Papa emérito Bento XVI).

Resumo

O presente trabalho teve como objetivo a síntese de compostos de paládio(II) utilizando como precursor o complexo $[\text{PdCl}_2(\text{LH}_2)] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**), onde $\text{LH}_2 = 4,4',5,5'$ -tetrametil-2,2'-bis-imidazol. A obtenção de novos derivados de Pd(II) a partir do composto **1** ocorreu empregando os sais KBr e KSCN, os ligantes sulfurados {tiouréia (tu); *N*-metiltiouréia (mtu); *N*-feniltiouréia (ftu); *N,N'*-dimetiltiouréia (dmu); *N,N'*-difeniltiouréia (dfu)}, diimínicos {2,2'-bipiridina (bpy), 1,10-fenantrolina (phen); 1,10-fenantrolina-5,6-diona (pheno)} e fosfínicos {1,2-bis(difenilfosfina)etano (dppe), *cis*-1,2-bis(difenilfosfina)etileno (dppet) e 1,3-bis(difenilfosfina)propano (dppp); trifenilfosfina (PPh_3)}. Os compostos foram caracterizados por análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, MAS-RMN de ^{31}P e por termogravimetria. As reações entre o precursor $[\text{PdCl}_2(\text{LH}_2)]$ (**1**) e os sais KBr e KSCN conduziram a formação dos complexos $[\text{PdBr}_2(\text{LH}_2)]$ (**2**) e $[\text{Pd}_2(\mu-1,3\text{-SCN})_2(\text{SCN})_2(\text{LH}_2)]$ (**3**), respectivamente. A partir da análise dos dados espectroscópicos e dos resultados provenientes da otimização da geometria dos complexos utilizando a metodologia DFT, foi possível evidenciar o modo de coordenação quelante bidentado do ligante LH_2 pelo deslocamento das bandas com forte contribuição do modo βNH em 1206 e 1379 cm^{-1} para frequências significativamente maiores que aquelas observadas no espectro no IV do ligante (1104 cm^{-1} e 1353 cm^{-1} , respectivamente). A presença de grupos tiocianatos coordenados no modo S-terminal e *end-to-end* no complexo **3** foi sugerida pelo aparecimento de duas bandas $\nu_{\text{as}}\text{SCN}$ em 2160 e 2114 cm^{-1} . Os complexos $[\text{Pd}(\text{tu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**4**), $[\text{Pd}(\text{metu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**5**), $[\text{Pd}(\text{ftu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**6**), $[\text{Pd}(\text{dmu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**7**) e $[\text{Pd}(\text{dfu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**8**) foram preparados a partir da reação entre **1** e as tiouréias apropriadas, na razão molar de 1:2, respectivamente. As técnicas espectroscópicas permitiram evidenciar a coordenação das tiouréias via átomo de enxofre bem como auxiliaram na atribuição de suas respectivas fórmulas estruturais. A reação entre o composto precursor **1** e os ligantes diimínicos bpy, phen e pheno conduziu a formação dos complexos $[\text{Pd}(\text{bpy})\text{LH}_2]\text{Cl}_2$ (**9**), $[\text{Pd}(\text{phen})\text{LH}_2]\text{Cl}_2$ (**10**) e $[\text{Pd}(\text{pheno})\text{LH}_2]\text{Cl}_2$ (**11**), respectivamente. Os dados espectroscópicos e de análise elementar para os compostos **9-11** concordam com as fórmulas propostas. A interação entre o complexo **1** e as difosfinas dppe, dppet e dppp proporcionou a formação de complexos de fórmula $[\text{Pd}(\text{dppe})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**12**), $[\text{Pd}(\text{dppet})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**13**) e $[\text{PdCl}(\text{dppp})(\text{LH}_2)]\text{Cl}$ (**14**), respectivamente. O emprego da trifenilfosfina (PPh_3) na reação com $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{Cl})(\text{PPh}_3)]_2$ possibilitou a obtenção da espécie $\{[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)]_2(\mu\text{-LH}_2)\}$ (**15**). As curvas TG/DTA mostraram que os complexos **1**, **2**, **3**, **12**, **13**, **14** e **15** decompõem-se em Pd^0 sob atmosfera oxidante de ar sintético e não formam o intermediário de PdO . As curvas TG também auxiliaram significativamente na proposição da fórmula estequiométrica e na quantificação do grau de hidratação/teor de solventes na composição dos complexos. Os compostos de Pd(II) foram aplicados em testes biológicos, como a determinação do índice de citotoxicidade frente as linhagens de adenocarcinoma pulmonar murino LP07, adenocarcinoma mamário murino LM3, fibroblastos murinos L929, tendo como finalidade a investigação de suas potencialidades farmacológicas, em particular suas atividades antitumorais. Parte dos complexos descritos nesse trabalho também foi submetida a ensaios frente à inibição do crescimento de formas promastigotas da *L. amazonensis*.

Palavras-chave: Complexos de Pd(II). 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol. Avaliação citotóxica. LM3. L929. *Leishmania L. amazonensis*.

Abstract

This work deals with the synthesis of Pd(II) compounds using $[\text{PdCl}_2(\text{LH}_2)]$ (**1**), where $\text{LH}_2 = 4,4',5,5'$ -tetramethyl-2,2'-bis-imidazole, as a precursor. New Pd(II) derivatives were prepared from the reaction between compound **1** and KBr and KSCN salts, sulfur-based ligands {thiourea (tu); *N*-methylthiourea (mtu); *N*-phenylthiourea (ptu); *N,N'*-dimethylthiourea (dmtu); *N,N'*-diphenylthiourea (dptu)}, diimines-type ligands {2,2'-bipyridine (bpy), 1,10-phenanthroline (phen); 1,10-phenanthroline-5,6-dione (pheno)} and phosphines {1,2-bis(diphenylphosphine)ethane (dppe), *cis*-1,2-bis(diphenylphosphine)ethylene (dppet) and 1,3-bis(diphenylphosphine)propane (dppp); triphenylphosphine (PPh_3)}. The compounds were characterized by means of elemental analyses, IR spectroscopy, ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR and ^{31}P MAS-NMR spectroscopy and thermogravimetry. Reactions between $[\text{PdCl}_2(\text{LH}_2)]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**1**) and the KBr and KSCN salts yielded the complexes $[\text{PdBr}_2(\text{LH}_2)]$ (**2**) and $[\text{Pd}_2(\mu\text{-}1,3\text{-SCN})_2(\text{SCN})_2(\text{LH}_2)]$ (**3**), respectively. From the inspection of spectroscopic data and results from geometry optimization of the complexes, calculated using the DFT/B3LYP method, the chelating bidentate coordination mode of the ligand was proposed by the shift to higher frequencies of the βNH bands at 1206 and 1379 cm^{-1} upon complexation (free ligand: 1104 cm^{-1} and 1353 cm^{-1}). Complexes $[\text{Pd}(\text{tu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**4**), $[\text{Pd}(\text{metu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**5**), $[\text{Pd}(\text{ptu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**6**), $[\text{Pd}(\text{dmtu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**7**) and $[\text{Pd}(\text{dptu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**8**) were synthesized from the reaction between **1** and the suitable thiourea type ligands, at the 1:2 molar ratio, respectively. Spectroscopic techniques provide useful information on the S-coordination mode of thioureas as well on the structural proposals. Reaction between precursor **1** and the diimines bpy, phen and pheno afforded the complexes $[\text{Pd}(\text{bpy})\text{LH}_2]\text{Cl}_2\cdot 2\text{CHCl}_3$ (**9**), $[\text{Pd}(\text{phen})\text{LH}_2]\text{Cl}_2$ (**10**) and $[\text{Pd}(\text{pheno})\text{LH}_2]\text{Cl}_2$ (**11**), respectively. Spectroscopic and analytical results agree well with the proposed formulae of **9-11**. The interaction between **1** and phosphines dppe, dppet and dppp yielded the derivatives of formulae $[\text{Pd}(\text{dppe})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**12**), $[\text{Pd}(\text{dppet})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**13**) e $[\text{PdCl}(\text{dppp})\text{LH}_2]\text{Cl}$ (**14**), respectively. On employing triphenylphosphine (PPh_3) with $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{Cl})(\text{PPh}_3)_2]$, compound $\{[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)]_2(\mu\text{-LH}_2)\}$ (**15**) was obtained. TG/DTA curves showed that complexes **1**, **2**, **3**, **12**, **13**, **14** and **15** decomposed to Pd^0 in synthetic air without forming PdO intermediate. TG curves also provided important information on the stoichiometric formulae proposals and on the hydration and/or solvent content in the composition of the complexes. The complexes have been tested *in vitro* by MTT assay for their cytotoxicity against three murine cell lines, LM3 (mammary adenocarcinoma), LP07 (lung adenocarcinoma) and L929 (murine fibroblastos) and compared to cisplatin. The inhibitory effect of some Pd(II) complexes towards the growth of promastigote forms of *L. amazonensis* were also investigated in this work.

Keywords: Pd(II) complexes. 4,4',5,5'-tetramethyl-2,2'-bis-imidazole. Cytotoxicity evaluation. LM3. L929. Leishmania *L. amazonensis*.

Lista de Figuras

FIGURA 1- HIDRÓLISE DA CISPLATINA	5
FIGURA 2- CENTROS PREFERENCIAIS DE COORDENAÇÃO DA CISPLATINA – N7 DAS BASES NITROGENADAS DE (A) ADENINA E (B) GUANINA	5
FIGURA 3- PRINCIPAIS ADUTOS BIFUNCIONAIS FORMADOS ATRAVÉS DA INTERAÇÃO DA CISPLATINA COM O DNA: (A) INTERAÇÃO ENTRE DUAS FITAS (1,2-INTERFITAS); (B) INTERAÇÃO 1,2- INTRAFITA; (C) LIGAÇÃO CRUZADA 1,3- INTRAFITA E (D) INTERAÇÃO COM DNA E PROTEÍNA.	6
FIGURA 4- FÓRMULAS ESTRUTURAIS DOS COMPLEXOS NAMI-A E ICR.	7
FIGURA 5- ALGUNS MODOS DE COORDENAÇÃO DO 2,2'-BIS-IMIDAZOL.	8
FIGURA 6 - ESTRUTURA MOLECULAR DO COMPLEXO $[Re(CO)_3(TMBIIMH_2)Cl]$ CONTENDO 4,4',5,5'-TETRAMETIL-2,2'-BIS-IMIDAZOL NEUTRO COORDENADO DE MODO QUELANTE.	8
FIGURA 7 - ESTRUTURA MOLECULAR DO COMPLEXO $[Ag_2(M-H_2BIIM)_2]SO_4 \cdot 2H_2O$, MODO DE COORDENAÇÃO NEUTRO, EM PONTE.	9
FIGURA 8 - ESTRUTURA MOLECULAR DO COMPLEXO $[Ru(BPY)_2(HBIIM)]N_3$, MODO DE COORDENAÇÃO QUELANTE DO MONOÂNION BIS-IMIDAZOLATO (HBIIM ⁻)	9
FIGURA 9 - ESTRUTURA MOLECULAR DO COMPLEXO $[(Pt\{C_6H_3(CH_2NMe_2-2,6)_2\}_2(\mu-BIIM)_2Os(OPPh_3)_2](NO_3)(SO_3CF_3) \cdot 4H_2O$, MODO DE COORDENAÇÃO TRIDENTADO DO MONOÂNION BIS-IMIDAZOLATO (HBIIM ⁻).	10
FIGURA 10 - ESTRUTURA MOLECULAR DO COMPLEXO $[(Pd(DPPP))_2(\mu-BIIM)](OTf)_2$ NA QUAL O DIÂNION BIS-IMIDAZOLATO (BIIM ²⁻) ATUA COMO LIGANTE BIS-QUELANTE.	10
FIGURA 11 - ESTRUTURA MOLECULAR DO COMPLEXO $[(BPY)_2Ru(BIIM)]_4Cu_2(CLO_4)_4$ NA QUAL O LIGANTE BIIM ²⁻ COORDENA-SE DE MODO TRIDENTADO.	11
FIGURA 12 - ESTRUTURA MOLECULAR DO COMPLEXO $[Zn_4(BIIM)_3(INA)_2]$ NO QUAL O LIGANTE BIIM ²⁻ , COORDENA-SE NO MODO TETRADENTADO.	11
FIGURA 13 - REDE DE LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO ENVOLVENDO OS 2,2'-BIS-IMIDAZÓIS.	12
FIGURA 14 - ESTRUTURA CRISTALINA DO COMPLEXO $[Cu(H_2BIIM)_2][I_{0,36}(NO_3)_{0,64}]_2$ NA QUAL OBSERVA-SE O ESTABELECIMENTO DE LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO ENTRE 2,2'-BIS-IMIDAZOL E GRUPOS NO ₃ .	12
FIGURA 15 - ESTRUTURA MOLECULAR DO COMPLEXO $[Co(PHEN)_2H_2BIIM]^{3+}$.	12
FIGURA 16 - FÓRMULAS ESTRUTURAIS DE COMPLEXOS BIS-IMIDAZÓLICOS DE Ru(III)	13
FIGURA 17 - ESTRUTURA MOLECULAR DO COMPLEXO $[(PtBr(DMSO))_2](Me_2BIM)$.	13
FIGURA 18 - INTERCALAÇÃO DE $[Ru(BPY)_2(HBT)]Cl_2$ NO SULCO MAIOR (A) E NO SULCO MENOR (B) DO DNA.	15
FIGURA 19 - FÓRMULAS ESTRUTURAIS DOS ORGANOMETÁLICOS DE PALÁDIO(II) CONTENDO DIFOSFINAS E SUAS CONCENTRAÇÕES INIBITÓRIAS (IC ₅₀) EM MM FRENTE AS LINHAGENS HELA, HEP-2 E C6.	16
FIGURA 20 - ESTRUTURA MOLECULAR DO COMPLEXO DIFOSFÍNICO $[Pd(C-BZAN)(DPPP)(SCN)]$.	16
FIGURA 21 - FÓRMULA ESTRUTURAL DO COMPLEXO $[Pd(C^2,N-DMPA)(DPPE)]Cl$.	17
FIGURA 22 - TIURÉIAS UTILIZADAS NESSE TRABALHO.	24
FIGURA 23 - DIIMINAS UTILIZADAS NESSE TRABALHO.	27
FIGURA 24 - ESQUEMA DE PREPARAÇÃO DO LIGANTE 1,10-FENANTROLINA-5,6-DIONA.	27
FIGURA 25 - DIFOSFINAS UTILIZADAS NESSE TRABALHO.	30
FIGURA 26 - LIGAÇÃO SIGMA ENTRE LIGANTE E CENTRO METÁLICO.	37

FIGURA 27 – RETRODOAÇÃO DE DENSIDADE ELETRÔNICA DE UM CENTRO METÁLICO PARA UM ORBITAL DE SIMETRIA E ENERGIA APROPRIADA DO LIGANTE.	38
FIGURA 28 - ESPECTRO NO INFRAVERMELHO DO 4,4',5,5'-TETRAMETIL-2,2'-BIS-IMIDAZOL.	39
FIGURA 29 - ESTRUTURA MOLECULAR DO 2,2'-BIS-IMIDAZOL DETERMINADA POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X DE MONOCRISTAL.	40
FIGURA 30 – OTIMIZAÇÃO DE GEOMETRIA DO LIGANTE LH ₂ OBTIDA ATRAVÉS DO PROCEDIMENTO DFT/B3LYP.	40
FIGURA 31 - EQUILÍBRIO TAUTOMÉRICO EM SOLUÇÃO DO 4,4',5,5'-TETRAMETIL-2,2'-BIS-IMIDAZOL.	42
FIGURA 32 - MODOS DE COORDENAÇÃO DE LH ₂ . (A) NEUTRO BIDENTADO QUELANTE, (B) DIANIÔNICO TRIDENTADO E (C) DIANIÔNICO QUADRIDENTADO.	43
FIGURA 33 - MODOS DE COORDENAÇÃO DO PSEUDOHALETO TIOCIANATO (SCN ⁻).	44
FIGURA 34 - COMPLEXOS [Pb(DMIMH)(NCS) ₂] E [Hg(DMIMH)(SCN) ₂], SENDO DMIMH = 4,4',5,5'-TETRAMETIL-2,2'-BIS-IMIDAZOL.	45
FIGURA 35 - COMPLEXO DE Cu(II) E TIOCIANATO, COORDENADO DE MANEIRA Cu(II)-NCS-Cu(II), (A) MONÔMERO; (B) CADEIA 1D.	46
FIGURA 36 - GEOMETRIA OTIMIZADA DO COMPLEXO 1 OBTIDO ATRAVÉS DO PROCEDIMENTO DFT/B3LYP.	49
FIGURA 37 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DE 4000-400 cm ⁻¹ NO INFRAVERMELHO PARA 1 .	50
FIGURA 38 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DO COMPOSTO 2 .	53
FIGURA 39 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DO COMPOSTO 3 .	53
FIGURA 40 - ESPECTRO DE RMN- ¹ H DO COMPOSTO 1 A 500 MHz, SOLVENTE DMSO- <i>D</i> ₆ . SINAIS DESTACADOS POR * INDICAM H ₂ O (Δ=3,4) E SOLVENTE (Δ=2,5).	54
FIGURA 41 - ESPECTRO DE RMN- ¹³ C{ ¹ H} DO COMPOSTO 1 A 125MHz, SOLVENTE DMSO- <i>D</i> ₆ . SINAL DESTACADO POR * INDICA SOLVENTE (Δ=39,5).	55
FIGURA 42 - ESPECTRO DE RMN- ¹ H DO COMPOSTO 3 A 500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ COMO SOLVENTE. SINAIS DESTACADOS POR * INDICAM H ₂ O (Δ=3,4) E SOLVENTE (Δ=2,5).	56
FIGURA 43 – OTIMIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPLEXOS 1 E 2 OBTIDO ATRAVÉS DO PROCEDIMENTO DFT/B3LYP.	57
FIGURA 44 – OTIMIZAÇÃO ESTRUTURAL DO COMPLEXO 3 OBTIDO ATRAVÉS DO PROCEDIMENTO DFT/B3LYP.	58
FIGURA 45 - “BITE ANGLE” DO 2,2'-BIS-IMIDAZOL E 2,2'-BIPYRIDINA, RESPECTIVAMENTE.	59
FIGURA 46 - CURVAS TG-DTA PARA OS COMPOSTOS [PdCl ₂ (LH ₂)]·1H ₂ O (1), [PdBr ₂ (LH ₂)]·0,5H ₂ O (2) E [Pd ₂ (μ-1,3-SCN) ₂ (SCN) ₂ (LH ₂)]·1H ₂ O (3).	61
FIGURA 47 - DIFRATOGRAMA DO RESÍDUO DE TERMODECOMPOSIÇÃO DE 1 .	62
FIGURA 48 - ESTRUTURAS DE RESSONÂNCIA DA TIOURÉIA.	63
FIGURA 49 - MODOS DE COORDENAÇÃO MAIS COMUNS DAS TIOURÉIAS: (I) TERMINAL, (II) PONTE.	64
FIGURA 50 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DE 4000-400 cm ⁻¹ NO INFRAVERMELHO PARA 4 .	66
FIGURA 51 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DE 4000-400 cm ⁻¹ NO INFRAVERMELHO PARA 5 .	67
FIGURA 52 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DE 4000-400 cm ⁻¹ NO INFRAVERMELHO PARA 6 .	70
FIGURA 53 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DE 4000-400 cm ⁻¹ NO INFRAVERMELHO PARA 7 .	71
FIGURA 54 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DE 4000-400 cm ⁻¹ NO INFRAVERMELHO PARA 8 .	72
FIGURA 55 - ESPECTRO DE RMN- ¹ H DO COMPOSTO 4 A 500 MHz, SOLVENTE D ₂ O.	74
FIGURA 56 - ESPECTRO DE RMN- ¹³ C{ ¹ H} DO COMPOSTO 4 A 125 MHz, SOLVENTE D ₂ O.	75
FIGURA 57 - ESPECTRO DE RMN- ¹ H DO COMPOSTO 5 A 500 MHz, SOLVENTE D ₂ O.	76

FIGURA 58 - ESPECTRO DE RMN- ¹³ C{ ¹ H} DO COMPOSTO 5 A 125 MHz, SOLVENTE D ₂ O.	76
FIGURA 59 - ESPECTRO DE RMN- ¹ H DO COMPOSTO 6 A 500 MHz, SOLVENTE DMSO- <i>D</i> ₆ . SINAL DESTACADO POR * INDICA SOLVENTE (Δ=2,5).	77
FIGURA 60 - ESPECTRO DE RMN- ¹ H DO COMPOSTO 7 A 500 MHz, SOLVENTE CDCl ₃ . SINAL DESTACADO POR * INDICA SOLVENTE (Δ=7,2).	78
FIGURA 61 - ESPECTRO DE RMN- ¹³ C{ ¹ H} DO COMPOSTO 7 A 125 MHz, SOLVENTE CDCl ₃ .	79
FIGURA 62 - ESPECTRO DE RMN- ¹ H DO COMPOSTO 8 A 500 MHz, SOLVENTE DMSO- <i>D</i> ₆ . SINAL DESTACADO POR * INDICA SOLVENTE (Δ=2,5).	80
FIGURA 63 - ESPECTRO DE RMN- ¹³ C{ ¹ H} DO COMPOSTO 8 A 125 MHz, SOLVENTE DMSO- <i>D</i> ₆ .	81
FIGURA 64 - DIFERENTES CONFORMAÇÕES ESTRUTURAIS DA DFTU EM SOLUÇÃO.	82
FIGURA 65 - PROPOSIÇÃO ESTRUTURAL PARA 4 .	82
FIGURA 66 - PROPOSIÇÃO ESTRUTURAL PARA 5 .	82
FIGURA 67 - PROPOSIÇÃO ESTRUTURAL PARA 6 .	83
FIGURA 68 - PROPOSIÇÃO ESTRUTURAL PARA 7 .	83
FIGURA 69 - PROPOSIÇÃO ESTRUTURAL PARA 8 .	83
FIGURA 70 - 2,2'-BIPIRIDINA (A) E 1,10-FENANTROLINA (B) COORDENADAS DE MODO QUELANTE.	86
FIGURA 71 - COMPLEXOS O,O'-QUELATO E N,N'-QUELATO DERIVADOS DA 1,10-FENANTROLINA-5,6-DIONA.	86
FIGURA 72 - COMPLEXO HETEROBIMETÁLICO COM 1,10-FENANTROLINA-5,6-DIONA.	87
FIGURA 73 - REAÇÕES REDOX DE 1,10-FENANTROLINA-5,6-DIONA.	87
FIGURA 74 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DE 4000-400 cm ⁻¹ NO INFRAVERMELHO PARA 9 .	88
FIGURA 75 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DE 4000-400 cm ⁻¹ NO INFRAVERMELHO PARA 10 .	90
FIGURA 76 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DE 4000-400 cm ⁻¹ NO INFRAVERMELHO PARA 11 .	92
FIGURA 77 - ESQUEMA DE NUMERAÇÃO ADOTADO PARA 9 .	94
FIGURA 78 - ESPECTRO DE RMN- ¹ H DO COMPOSTO 9 A 500 MHz, SOLVENTE DMSO- <i>D</i> ₆ .	95
FIGURA 79 - AMPLIAÇÃO DA REGIÃO DO ESPECTRO DE RMN- ¹ H DO COMPOSTO 9 , COM SINAIS RELATIVOS À 2,2'-BIPIRIDINA COORDENADA (EM PRETO) E LIVRE EM SOLUÇÃO (VERMELHO).	96
FIGURA 80 - ESPECTRO DE RMN- ¹³ C{ ¹ H} DO COMPOSTO 9 A 125 MHz, SOLVENTE DMSO- <i>D</i> ₆ .	97
FIGURA 81 - ESPECTRO HMQC DO COMPOSTO 9 A 11,7 T.	98
FIGURA 82 - ESPECTRO HMBC DO COMPOSTO 9 A 11,7 T.	98
FIGURA 83 - ESQUEMA DE NUMERAÇÃO ADOTADO PARA 10 .	100
FIGURA 84 - ESPECTRO DE RMN- ¹ H DO COMPOSTO 10 A 500 MHz, SOLVENTE DMSO- <i>D</i> ₆ .	100
FIGURA 85 - AMPLIAÇÃO DA REGIÃO DO ESPECTRO DE RMN- ¹ H DO COMPOSTO 10 , COM SINAIS RELATIVOS A 1,10-FENANTROLINA COORDENADA (EM PRETO) E LIVRE EM SOLUÇÃO (VERMELHO).	101
FIGURA 86 - ESPECTRO HMQC PARA 10 , A 11,7 T.	102
FIGURA 87 - ESPECTRO HMBC PARA 10 , A 11,7 T.	103
FIGURA 88 - ESQUEMA DE NUMERAÇÃO ADOTADO PARA 11 .	104
FIGURA 89 - ESPECTRO DE RMN- ¹ H DO COMPOSTO 11 , A 300 MHz, SOLVENTE DMSO- <i>D</i> ₆ .	104
FIGURA 90 - AMPLIAÇÃO DA REGIÃO DO ESPECTRO DE RMN- ¹ H DO COMPOSTO 11 , COM SINAIS RELATIVOS A 1,10-FENANTROLINA-5,6-DIONA COORDENADA (EM PRETO) E LIVRE EM SOLUÇÃO (VERMELHO).	105

FIGURA 91 - PROPOSTA ESTRUTURAL PARA OS COMPOSTOS 9, 10 E 11 .	106
FIGURA 92 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DE 4000-400 cm^{-1} NO INFRAVERMELHO PARA 12 .	109
FIGURA 93 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DE 4000-400 cm^{-1} NO INFRAVERMELHO PARA 13 .	111
FIGURA 94 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DE 4000-400 cm^{-1} NO INFRAVERMELHO PARA 14 .	113
FIGURA 95 - ESPECTRO DE RMN- ^1H DO COMPOSTO 12 , SOLVENTE CDCl_3 .	114
FIGURA 96 - ESPECTRO DE MAS-RMN- ^{31}P DO COMPLEXO 12 . OS SINAIS DESTACADOS POR * REFEREM-SE AOS PICOS SATÉLITES.	115
FIGURA 97 - ESPECTRO DE RMN- ^1H DO COMPOSTO 13 , A 300 MHz, SOLVENTE $\text{DMSO-}d_6$.	116
FIGURA 98 - ESPECTRO DE MAS-RMN- ^{31}P DO COMPLEXO 13 . OS SINAIS DESTACADOS POR * REFEREM-SE AOS PICOS SATÉLITES.	117
FIGURA 99 - ESPECTRO DE RMN- ^1H DO COMPOSTO 14 , A 300 MHz, SOLVENTE CDCl_3 .	118
FIGURA 100 - ESPECTRO DE MAS-RMN- ^{31}P DO COMPLEXO 14 . OS SINAIS DESTACADOS POR * REFEREM-SE AOS PICOS SATÉLITES.	119
FIGURA 101 - POSSÍVEIS ARRANJOS AO REDOR DO POLIEDRO DE COORDENAÇÃO DO Pd(II) EM 14 .	119
FIGURA 102 - PROPOSTA ESTRUTURAL PARA OS COMPOSTOS 12 E 13 .	120
FIGURA 103 - CURVA TG-DTA DO COMPOSTO $[\text{Pd}(\text{DPPE})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{CHCl}_3$ (12).	121
FIGURA 104 - CURVA TG-DTA DO COMPOSTO $[\text{Pd}(\text{DPPET})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{CHCl}_3$ (13).	122
FIGURA 105 - CURVA TG-DTA DO COMPOSTO $[\text{Pd}(\text{DPPP})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,25\text{CHCl}_3$ (14).	123
FIGURA 106 - ESPECTRO VIBRACIONAL NA REGIÃO DE 4000-400 cm^{-1} NO INFRAVERMELHO PARA 15 .	125
FIGURA 107 - ESPECTRO DE RMN- ^1H DO COMPOSTO 15 , A 300 MHz, SOLVENTE CDCl_3 .	127
FIGURA 108 - ESTRUTURA MOLECULAR DO COMPLEXO $\{[\text{Au}(\text{PPh}_3)]_2(\mu\text{-BBZIM})\}$ DETERMINADA POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X DE MONOCRISTAL.	128
FIGURA 109 - PROPOSTA DE ESTRUTURA PARA $\{[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)]_2(\mu\text{-LH}_2)\}$ (15).	129
FIGURA 110 - EQUILÍBRIO DINÂMICO EM PIRAZÓIS.	129
FIGURA 111 - POSSÍVEL EQUILÍBRIO DINÂMICO NO 4,4',5,5'-TETRAMETIL-2,2'-BIS-IMIDAZOL.	130
FIGURA 112 - CURVAS TG-DTA DO COMPOSTO $\{[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)]_2(\mu\text{-LH}_2)\} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.	131

Lista de Tabelas

TABELA 1 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS NO IV (CM ⁻¹) CALCULADAS E EXPERIMENTAIS DO LIGANTE 4,4',5,5'-TETRAMETIL-2,2'-BIS-IMIDAZOL E SUAS ATRIBUIÇÕES.	41
TABELA 2 - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (PPM) DE ¹ H PARA COMPLEXOS CONTENDO 2,2'-BIS-IMIDAZÓIS.	43
TABELA 3 - INTERVALOS (CM ⁻¹) DOS MODOS DE VIBRAÇÃO DO PSEUDOHALETO SCN ⁻ EM SUAS DIFERENTES FORMAS DE COORDENAÇÃO.	45
TABELA 4 - DADOS DE RMN- ¹³ C PARA ALGUNS COMPLEXOS CONTENDO TIOCIANATO.	47
TABELA 5 - RESULTADOS DE ANÁLISE ELEMENTAR PARA OS COMPOSTOS 1 - 3 .	48
TABELA 6 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS NO IV (CM ⁻¹) CALCULADAS E EXPERIMENTAIS DO COMPLEXO [PdCl ₂ (LH ₂)]·1H ₂ O (1) E SUAS ATRIBUIÇÕES.	49
TABELA 7 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS NO IV (CM ⁻¹) DOS COMPOSTOS 2 E 3 E SUAS ATRIBUIÇÕES.	52
TABELA 8 - COMPRIMENTOS (Å) E ÂNGULOS (°) DE LIGAÇÃO CALCULADOS PARA OS COMPLEXOS 1, 2 E 3 .	58
TABELA 9 - DADOS DE TG E DTA PARA OS COMPOSTOS 1, 2 E 3 .	60
TABELA 10 - FREQUÊNCIAS DAS BANDAS νCN E νCS (CM ⁻¹) DA TIOURÉIA (TU), N-METILTIOURÉIA (MTU), N-FENILTIOURÉIA (FTU), N,N'-DIMILTIOURÉIA (DMTU), N,N'-DIFENILTIOURÉIA (DFTU)	65
TABELA 11 - RESULTADOS DE ANÁLISE ELEMENTAR PARA OS COMPOSTOS 4 - 8 .	65
TABELA 12 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS NO IV (CM ⁻¹) DO COMPOSTO 4 E SUAS ATRIBUIÇÕES.	66
TABELA 13 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS NO IV (CM ⁻¹) DO COMPOSTO 5 E SUAS ATRIBUIÇÕES.	68
TABELA 14 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS NO IV (CM ⁻¹) DO COMPOSTO 6 E SUAS ATRIBUIÇÕES.	69
TABELA 15 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS NO IV (CM ⁻¹) DO COMPOSTO 7 E SUAS ATRIBUIÇÕES.	72
TABELA 16 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS NO IV (CM ⁻¹) DO COMPOSTO 8 E SUAS ATRIBUIÇÕES.	73
TABELA 17 - DADOS DE RMN DE ¹³ C{ ¹ H} (PPM) DO LIGANTE DFTU [94] E DO COMPOSTO 8 .	81
TABELA 18 - VALORES DE IC ₅₀ FRENTE ÀS LINHAGENS DE CÉLULAS TUMORAIS LM3, LP07 E L929 PARA OS COMPOSTOS [PdCl ₂ (LH ₂)] (1), [Pd(TU) ₂ (LH ₂)]Cl ₂ (4), [Pd(METU) ₂ (LH ₂)]Cl ₂ (5), [Pd(FTU) ₂ (LH ₂)]Cl ₂ (6), [Pd(DMTU) ₂ (LH ₂)]Cl ₂ (7), [Pd(DFTU) ₂ (LH ₂)]Cl ₂ (8) E CISPLATINA, 24 HORAS DE EXPOSIÇÃO.	84
TABELA 19 - RESULTADOS DE ANÁLISE ELEMENTAR PARA OS COMPOSTOS 9 - 11 .	88
TABELA 20 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS NO IV (CM ⁻¹) DO COMPOSTO 9 E SUAS ATRIBUIÇÕES.	89
TABELA 21 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS NO IV (CM ⁻¹) DO COMPOSTO 10 E SUAS ATRIBUIÇÕES.	91
TABELA 22 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS NO IV (CM ⁻¹) DO COMPOSTO 11 E SUAS ATRIBUIÇÕES.	93
TABELA 23 - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (PPM) PARA ¹³ C DO COMPOSTO 9 E RESPECTIVA ATRIBUIÇÃO.	97
TABELA 24 - CORRELAÇÕES INDIRETAS ¹ H- ¹³ C PARA O COMPOSTO 9 .	99
TABELA 25 - CORRELAÇÕES ¹ H- ¹³ C PARA O COMPOSTO 10 E SUAS RESPECTIVAS ATRIBUIÇÕES.	103
TABELA 26 - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS PARA ¹ H DO COMPOSTO 11 E RESPECTIVA ATRIBUIÇÃO.	106
TABELA 27 - VALORES DE IC ₅₀ FRENTE ÀS LINHAGENS DE CÉLULAS TUMORAIS LM3, L929 E FRENTE AO PARASITA LEISHMANIA L. AMAZONENSIS, PARA OS COMPOSTOS [Pd(BPY)(LH ₂)]Cl ₂ (9), [Pd(PHEN)(LH ₂)]Cl ₂ (10), [Pd(PHENO)(LH ₂)]Cl ₂ (11), E ANFOTERICINA B.	107
TABELA 28 - RESULTADOS DE ANÁLISE ELEMENTAR PARA OS COMPOSTOS 12 - 14 .	108
TABELA 29 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS NO IV (CM ⁻¹) DO COMPOSTO 12 E SUAS ATRIBUIÇÕES.	110

TABELA 30 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS NO IV (CM ⁻¹) DO COMPOSTO 13 E SUAS ATRIBUIÇÕES.	111
TABELA 31 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS NO IV (CM ⁻¹) DO COMPOSTO 14 E SUAS ATRIBUIÇÕES.	112
TABELA 32 - DADOS DE TG E DTA DO COMPOSTO 12 .	121
TABELA 33 - DADOS DE TG E DTA DO COMPOSTO 13 .	122
TABELA 34 - DADOS DE TG E DTA DO COMPOSTO 14 .	123
TABELA 35 - VALORES DE IC ₅₀ AO PARASITA <i>LEISHMANIA L. AMAZONENSIS</i> , PARA OS COMPOSTOS [Pd(DPPE)(LH ₂)]Cl ₂ (12), [Pd(DPPET)(LH ₂)]Cl ₂ (13), [Pd(DPPP)(LH ₂)]Cl ₂ (14), E ANFOTERICINA B.	124
TABELA 36: RESULTADOS DE ANÁLISE ELEMENTAR PARA O COMPOSTO {[PdCl ₂ (PPH ₃) ₂ (μ-LH ₂)}·2H ₂ O.	125
TABELA 37 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS NO IV (CM ⁻¹) DO COMPOSTO 15 E SUAS ATRIBUIÇÕES.	126
TABELA 38 - DADOS DE TG E DTA DO COMPOSTO {[PdCl ₂ (PPH ₃) ₂ (μ-LH ₂)}·2H ₂ O.	131

Lista de abreviaturas e siglas

LH₂, tmbimzH₂ ou DmlmH – 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol ou 2,2'-bis(4,5-dimetilimidazol)

H₂biim ou biimH₂ – sigla genérica para bis-imidazóis, incluindo 2,2'-bis-imidazol

Hbiim⁻ – monoânion do 2,2'-bis-imidazol

biim²⁻ – diânion do 2,2'-bis-imidazol

tu – tiouréia

metu – *N*-metiltiouréia

ftu – *N*-feniltiouréia

dmtu – *N,N'*-dimetiltiouréia

dftu – *N,N'*-difeniltiouréia

bipy ou bpy – 2,2'-bipiridina

phen – 1,10-fenantrolina

pheno, phendiona ou phendio – 1,10-fenantrolino-5,6-diona

dppe – 1,2'-bis(difenilfosfina)etano

dppet – *cis*-1,2'-bis(difenilfosfina)etileno

dppp – 1,3-bis(difenilfosfina)propano

dppp – 1,4-bis(difenilfosfina)butano

trans-dppet – *trans*-1,2(difenilfosfina)etileno

INCA – Instituto Nacional do Câncer

OMS – Organização Mundial da Saúde

WHO – World Health Organization

DNA – ácido desoxirribonucleico

cis-DDP – cisplatina

C6 – glioma cerebral

Hep-2 – linhagem tumoral de carcinoma de orofaringe

HeLa – linhagem tumoral de carcinoma de cólon de útero

2008 – linhagem tumoral de carcinoma de ovário

C13* – linhagem tumoral de carcinoma de ovário, linhagem resistente à cisplatina

LM3 – linhagem tumoral de adenocarcinoma mamário murino

LP07 – linhagem tumoral de adenocarcinoma pulmonar murino

L929 – fibroblastos murinos

dmba – dimetilbenzilamina

dmpa – *N,N'*-dimetil-1-fenetilamina

DMSO-*d*₆ – dimetilsulfóxido deuterado

DMF-*d*₇ – *N,N'*-dimetilformamida deuterada

CDCl_3 – clorofórmio deuterado

D_2O – água deuterada

DMSO – dimetilsulfóxido

DMF – *N,N'*-dimetilformamida

NAMI-A – acrônimo para *New Anti-tumour Metastasis Inhibitor*

ICR – acrônimo para *trans-imidazoliumtetrachlorobis(imidazole)ruthenate(III)*

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

PBS – Tampão salino fosfato

MEM-C – Meio essencial mínimo completo

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

IC_{50} – Índice de citotoxicidade 50%

PBS – tampão fosfato de sódio

RMN – ressonância magnética nuclear

MAS – acrônimo para *Magic Angle Spinning*

HMQC – acrônimo para *Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation*

HMBC – acrônimo para *Heteronuclear Multiple-Bond Correlation*

MIC – acrônimo para *Minimum Inhibitory Concentration*

J – constante de acoplamento

M – Molar ou designação genérica para metal de transição

R – grupo substituinte

TG – termogravimetria

DTA – análise térmica diferencial

EDTA – acrônimo de *Ethylenediamine tetraacetic acid*

Lista de símbolos

ν_{as} – estiramento assimétrico no espectro de absorção na região do IV

ν_s – estiramento simétrico no espectro de absorção na região do IV

ν – estiramento no espectro de absorção na região do IV, sem classificação em assimétrico ou simétrico

φ – respiração do anel

δ – deformação angular referente à absorção na região do infravermelho (IV) ou

deslocamento químico referente à ressonância magnética nuclear (RMN)

β – deformação no plano referente à absorção na região do infravermelho (IV)

γ – deformação fora do plano referente à absorção na região do infravermelho (IV)

μ – grupo ou ligante coordenado em ponte; abreviatura de *micro* (10^{-6})

m – abreviação de *mili* (10^{-3})

Å – ângstron

ppm – partes por milhão

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	O Câncer	1
1.2	Estatísticas	3
1.3	Formas de tratamento	3
1.4	Mecanismo de ação da cisplatina	4
1.5	Emprego de complexos de Pd(II) no design de agentes citotóxicos	7
1.6	A Química de coordenação dos ligantes 2,2'-bis-imidazólicos	8
1.7	Introdução de tiouréias, diiminas e difosfinas no arcabouço molecular de complexos de Pd(II)	14
2	OBJETIVOS	19
3	PARTE EXPERIMENTAL	20
3.1	Síntese dos compostos precursores	20
3.1.1	Síntese do precursor $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$	20
3.1.2	Síntese do precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{Cl})(\text{PPh}_3)_2]$	20
3.2	Síntese dos compostos inéditos	22
3.2.1	Síntese do composto $[\text{PdCl}_2(\text{LH}_2)]$ (1)	22
3.2.2	Síntese do composto $[\text{PdBr}_2(\text{LH}_2)]$ (2)	23
3.2.3	Síntese do composto $[\text{Pd}_2(\text{SCN})_4(\text{LH}_2)]$ (3)	23
3.3	Síntese dos complexos contendo tiouréias	24
3.3.1	Síntese do composto $[\text{Pd}(\text{tu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (4)	24
3.3.2	Síntese do composto $[\text{Pd}(\text{metu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (5)	25
3.3.3	Síntese do composto $[\text{Pd}(\text{ftu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (6)	25
3.3.4	Síntese do composto $[\text{Pd}(\text{dmtu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (7)	26
3.3.5	Síntese do composto $[\text{Pd}(\text{dftu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (8)	26
3.4	Síntese dos complexos contendo diiminas	27
3.4.1	Síntese do composto $[\text{Pd}(\text{bpy})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (9)	28
3.4.2	Síntese do composto $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (10)	28
3.4.3	Síntese do composto $[\text{Pd}(\text{pheno})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (11)	29

3.5	Síntese dos complexos contendo fosfinas	30
3.5.1	Síntese do composto $[Pd(dppe)(LH_2)]Cl_2$ (12)	30
3.5.2	Síntese do composto $[Pd(dppet)(LH_2)]Cl_2$ (13)	31
3.5.3	Síntese do composto $[Pd(dppp)(LH_2)]Cl_2$ (14)	31
3.5.4	Síntese do composto $\{[PdCl_2(PPh_3)]_2(\mu-LH_2)\}$ (15)	32
3.6	Métodos Instrumentais	33
3.6.1	Análise elementar	33
3.6.2	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	33
3.6.3	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	33
3.6.4	Análise térmica	34
3.6.5	Difração de raios x (método do pó)	34
3.7	Ensaio de citotoxicidade	35
3.7.1	Ensaio de citotoxicidade frente a linhagens celulares murinas	35
3.7.2	Ensaio de citotoxicidade frente à promastigotas <i>L. amazonensis</i>	36
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
4.1	Discussão das sínteses realizadas	37
4.2	Considerações espectroscópicas sobre o ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol	39
4.3	Considerações espectroscópicas sobre o íon tiocianato (SCN⁻)	44
4.4	Compostos $[PdCl_2(LH_2)]$ (1-1a), $[PdBr_2(LH_2)]$ (2) e $[Pd(\mu-1,3-SCN)_2(SCN)_2(LH_2)]$ (3)	47
4.4.1	Espectroscopia no Infravermelho	48
4.4.2	Espectroscopia de RMN	54
4.4.3	Otimização das estruturas moleculares	57
4.4.4	Curvas TG-DTA	60
4.4.5	Difratograma de raios x do resíduo de termodecomposição para 1	62
4.5	Compostos $[Pd(S)_2(LH_2)]Cl_2$ (S = tiouréias)	63
4.5.1	Considerações espectroscópicas sobre as tiouréias	63
4.5.2	Análise elementar	65
4.5.3	Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho	66
4.5.4	Espectroscopia de RMN	74
4.5.5	Atividade Citotóxica frente a linhagens tumorais murinas	84
4.6	Compostos $[Pd(N,N')LH_2]Cl_2$ (N,N' = diiminas)	86
4.6.1	Considerações iniciais sobre os ligantes utilizados	86
4.6.2	Análise elementar	87

4.6.3	Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho	88
4.6.4	Espectroscopia de RMN	93
4.6.5	Atividade Citotóxica frente a linhagens tumorais murinas e promastigotas <i>Leishmania L. amazonensis</i>	107
4.7	Compostos $[Pd(P,P')LH_2]Cl_2$, (P,P' = difosfinas) e composto $\{[PdCl_2(PPh_3)]_2(\mu-LH_2)\}$	108
4.7.1	Análise elementar	108
4.7.2	Espectros vibracionais da família de compostos $[Pd(P,P')(LH_2)]Cl_2$	108
4.7.3	Espectroscopia de RMN	114
4.7.4	Curvas TG-DTA	120
4.7.5	Atividade Citotóxica frente à promastigotas <i>Leishmania L. amazonensis</i>	124
4.7.6	Composto $\{[PdCl_2(PPh_3)]_2(\mu-LH_2)\}$	124
4.7.7	Espectroscopia vibracional na região do IV	125
4.7.8	Espectroscopia RMN	127
4.7.9	Curvas TG-DTA	130
5	CONCLUSÕES	133
5.1	Perspectivas	135

1 Introdução

1.1 O Câncer

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer, INCA [1], 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. Por outro lado, um tumor benigno significa simplesmente uma massa localizada de células que se multiplicam vagarosamente e se assemelham ao seu tecido original, raramente constituindo um risco de vida.

As causas de câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando ambas 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, estão 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.

Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo. Por exemplo, existem diversos tipos de câncer de pele porque a pele é formada de mais de um tipo de célula. Se o câncer tem início em tecidos epiteliais como pele ou mucosas ele é denominado carcinoma. Se começa em tecidos conjuntivos como osso, músculo ou cartilagem é chamado de sarcoma.

O processo de carcinogênese, ou seja, de formação de câncer, em geral se dá lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa prolifere e dê origem a um tumor visível. Esse processo passa por vários estágios antes de chegar ao tumor:

- estágio de iniciação: as células sofrem o efeito dos agentes cancerígenos ou carcinógenos que provocam modificações em alguns de seus genes. Nesta fase as células se encontram, geneticamente alteradas, porém ainda não é possível se detectar um tumor clinicamente. Encontram-se "preparadas", ou seja, "iniciadas" para a ação de um segundo grupo de agentes que atuará no próximo estágio;
- estágio de promoção: as células geneticamente alteradas, ou seja, "iniciadas", sofrem o efeito dos agentes cancerígenos classificados como oncopromotores. A célula iniciada é transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual. Para que ocorra essa transformação, é necessário um longo e continuado contato com o agente cancerígeno promotor. A suspensão do contato com agentes

promotores muitas vezes interrompe o processo nesse estágio. Alguns componentes da alimentação e a exposição excessiva e prolongada a hormônios são exemplos de fatores que promovem a transformação de células iniciadas em malignas;

- estágio de progressão: é o terceiro e último estágio e se caracteriza pela multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas. Nesse estágio o câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença.

Os fatores que promovem a iniciação ou progressão da carcinogênese são chamados agentes oncoaceleradores ou carcinógenos. O fumo é um agente carcinógeno completo, pois possui componentes que atuam nos três estágios da carcinogênese.

Os efeitos cumulativos de diferentes agentes são os responsáveis pelo início, promoção, progressão e inibição do tumor. A carcinogênese é determinada pela exposição a esses agentes, em uma dada frequência e período de tempo, e pela interação entre eles. Devem ser consideradas, também, as características individuais, que facilitam ou dificultam a instalação do dano celular. O período de latência varia com a intensidade do estímulo carcinogênico, com a presença ou ausência dos agentes oncoiniciadores, oncopromotores e oncoaceleradores, e com o tipo e localização primária do câncer. Portanto, a presença dos agentes cancerígenos, por si só, não pode ser responsabilizada pelo desenvolvimento dos tumores. Há, porém, casos em que isto acontece. O carcinoma de bexiga, por exemplo, se desenvolve em 100% dos destiladores de benzidina que se expõem a esta substância de forma intensa e contínua, e o câncer de pulmão, que é consequência do tabagismo crônico, ocorrendo entre fumantes, em mais de 90% dos casos.

- agente oncoiniciador: é capaz de provocar diretamente o dano genético das células, iniciando o processo de carcinogênese, é chamado agente iniciador ou oncoiniciador. Como exemplo de iniciador temos o benzopireno, um dos componentes da fumaça do cigarro e alguns vírus oncogênicos, entre outros;

- agente oncopromotor: atua sobre as células iniciadas, transformando-as em malignas;

- agente oncoacelerador: caracteriza-se pela multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas. Atua no estágio final do processo

As células alteradas passam então a se comportar de forma anormal: multiplicam-se de maneira descontrolada, mais rapidamente do que as células normais do tecido à sua volta, invadindo-o.

Geralmente, têm capacidade para formar novos vasos sanguíneos que as nutrirão e manterão as atividades de crescimento descontrolado. O acúmulo dessas células forma os tumores malignos.

1.2 Estatísticas

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, no ano 2030, podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com câncer. O maior efeito desse aumento vai incidir em países de baixa e média rendas [2].

No Brasil, as estimativas para o ano de 2012 serão válidas também para o ano de 2013 e apontam a ocorrência de aproximadamente 518 510 casos novos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema do câncer no país. Sem os casos de câncer da pele não melanoma, estima-se um total de 385 mil casos novos. Os tipos mais incidentes serão os cânceres de pele não melanoma, próstata, pulmão, cólon e reto e estômago para o sexo masculino; e os cânceres de pele não melanoma, mama, colo do útero, cólon e reto e glândula tireoide para o sexo feminino [3].

São esperados um total de 257 870 casos novos para o sexo masculino e 260 640 para o sexo feminino. Confirma-se a estimativa que o câncer da pele do tipo não melanoma (134 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (60 mil), mama feminina (53 mil), cólon e reto (30 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (18 mil) [3].

Os cinco tumores mais incidentes para o sexo masculino serão o câncer de pele não melanoma (63 mil casos novos), próstata (60 mil), pulmão (17 mil), cólon e reto (14 mil) e estômago (13 mil). Para o sexo feminino, destacam-se, entre os cinco mais incidentes, os tumores de pele não melanoma (71 mil casos novos), mama (53 mil), colo do útero (18 mil), cólon e reto (16 mil) e pulmão (10 mil) [3].

1.3 Formas de tratamento

Existem quatro formas principais de se realizar o tratamento do câncer, sendo a primeira através de intervenção cirúrgica, a segunda através da radioterapia, a terceira forma de tratamento é a

quimioterapia e a quarta forma o transplante de medula óssea. Em muitos casos, é necessário combinar mais de uma modalidade de tratamento [4].

Voltando a atenção para a quimioterapia, esta pode ser definida como o tratamento que utiliza medicamentos para combater o câncer. Eles são aplicados, em sua maioria, de maneira intravenosa, podendo também ser por via oral, intramuscular, subcutânea, tópica e intratecal.

Nesse ponto, a Química Inorgânica Medicinal tem uma relevância formidável, uma vez que o desenvolvimento de novos fármacos é um dos seus objetivos. Historicamente, a Química Inorgânica Medicinal teve seu início nos trabalhos de Paul Ehrlich, prêmio Nobel em Medicina e Fisiologia em 1908.

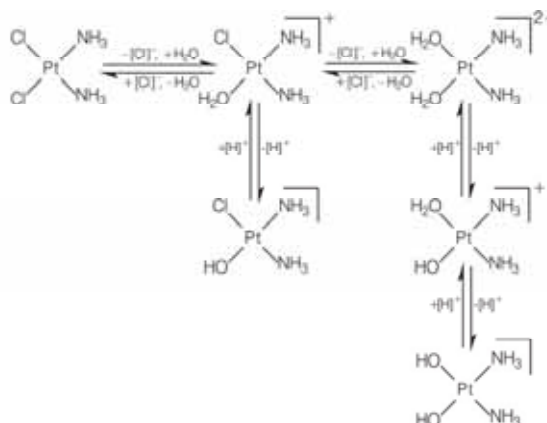
A contribuição de Alfred Werner no desenvolvimento da Química Inorgânica, e em consequência na Química Inorgânica Medicinal se deu pelo desenvolvimento de sua teoria para explicar a estrutura e a ligação química nos complexos metálicos. Alfred Werner foi prêmio Nobel de Química em 1913, o primeiro a ser conferido a um Químico Inorgânico, e é considerado o pai da Química de Coordenação [5].

Apesar da relevância dos trabalhos de Ehrlich e Werner, foi a descoberta feita pelo físico Barnett Rosenberg [6] em 1965, das propriedades antitumorais do *cis*-diaminodicloroplatina (II), *cis*-[Pt(Cl₂)(NH₃)₂], conhecida como cisplatina ou *cis*-DDP, que efetivamente colocou o uso extensivo de compostos de coordenação em evidência na quimioterapia.

1.4 Mecanismo de ação da cisplatina

Estudos mostraram que antes de alcançar as células a cisplatina passa por reações de substituição, sendo a mais importante a reação de hidrólise, para formar as espécies reativadas [Pt(NH₃)₂Cl(OH₂)]⁺ e [Pt(NH₃)₂(OH₂)₂]²⁺. Fora da célula, a alta concentração dos íons cloreto (≈0,1 molL⁻¹) impede a hidrólise e mantém a cisplatina em sua forma neutra [Pt(NH₃)₂Cl₂], enquanto que a baixa concentração de cloreto (≈0,004 molL⁻¹) no meio intracelular favorece a formação das espécies hidrolisadas [7-8]. A Figura 1 mostra a hidrólise da cisplatina em suas etapas [9]:

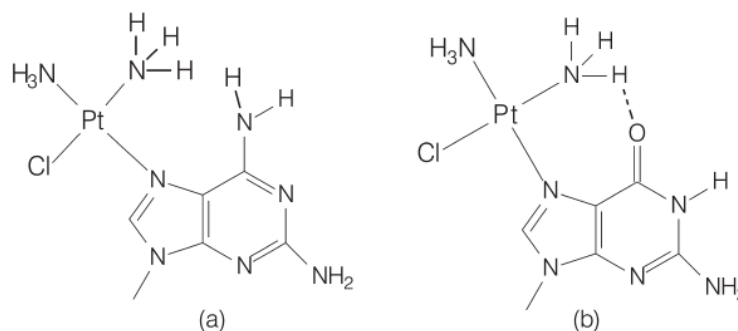
Figura 1- Hidrólise da cisplatina



Fonte: [9].

O fragmento "Pt(NH₃)₂" pode se ligar ao DNA de diferentes maneiras. Os estudos evidenciaram que os átomos de N7 das bases purina (A ou G), localizadas no sulco maior, são os sítios preferenciais de coordenação com a platina(II) (Figura 2) [10-11].

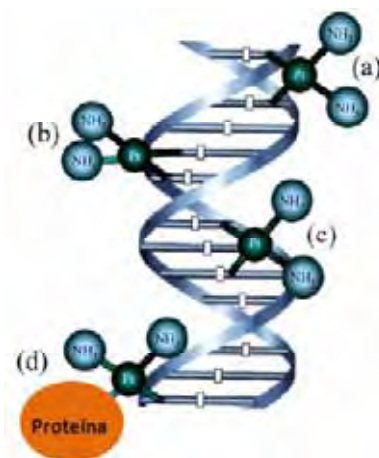
Figura 2- Centros preferenciais de coordenação da cisplatina – N7 das bases nitrogenadas de (a) Adenina e (b) Guanina



Fonte: [10].

O principal aduto cisplatina-DNA formado resulta da ligação cruzada 1,2-intrafita, no qual a platina(II) encontra-se ligada a duas bases adjacentes (G-G, 60% ou A-G 20%) (Figura 3b). Outros adutos menos comuns são aqueles em que a platina(II) se liga: I) a duas bases em diferentes fitas (interação interfitas), II) a uma fita do DNA e uma proteína (Figura 3a e d) ou III) a duas bases não adjacentes resultando em ligação cruzada 1,3-intrafita (Figura 3c) [8-10,12]:

Figura 3- Principais adutos bifuncionais formados através da interação da cisplatina com o DNA: (a) interação entre duas fitas (1,2-interfitas); (b) interação 1,2- intrafita; (c) ligação cruzada 1,3- intrafita e (d) interação com DNA e proteína.



Fonte: [9].

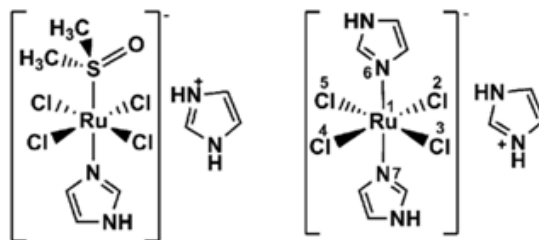
A formação dos adutos com a cisplatina provoca distorções significativas na dupla hélice do DNA, causando desenovelamento e torção da sua estrutura, que por sua vez são responsáveis pela indução da apoptose (morte celular programada) e necrose [10-11,13].

Apesar do sucesso expressivo do emprego da cisplatina contra diversos tipos de câncer, esta apresenta efeitos colaterais como nefrotoxicidade, ototoxicidade, mielossupressão, neurotoxicidade e a indução à náusea e ao vômito. Ainda existe a possibilidade de linhagens celulares adquirirem resistência à cisplatina ao longo do tratamento [14].

Considerando esses efeitos colaterais e o fato de que existem linhagens tumorais que são resistentes à cisplatina, a busca por novos metalofármacos menos citotóxicos e com amplo espectro de atuação se faz necessária.

O complexo $[H_2Imz]trans-[RuCl_4(DMSO)(HImz)]$ (NAMI-A) é uma alternativa em potencial, pois obteve êxito como droga antitumoral na fase I dos testes clínicos e já se encontra na fase II [15]; atualmente esse um dos complexos metálicos não constituídos por Pt(II) que está sendo testado *in vivo*. Outro complexo imidazólico, o $[H_2Imz][trans-RuCl_4(HImz)_2]$ (ICR), apresentou resultados promissores frente à tumores colo-retais, os quais são resistentes à ação da cisplatina [16].

Figura 4- Fórmulas estruturais dos complexos NAMI-A e ICR.



Fonte: [16].

Nesse ponto, é imperativo salientar a relevância biológica que os imidazóis exercem, estando presentes no aminoácido histidina e nas bases nitrogenadas adenina e guanina, onde ocorre a formação do aduto cisplatina-DNA. Portanto, os imidazóis apresentam um grande potencial, tanto como alvo farmacológico, quanto como ligantes coordenados a centros metálicos.

1.5 Emprego de complexos de Pd(II) no design de agentes citotóxicos

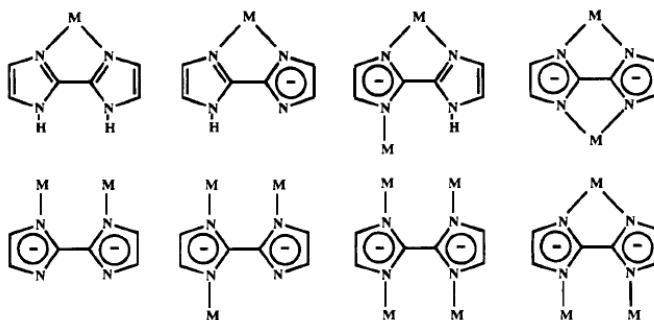
Considerando os complexos estudados para tratamento do câncer que não utilizam Pt(II), complexos de paládio(II) são candidatos em potencial, pois apresentam a mesma geometria de coordenação da platina(II) e o mesmo número de coordenação em seus compostos, além de possuir praticamente o mesmo raio iônico (Pt(II) = 0,74 Å e Pd(II) = 0,78 Å). No entanto, seu comportamento cinético no que diz respeito a reações de substituição de ligantes são bem diferentes [17] e esse é o maior obstáculo a ser superado no design de derivados de Pd(II) como agentes antitumorais, uma vez que complexos de Pd(II) apresentam cinética para troca de ligantes 10⁵ vezes mais rápida que os análogos de Pt(II) [16]. Por possuir esta alta capacidade de troca de ligantes, complexos de paládio (II) não mantêm sua integridade estrutural em fluidos biológicos por tanto tempo para alcançar o alvo farmacológico, considerando que esse alvo seja o DNA.

Para contornar essa alta labilidade, ligantes quelatos tem sido usados para formar complexos de Pd(II) termodinamicamente mais estáveis e cineticamente menos lábeis [15]. Nesse contexto, ligantes nitrogenados quelantes têm tido o mesmo sucesso na síntese de compostos com atividade biológica significativa. Particularmente, complexos quadrados planares mononucleares contendo ligantes bis-heterocíclicos quelantes (ex: 2,2'-bipiridina, 4,9-fenantrolina) apresentam atividade antitumoral comparável ou superior à da cisplatina [18]. Particularmente, muito autores têm empregado ligantes bis-imidazólicos na síntese de compostos biologicamente ativos de Pd(II) e Pt(II) [19].

1.6 A Química de coordenação dos ligantes 2,2'-bis-imidazólicos

A rica química de coordenação dos 2,2'-bis-imidazóis é dependente de seus estados de protonação [20]. Na Figura 5 são representados os modos de coordenação dos bis-imidazóis [21]:

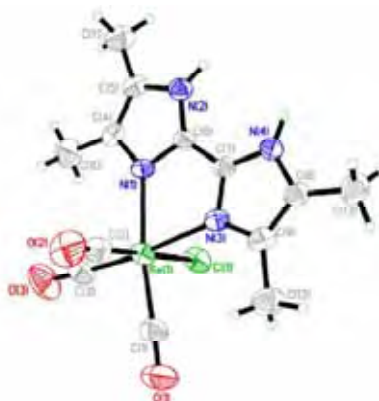
Figura 5- Alguns modos de coordenação do 2,2'-bis-imidazol.



Fonte: [21].

A coordenação quelante do ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol (tmbiimH₂) é observada no trabalho de Machura *et al.* [22], no qual o complexo [Re(CO)₃(tmbiimH₂)Cl] teve sua estrutura determinada pela da técnica de difração de raios x de monocristal (Figura 6)

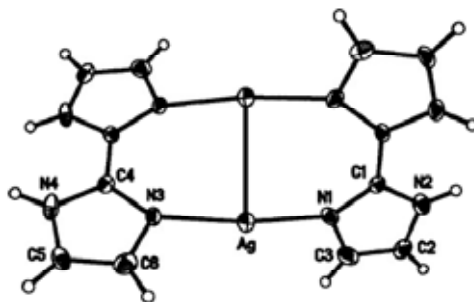
Figura 6 - Estrutura molecular do complexo [Re(CO)₃(tmbiimH₂)Cl] contendo 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol neutro coordenado de modo quelante.



Fonte: [22].

Um exemplo ilustrativo do modo de coordenação bidentado em ponte do ligante bis-imidazol neutro é observado no trabalho de Sang *et al.* [23], no qual a estrutura molecular do complexo [Ag₂(μ-H₂biim)₂]SO₄·2H₂O foi resolvida por difração de raios x de monocristal (Figura 7)

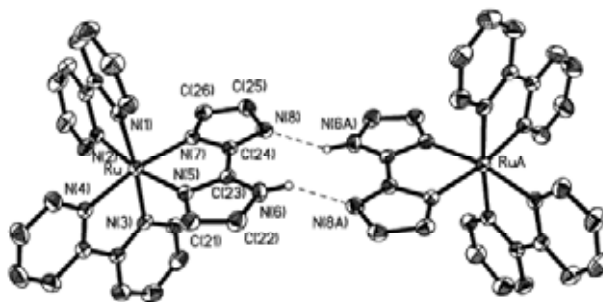
Figura 7 - Estrutura molecular do complexo $[Ag_2(\mu\text{-H}_2\text{biiim})_2]SO_4 \cdot 2H_2O$, modo de coordenação neutro, em ponte.



Fonte: [23].

Cui *et al.* [24] reportaram estudos espectroscópicos e cristalográficos envolvendo o complexo $[Ru(bpy)_2(Hbiiim)]N_3$ (Figura 8), cuja estrutura contém o monoânion 2,2'-bis-imidazolato atuando como ligante bidentado quelante.

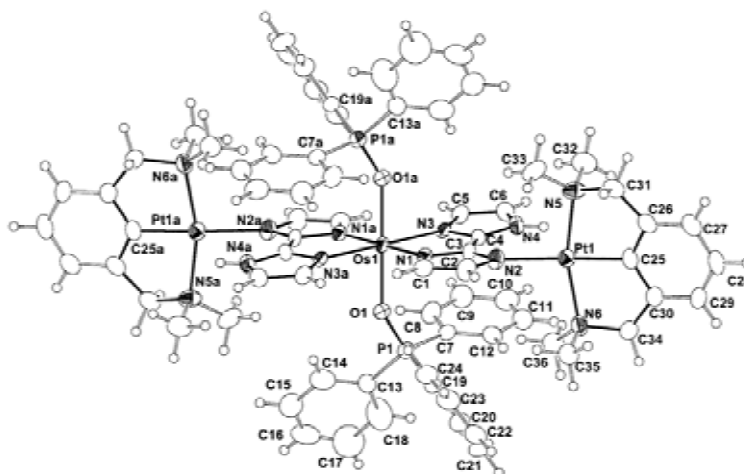
Figura 8 - Estrutura molecular do complexo $[Ru(bpy)_2(Hbiiim)]N_3$, modo de coordenação quelante do monoânion bis-imidazolato (Hbiiim⁻)



Fonte: [24].

Um trabalho bastante interessante foi desenvolvido por Mayboroda *et al.*, [25]. O complexo heterometálico $[(Pt\{C_6H_3(CH_2NMe_{2-2,6})_2\})_2(\mu\text{-Hbiiim})_2Os(OPPh_3)_2](NO_3)(SO_3CF_3)_2 \cdot 4H_2O$, Figura 9, foi preparado a partir da reação entre $[Pt\{C_6H_3(CH_2NMe_{2-2,6})_2\}(H_2O)](SO_3CF_3)$ e $[Os(Hbiiim)_2(O=PPh_3)_2](NO_3) \cdot 2H_2O$, em uma mistura de diclorometano e metanol. Observando-se a estrutura molecular desse composto trinuclear, nota-se que o ligante monoaniônico Hbiiim⁻ está coordenado em um modo tridentado [25].

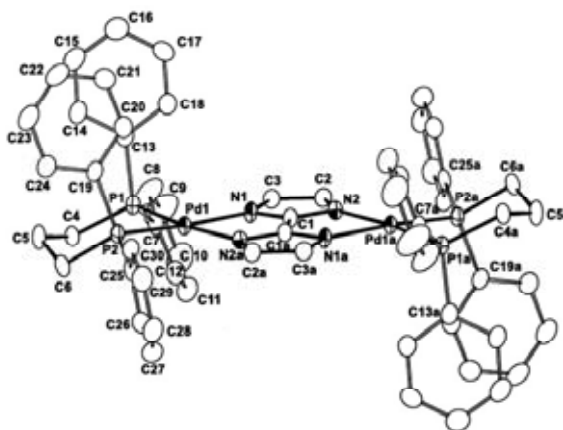
Figura 9 - Estrutura molecular do complexo $[(Pt\{C_6H_3(CH_2NMe_{2-2,6})_2\})_2(\mu\text{-Hbiim})_2Os(OPPh_3)_2](NO_3)(SO_3CF_3)_2 \cdot 4H_2O$, modo de coordenação tridentado do monoânion bis-imidazolato (Hbiim).



Fonte: [25].

A formação de espécies binucleares contendo o dianion bis-imidazolato ($biim^{2-}$) também é conhecida na literatura. Maiboroda *et al.* [26] sintetizaram o complexo $[(Pd(dppp))_2(\mu\text{-biim})](OTf)_2$ (Figura 10) a partir da reação entre $[Pd(dppp)(OTf)_2]$ e $biimH_2$, na razão molar de 2:1, na presença de KOH.

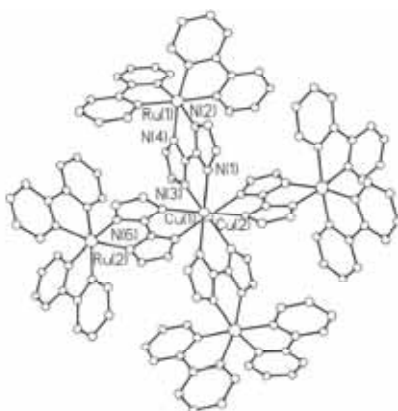
Figura 10 - Estrutura molecular do complexo $[(Pd(dppp))_2(\mu\text{-biim})](OTf)_2$ na qual o diânion bis-imidazolato ($biim^{2-}$) atua como ligante bis-quelante.



Fonte: [26].

Já o trabalho publicado por Kamar *et al.* [27] apresenta a síntese e a caracterização estrutural de um novo composto hexametalico de fórmula $[(bpy)_2Ru(biim)]_4Cu_2](ClO_4)_4$ no qual o diânion $biim^{2-}$ coordena-se de modo tridentado (Figura 11).

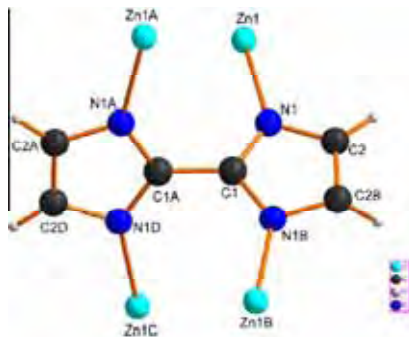
Figura 11 - Estrutura molecular do complexo $[(bpy)_2Ru(biim)]_4Cu_2(ClO_4)_4$ na qual o ligante $biim^{2-}$ coordena-se de modo tridentado.



Fonte: [27].

O modo de coordenação tetradentado do dianion bis-imidazolato foi evidenciado no trabalho de Tan *et al.* [28], no qual a estrutura molecular e cristalina do complexo $[Zn_4(biim)_3(ina)_2]$ (ina = isoniconato) foi elucidada por difração de raios x de monocristal (Figura 12)

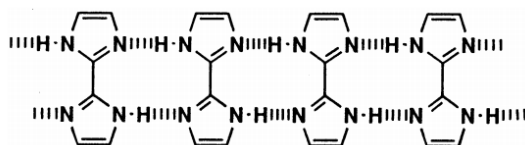
Figura 12 - Estrutura molecular do complexo $[Zn_4(biim)_3(ina)_2]$ no qual o ligante $biim^{2-}$ coordena-se no modo tetradentado.



Fonte: [28].

Os bis-imidazóis apresentam grande capacidade de serem tanto doadores como aceitadores de ligação de hidrogênio, seja entre si [29] ou entre espécies que possuam grupos doadores/aceitadores de ligação de hidrogênio. Na Figura 13 essa capacidade é representada:

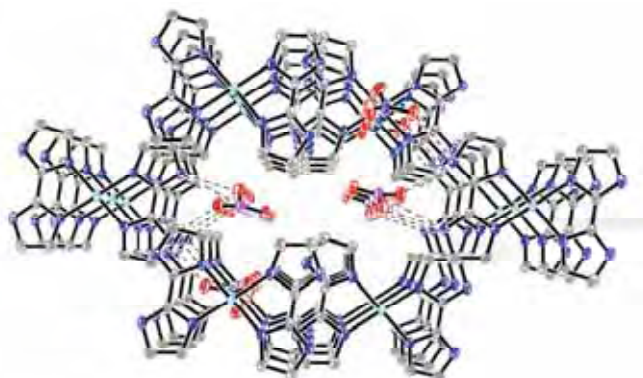
Figura 13 - Rede de ligação de hidrogênio envolvendo os 2,2'-bis-imidazóis.



Fonte: [29].

A capacidade dos bis-imidazóis em estabelecer ligações de hidrogênio com contraíons ou moléculas de solvente foi verificada por Jin *et al* [20] na estrutura molecular e cristalina do complexo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{biim})_2][\text{I}_{0,36}(\text{NO}_3)_{0,64}]_2$ (Figura 14):

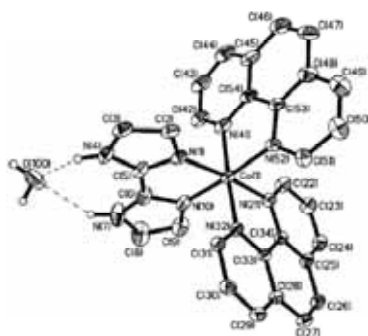
Figura 14 - Estrutura cristalina do complexo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{biim})_2][\text{I}_{0,36}(\text{NO}_3)_{0,64}]_2$ na qual observa-se o estabelecimento de ligação de hidrogênio entre 2,2'-bis-imidazol e grupos NO_3^- .



Fonte: [20].

Indumathy *et al.* [30] obteve relativo sucesso na síntese de complexos bis-imidazólicos do tipo $[\text{Co}(\text{N-N})_2(\text{H}_2\text{Biim})]^{3+}$ (Figura 15), onde N-N são diíminas quelantes como 2,2'-bipy ou 1,10-phen.

Figura 15 - Estrutura molecular do complexo $[\text{Co}(\text{phen})_2\text{H}_2\text{biim}]^{3+}$.

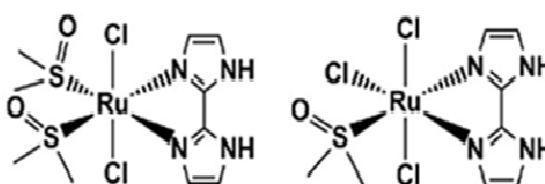


Fonte: [30].

Segundo os autores, os grupos NH presentes no ligante bis-imidazólico nesses complexos favorecem o estabelecimento de ligações de hidrogênio com pares de base do DNA.

Tan *et al.* [31] têm sintetizado compostos de Ru(III) que possuem semelhanças estruturais com NAMI-A e ICR, apresentando, porém, o ligante 2,2'-biimidazol ao invés do ligante imidazol em sua esfera de coordenação (Figura 16). A escolha desse ligante, segundo os autores, foi justificada pela sua capacidade de estabelecer ligações de hidrogênio com as bases nitrogenadas do DNA. Esses compostos foram ativos contra linhagens de células tumorais resistentes à cisplatina.

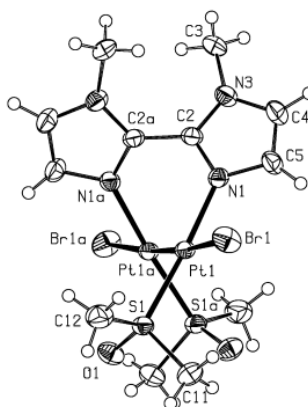
Figura 16 - Fórmulas estruturais de complexos bis-imidazólicos de Ru(III)



Fonte: [31].

Casas *et al.* [32] sintetizaram compostos análogos de Pt(II)/Pd(II) com o ligante 2,2'-biimidazol e seu derivado *N,N'*-dimetil-2,2'-biimidazol (Figura 17). Os compostos de Pt(II) foram capazes de modificar a estrutura terciária do DNA.

Figura 17 - Estrutura molecular do complexo $[[PtBr(DMSO)]_2(Me_2bim)]$.



Fonte: [32].

Os autores desse trabalho retrataram que, durante os testes de estabilidade e interação dos compostos com o DNA, tanto os compostos biimidazólicos de Pt(II) como a própria cisplatina (utilizada como comparação nesses testes) tiveram sua atividade diminuída ou até mesmo não observada

quando há a dissolução dos mesmos em DMSO: a capacidade coordenante do solvente acaba por diminuir sua citotoxicidade.

Stringfield *et al.* [33], sintetizaram com sucesso complexos de Ru(II) contendo o ligante 2,2'-bis(4,5-dimetilimidazol), também conhecido por 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol. Segundo os autores, imidazóis substituídos nas posições 4 e 5 apresentam a característica interessante de transportar íons metálicos através da membrana celular e o ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol é um forte candidato a apresentar essa característica; as metilas nas posições 4,4' e 5,5' devem incrementar a solubilidade na fase lipídica se comparados com análogos não metilados.

A dedução de que a associação entre Pd(II) e o ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol poderiam conduzir a formação de complexos quelatos ativos frente à células tumorais foi um ponto importante no planejamento desta pesquisa, devido as características lipofílicas do ligante bem como sua facilidade em interagir via ligações de hidrogênio com a biomolécula do DNA.

1.7 Introdução de tiouréias, diiminas e difosfinas no arcabouço molecular de complexos de Pd(II)

Nosso interesse no uso de tiouréias como ligantes no design de compostos de Pd(II) com potencialidades biológicas advém do sucesso na síntese e aplicação antitumoral de compostos quelatos de Pt(II) que possuam grupos S-doadores em sua esfera de coordenação, no lugar de grupos lábeis como o íon cloreto [34-35]. Os autores citados sintetizaram compostos do tipo $[Pt(bpy)(tu^*)_2]Cl_2$, onde tu^* representa tiouréia, *N*-metiltiouréia, *n*-butil-tiouréia, *N,N'*-dietiltiouréia, *p*-toluiliouréia e *N,N'*-difentiltiouréia. Testes de interação com o DNA foram realizados com os seis compostos visando estudar a intercalação dos mesmos, uma vez que a inserção de um intercalador entre pares de base adjacentes resulta em uma mudança substancial na estrutura do DNA, causando alongamento, rigidez e desenrolamento da hélice. A intercalação se dá por meio de interações não-covalentes, como π - π *stacking*. Foi observado que a afinidade de ligação desses complexos com o DNA é independente do tipo de tiouréia utilizada, uma vez que ocorre a inserção dos anéis piridínicos da 2,2'-bipy entre pares de bases adjacentes no DNA, enquanto que as tiouréias complexadas do outro lado do arranjo quadrado-planar não interferem estericamente na intercalação, mas estabelecem ligações de hidrogênio com os grupos fosfato adjacentes.

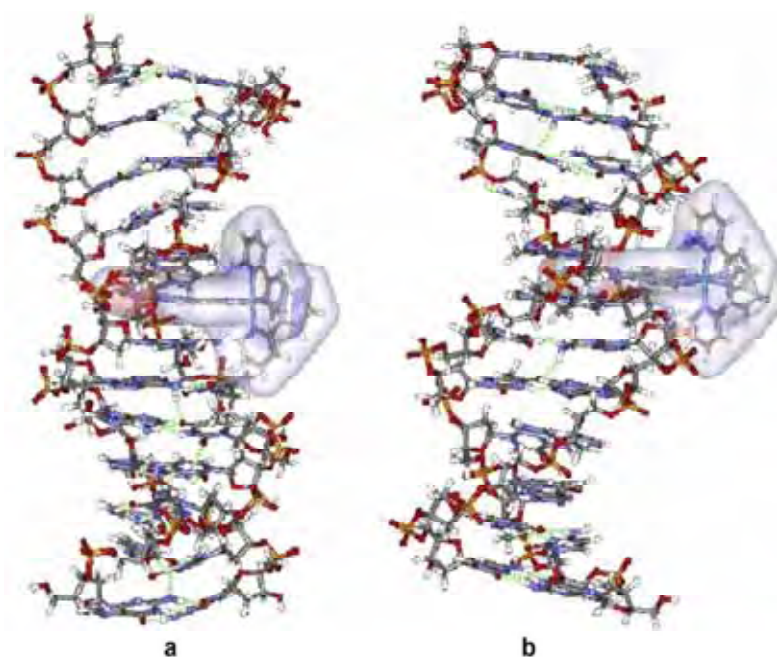
Esses mesmos complexos foram testados frente a linhagens celulares 2008 (carcinoma de ovário) e sua linhagem resistente à cisplatina, C13*. Os resultados de IC_{50} indicaram que o composto

$[\text{Pt}(\text{bpy})(\text{dftu})_2]\text{Cl}_2$ é cerca de 60 vezes mais citotóxico que seu análogo com tiouréia frente a linhagem celular 2008; mais ainda, esse se mostrou cerca de 73 vezes mais potente que seu análogo com tu frente a linhagem resistente C13*, havendo o efeito sinérgico entre a tiouréia utilizada e o ligante 2,2'-bipy, que é um intercalador.

Outro dado que merece destaque é o maior acúmulo intracelular do composto $[\text{Pt}(\text{bpy})(\text{dftu})_2]\text{Cl}_2$, se comparados com os demais. Segundo os autores, isso se deve à maior lipofilicidade da *N,N'*-difeniltiouréia (dftu) frente às demais, favorecendo o acúmulo intracelular e proporcionando maior citotoxicidade. Dessa maneira, fica estabelecido que seja possível modular a lipofilicidade de um determinado composto de acordo com o grupo substituinte da tiouréia.

Outro exemplo da atuação de compostos metalintercaladores está presente no trabalho de Arockiasamy *et al.* [36] obtiveram relativo sucesso na obtenção de metalintercaladores utilizando 2,2'-bipiridina e 1,10-fenantrolina como ligantes *N,N'*-doadores (Figura 18).

Figura 18 - Intercalação de $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{HBT})]\text{Cl}_2$ no sulco maior (a) e no sulco menor (b) do DNA.



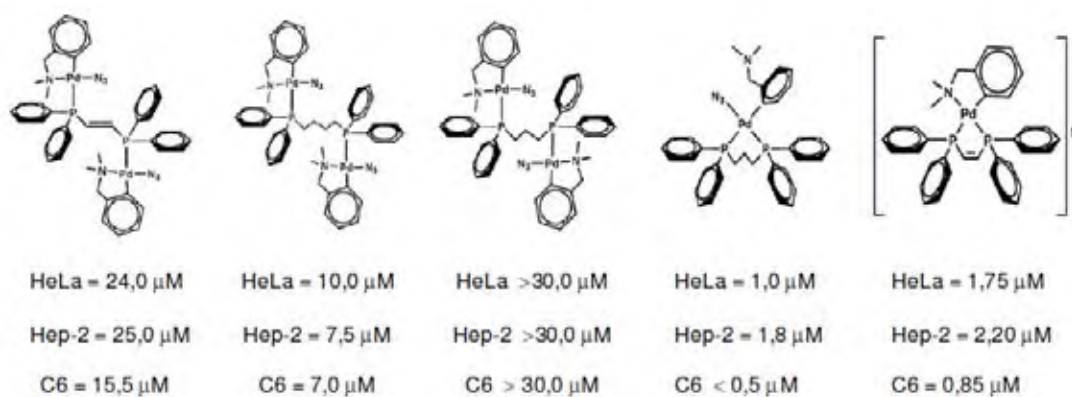
Fonte: [36].

Com base no sucesso obtido no emprego de complexos contendo ligantes *N,N'*-doadores como metalintercaladores, nós nos interessamos a sintetizar compostos catiônicos do tipo $[\text{Pd}(\text{N,N}')(\text{LH}_2)]^{2+}$, onde LH_2 é o ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol.

Outra classe de compostos que merece destaque são os compostos que contém difosfinas como grupos quelantes, ao invés de grupos *N,N'*-doadores. Os compostos desenvolvidos por Caires *et*

al. [37] são exemplos de resultados promissores, que foram obtidos na investigação da atividade citotóxica frente às linhagens de células tumorais humanas C6 (glioma cerebral), Hep-2 (orofaringe) e HeLa (côlon de útero) empregando-se derivados mono e binucleares de Pd(II) contendo fosfinas, preparados a partir da reação entre o ciclometalado $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\mu\text{-N}_3)]_2$ e as difosfinas 1,3-bis(difenilfosfina)propano (dppp), 1,4-bis (difenilfosfina)butano (dppb); *cis*-1,2-bis(difenilfosfina)etileno (*cis*-dppet) e *trans*-1,2(difenilfosfina)etileno (*trans*-dppet), Figura 19.

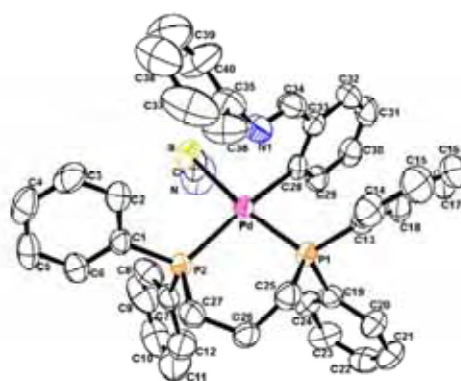
Figura 19 - Fórmulas estruturais dos organometálicos de paládio(II) contendo difosfinas e suas concentrações inibitórias (IC_{50}) em μM frente as linhagens HeLa, Hep-2 e C6.



Fonte: [37].

A atividade biológica de complexos difosfínicos não se resume a células tumorais. Ferreira et al. [38] sintetizaram compostos difosfínicos de Pd(II) que possuem atividade antituberculostática considerável, apresentando uma concentração inibitória mínima (MIC) igual à 5,15 μM contra a *M. tuberculosis* H37Rv (Figura 20).

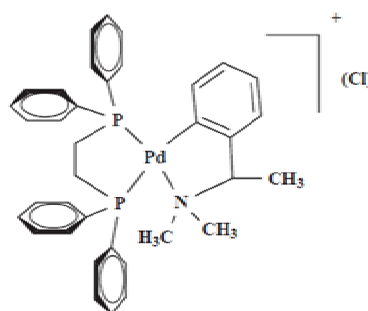
Figura 20 - Estrutura molecular do complexo difosfínico $[\text{Pd}(\text{C-bzan})(\text{dppp})(\text{SCN})]$.



Fonte: [36].

Há evidências descritas na literatura sobre complexos difosfínicos com atividade leishmanicida. Paladi *et al.* [39] avaliaram a atividade antiproliferativa induzida pelo composto difosfínico $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{dppe})]\text{Cl}$ (dppe = 1,2-bis(difenilfosfina)etano; dmpa = *N,N*-dimetil-1-fenetilamina) frente a formas promastigotas da *L. amazonensis*. O complexo organometálico de Pd(II), mostrado na Figura 21, foi capaz de destruir o parasita em concentrações de IC_{50} de 2,13 nM.

Figura 21 - Fórmula estrutural do complexo $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{dppe})]\text{Cl}$.



Fonte: Figura adaptada da referência [39] pelo autor.

As leishmanioses são um conjunto de doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e da família *Trypanosomatidae*. De modo geral, essas enfermidades se dividem em leishmanioses tegumentares, que atacam a pele e as mucosas, e viscerais, que atacam os órgãos internos. O protozoário, ou parasito, é transmitido ao homem (e também a outras espécies de mamíferos) por insetos vetores ou transmissores, conhecidos como flebotomíneos [40-41].

De acordo com a Organização mundial da Saúde, WHO, cerca de 1,5 milhões de novos casos de leishmanioses cutâneas e 500.000 de leishmanioses viscerais são registradas anualmente.

A *Leishmania* é transmitida ao homem e às demais espécies de hospedeiros vertebrados por pequenos insetos, de cor amarelada: os flebotomíneos. Estes pertencem à ordem *Diptera*, que agrupa, entre outros insetos, os mosquitos e as moscas. A transmissão acontece quando uma fêmea infectada de flebotomíneo passa o protozoário a uma vítima saudável, enquanto se alimenta de seu sangue.

Tais vítimas, além do homem, são vários mamíferos silvestres e domésticos. Os indivíduos infectados são conhecidos no meio científico como hospedeiros. Entre eles, alguns têm um papel preponderante na manutenção do parasito na natureza e são então chamados de reservatórios. No contexto epidemiológico, os reservatórios representam a principal fonte de infecção dos flebotomíneos que posteriormente transmitirão a doença ao homem. O cão doméstico é considerado o reservatório epidemiologicamente mais importante para a leishmaniose visceral americana.

Existem dezenas de espécies diferentes de *Leishmania*, que se agrupam em dois subgêneros (*Leishmania* e *Viannia*). O protozoário, em seu ciclo de desenvolvimento, assume duas formas evolutivas: amastigota e promastigota. A primeira se desenvolve dentro do corpo dos hospedeiros e dos reservatórios. Uma vez lá, o amastigota multiplica-se no interior de células de defesa do sangue conhecidas como macrófagos. Quando o flebotomíneo se alimenta do sangue de um hospedeiro, infecta-se com os amastigotas que, então, se transformam em promastigotas. Na seqüência, os promastigotas reproduzem-se no tubo digestivo do inseto. Ao final de um processo de modificação, os promastigotas são inoculados em novos hospedeiros pela picada do flebotomíneo, nos quais voltam a assumir a forma de amastigotas, completando, assim, o ciclo evolutivo do parasito.

Não há vacina contra as leishmanioses, assim como ainda não há para quaisquer doenças parasitárias humanas. Portanto, as medidas mais utilizadas para o combate da enfermidade se baseiam no controle de vetores e dos reservatórios.

Os sintomas das leishmanioses variam de acordo com a espécie de protozoário. De modo geral, as tegumentares causam lesões na pele (mais freqüentemente ulcerações) e, em casos mais graves, atacam as mucosas do rosto, como nariz e lábios (leishmaniose mucosa). As leishmanioses viscerais causam febre, emagrecimento, anemia, aumento do fígado e baço, e imunodeficiência. Doenças causadas por bactérias (principalmente pneumonias) são a causa mais freqüente de morte nos casos de leishmaniose visceral, especialmente em crianças. Para todas as formas de leishmaniose, o tratamento de primeira linha se faz por meio de medicamentos a base de antimoniais pentavalentes. Outras drogas, comumente utilizadas, são, como segunda escolha, a anfotericina B e a pentamidina.

Considerando a gravidade da doença e os progressos obtidos com a aplicação biológica de complexos de Pd(II) frente a *Leishmania*, é nosso interesse sintetizar compostos bis-imidazólicos de Pd(II) contendo difosfinas como ligantes.

2 Objetivos

- Sintetizar e caracterizar os complexos de paládio (II) contendo o ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol, chamado (LH₂), combinados com diferentes contra-íons (Cl⁻, Br⁻ e SCN⁻);
- Verificar a reatividade do complexo [PdCl₂(LH₂)] combinado com tiouréias (tiouréia, *N*-metiltiouréia, *N*-feniltiouréia, *N,N'*-dimetiltiouréia e *N,N'*-difeniltiouréia), diiminas (2,2'-bipiridina, 1,10-fenantrolina e 1,10-fenantrolina-5,6-diona) e fosfinas (trifenilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfina)etano, *cis*-1,2-bis(difenilfosfina)etileno e 1,3-bis(difenilfosfina)propano);
- Verificar as potencialidades biológicas dos complexos sintetizados frente linhagens celulares cancerígenas LM3, LP07, L929, e frente à *Leishmania L. amazonensis*.

3 Parte Experimental

3.1 Síntese dos compostos precursores

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

A preparação do complexo precursor $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ seguiu a literatura [42], com algumas modificações.

Em um erlenmeyer com capacidade para 250 mL foi introduzido um volume de 30,0 mL de CH_3CN . Manteve-se este solvente sob agitação magnética e aquecimento até próximo de sua ebulição (82 °C). Nesta condição, adicionou-se 2,00 g ($1,13 \cdot 10^{-2}$ mol) de PdCl_2 em pequenas porções, para garantir a dissolução total do sólido. No transcorrer da adição, a suspensão marrom mudou gradativamente seu aspecto, apresentando-se no final com coloração marrom claro.



O meio reacional foi mantido sob forte agitação magnética durante quinze minutos. Decorrido este tempo, reservou-se o erlenmeyer para resfriá-lo até 40 °C, quando houve a precipitação de um sólido cristalino (amarelo claro). O produto foi filtrado, lavado repetidas vezes com a própria solução-mãe, com pequenas alíquotas de dietil-éter, seco sob pressão reduzida e armazenado em dessecador. Rendimento: 65%.

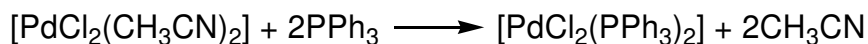
3.1.2 Síntese do precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{Cl})(\text{PPh}_3)_2]$

As Partes 1 e 2 foram feitas segundo a referência [43]:

Parte 1: síntese do precursor $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$

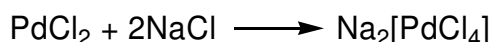
Pesou-se 200,00 mg (77,20 mmol) de $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$, que foram dissolvidos em 35,0 mL de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, sob agitação magnética e aquecimento a 40 °C. Na solução formada, foi adicionada uma solução etanólica de PPh_3 (154,40 mmol, 405,00 mg, dissolvidos em 15,0 mL). Depois de quinze

minutos de agitação, um sólido amarelo foi isolado após filtração em placa sinterizada, lavado e seco com pequenas porções de CH₃CH₂OH, e dietil-éter para remoção do etanol, e finalmente, recristalizado em CHCl₃/pentano.



Parte 2: síntese do precursor Na₂[PdCl₄]

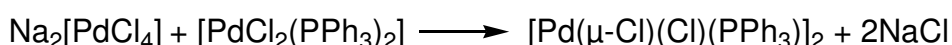
Em um béquer de 80 mL de capacidade foi pesado 134,20 mg (75,70 mmol) de PdCl₂, que foi suspenso em 5,0 mL de água. Em outro béquer foi pesado 92,70 mg (158,60 mmol) de NaCl. Em seguida, adicionou-se a massa pesada de NaCl à suspensão aquosa, sob aquecimento lento e agitação constante, até quase a secura. O sistema é resfriado e adicionou-se mais 5,0 mL de água e repetiu-se a evaporação até a secura. Depois de resfriar, adicionou-se etanol até a dissolução do sólido formado, filtrou-se a solução, recolhendo o filtrado em um balão de 100 mL de capacidade. Depois de se completar o volume com etanol e homogeneizar, a solução resultante é estocada.



Parte 3: síntese do dímero [Pd(μ-Cl)(Cl)(PPh₃)₂]₂

Em um erlenmeyer de 100 mL, foi pesado 265,20 mg (37,78 mmol) de [PdCl₂(PPh₃)₂] e posteriormente solubilizado em CHCl₃ (40,0 mL), gerando uma solução amarela.

Sobre a solução anterior adicionou-se, vagarosamente, 25,0 mL de uma solução etanólica de Na₂[PdCl₄] (37,73 mmol), gerando uma solução marrom, que foi mantida sob agitação magnética e aquecimento. Depois de 50 minutos, notou-se a formação de um precipitado marrom, que foi filtrado e lavado com pequenas porções de H₂O, CH₃CH₂OH e dietil-éter. O produto final, [Pd(μ-Cl)(Cl)(PPh₃)₂]₂, foi seco sob pressão reduzida, dando origem a um sólido vermelho tijolo (60%).

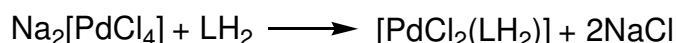


3.2 Síntese dos compostos inéditos

3.2.1 Síntese do composto [PdCl₂(LH₂)] (1)

Rota A

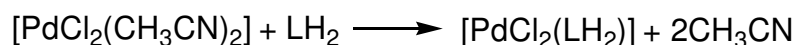
Essa reação objetiva a síntese do composto [PdCl₂(LH₂)], de maneira análoga à apresentada na referência [32]. Em um erlenmeyer de 100 mL de capacidade, 15,00 mL (4,48 mmol) da solução alcóica de Na₂[PdCl₄] foi adicionada e mantida sob agitação magnética. Em um béquer de 50 mL de capacidade, o ligante LH₂ (4,48 mmol, 87,30 mg) foi suspenso em CH₃CH₂OH e adicionado lentamente sobre o precursor. À suspensão formada foi adicionado 1,00 mL de HCl 37% p.a., tornando-a uma solução límpida, de coloração castanha.



Depois de duas horas de agitação magnética, a solução foi evaporada e o composto formado lavado com sucessivas alíquotas de água gelada para solubilizar o co-produto NaCl, e posteriormente lavado com pequenas porções de CH₃CH₂OH para remoção de água. Completada a lavagem e secagem, o produto, de coloração amarelo-claro foi obtido, em forma de pó e intitulado **1**, sendo estocado em dessecador. Rendimento: 70%.

Rota B

Em um erlenmeyer de 100 mL de capacidade, à temperatura ambiente, 100,00 mg (38,60 mmol) de reagente precursor [PdCl₂(CH₃CN)₂] foi solubilizado em 30,0 mL de CH₃OH, sob agitação magnética, formando um solução amarelada. O meio foi acidificado com 1,00 mL de HCl 37% (p.a.). Depois da completa dissolução do precursor, adicionou-se lentamente 73,40 mg de LH₂ (38,60 mmol), (com LH₂ = 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol) suspenso em 20,0 mL CH₃OH, gota a gota.



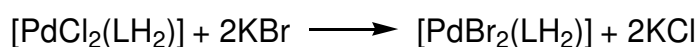
Durante a adição de HCl sobre a solução alcóica do precursor, notou-se mudança de coloração, de amarelo para castanho. A adição do ligante LH₂ não modificou a coloração da solução.

Depois de uma hora de agitação magnética, a solução foi transferida para um béquer e mantida para evaporação do solvente em capela, onde, depois de concentrada, foi guardada em armário para evaporação lenta na tentativa de obtenção de monocristal.

O produto, denominado como **1a**, de coloração castanha, foi retirado do béquer depois da evaporação. A lavagem do produto **1a** para a retirada do possível excesso de LH_2 foi realizada com mistura $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ e, posteriormente, acetona. O produto **1a** foi mantido em dessecador e, em seguida, estocado para as demais sínteses. Solubilidade baixa em CH_3OH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$; solúvel em DMSO e DMF. Rendimento: 67%.

3.2.2 Síntese do composto $[\text{PdBr}_2(\text{LH}_2)]$ (**2**)

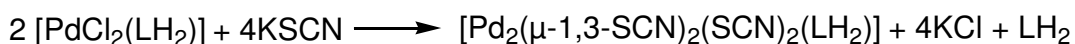
O composto análogo com Br⁻ foi preparado a partir da metátese do composto **1**. Em um erlenmeyer de 100 mL de capacidade, foi pesado 60,00 mg (16,30 mmol) do composto **1**, suspenso em 20,0 mL de CH_3OH . Em um béquer de 50 mL de capacidade, foi pesado 40,80 mg de KBr (34,30 mmol) em ligeiro excesso, que foi prontamente dissolvido em 10 mL de CH_3OH .



A adição da solução metanólica de KBr produziu mudança de coloração na suspensão amarelada para alaranjada. Depois de 120 minutos de reação, a solução-mãe foi concentrada, havendo a precipitação de um composto amarelo-esverdeado, que foi lavado várias vezes com pequenas porções de água, a fim de se remover o suproduto KCl. Em seguida, o composto precipitado, intitulado **2**, foi lavado com acetona e éter. Solúvel em DMSO, DMF. Rendimento: 83%.

3.2.3 Síntese do composto $[\text{Pd}_2(\text{SCN})_4(\text{LH}_2)]$ (**3**)

O composto análogo com SCN^- foi preparado a partir da metátese do composto **1**. Em um erlenmeyer de 100 mL de capacidade, foi pesado 60,00 mg (16,30 mmol) do composto **1**, suspenso em 20,0 mL de CH_3OH . Em um béquer de 50 mL de capacidade, foi pesado 33,30 mg de KSCN (34,30 mmol) em ligeiro excesso, que foi prontamente dissolvido em 10 mL de CH_3OH .

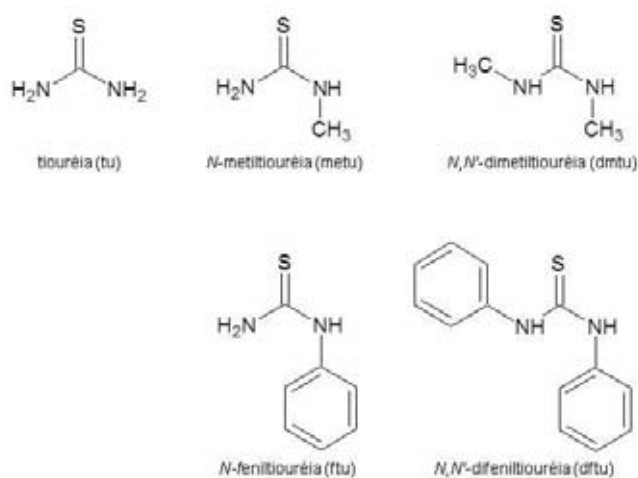


A adição da solução metanólica de KSCN produziu mudança de coloração na suspensão amarelada para vermelha. Depois de 120 minutos de reação, a solução-mãe foi concentrada, havendo a precipitação de um composto vermelho, que foi lavado várias vezes com pequenas porções de água, a fim de se remover o subproduto KCl. Em seguida, o composto precipitado, intitulado **3**, foi lavado com acetona e éter. Solúvel em DMSO, DMF. Rendimento: 55%.

3.3 Síntese dos complexos contendo tiouréias

Uma segunda série de compostos foi preparada utilizando-se o composto **1** como precursor. O objetivo da síntese dessa nova família de compostos é a obtenção de compostos catiônicos do tipo $[PdS_2(LH_2)]Cl_2$, com S sendo moléculas sulfuradas neutras como tiouréia (tu), *N*-metiltiouréia (metu), *N,N'*-dimetiltiouréia (dmtu) e *N,N'*-difeniltiouréia (dftu), como segue abaixo:

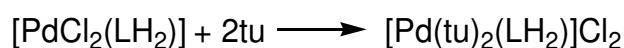
Figura 22 - Tiouréias utilizadas nesse trabalho.



Fonte: o autor

3.3.1 Síntese do composto $[Pd(tu)_2(LH_2)]Cl_2$ (**4**)

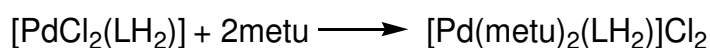
Foram pesados 60,00 mg (16,30 mmol) do precursor $[PdCl_2(LH_2)]$ - composto **1** - em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade. Em um béquer de 30 mL de capacidade, foram pesados 24,80 mg (32,60 mmol) de tiouréia (tu).



Em seguida, o precursor foi suspenso em 20,0 mL de CH₃OH, sob agitação magnética constante e temperatura ambiente. O ligante tu foi solubilizado em 10,0 mL de CH₃OH e adicionado lentamente à suspensão do precursor, formando uma solução castanha. Depois de uma hora de agitação constante, a solução foi estocada para evaporação por uma noite na capela, havendo a formação de um composto castanho escuro. Esse composto, intitulado **4**, foi lavado com pequenas porções de água fria, etanol frio, éter-dietílico, e estocado em dessecador. Rendimento de 84%.

3.3.2 Síntese do composto [Pd(metu)₂(LH₂)]Cl₂ (**5**)

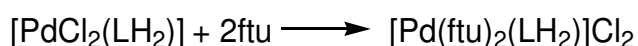
Na preparação do composto **5**, 60,00 mg (16,30 mmol) do precursor [PdCl₂(LH₂)] - composto **1** - foram pesados em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade. Em um béquer de 30 mL de capacidade, foram pesados 29,40 mg (32,60 mmol) de *N*-metiltiouréia (metu).



Em seguida, o precursor foi suspenso em 20,0 mL de CH₃OH, sob agitação magnética constante e temperatura ambiente. O ligante metu foi solubilizado em 10,0 mL de CH₃OH e adicionado lentamente à suspensão do precursor, formando uma solução castanha. Depois de uma hora de agitação constante, a solução foi estocada para evaporação por uma noite em capela, havendo a formação de um composto castanho escuro. Esse composto, intitulado **5**, foi lavado com pequenas porções de água fria, etanol frio, éter-dietílico, e estocado em dessecador. Rendimento de 80%.

3.3.3 Síntese do composto [Pd(ftu)₂(LH₂)]Cl₂ (**6**)

De maneira análoga às sínteses anteriores, 60,00 mg (16,30 mmol) do precursor [PdCl₂(LH₂)] - composto **1** - foram pesados em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade. Em um béquer de 30 mL de capacidade, foram pesados 49,60 mg (32,60 mmol) de *N*-feniltiouréia (ftu).

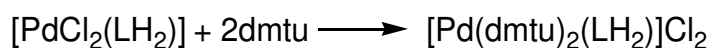


Em seguida, o precursor foi suspenso em 20,0 mL de CH₃OH, sob agitação magnética constante e temperatura ambiente. O ligante ftu foi solubilizado em 10,0 mL de CH₃OH e adicionado

lentamente à suspensão do precursor, formando uma solução castanha. Depois de uma hora de agitação constante, a solução foi estocada para evaporação por uma noite em capela, havendo a formação de um composto marrom escuro. Esse composto, intitulado **6**, foi lavado com pequenas porções de água fria, etanol frio, éter-dietílico, e estocado em dessecador. Rendimento de 75%.

3.3.4 Síntese do composto $[\text{Pd}(\text{dmu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**7**)

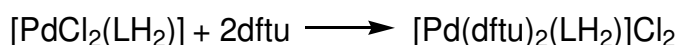
Em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade foram pesados, 60,00 mg (16,30 mmol) do precursor $[\text{PdCl}_2(\text{LH}_2)]$ - composto **1**. Em um béquer de 30 mL de capacidade, foram pesados 34,00 mg (32,60 mmol) de *N,N'*-dimetiltiouréia (dmu).



Em seguida, o precursor foi suspenso em 20,0 mL de CH_3OH , sob agitação magnética constante e temperatura ambiente. O ligante dmu foi solubilizado em 10,0 mL de CH_3OH e adicionado lentamente à suspensão do precursor, formando uma solução laranja. Depois de uma hora de agitação constante, a solução foi estocada para evaporação por uma noite em capela, havendo a formação de um composto de coloração vermelha. Esse composto, intitulado **7**, foi lavado com pequenas porções de água fria, etanol frio, éter-dietílico, e estocado em dessecador. Rendimento de 62%.

3.3.5 Síntese do composto $[\text{Pd}(\text{dfu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**8**)

Foram pesados 60,00 mg (16,30 mmol) do precursor $[\text{PdCl}_2(\text{LH}_2)]$ - composto **1** - em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade. Em um béquer de 30 mL de capacidade, foram pesados 74,40 mg (32,60 mmol) de *N,N'*-difentiltiouréia (dfu).



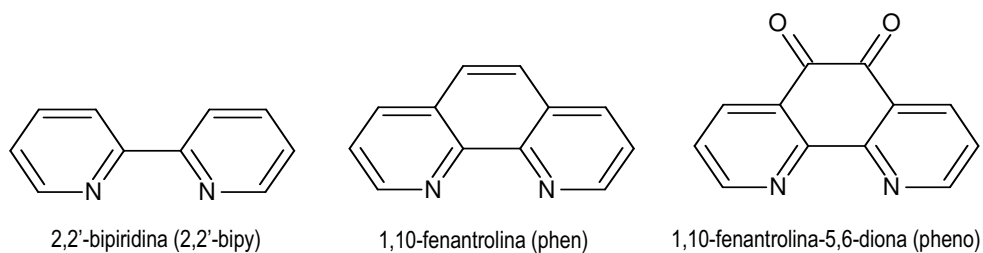
Em seguida, o precursor foi suspenso em 20,0 mL de CH_3OH , sob agitação magnética constante e temperatura ambiente. O ligante dfu foi solubilizado em 10,0 mL de CH_3OH e adicionado lentamente à suspensão do precursor, formando uma solução alaranjada. Depois de uma hora de agitação constante, a solução foi estocada para evaporação por uma noite, havendo a formação de um

composto laranja intenso. Esse composto, intitulado **8**, foi lavado com pequenas porções de água fria, etanol frio, éter-dietílico, e estocado em dessecador. Rendimento de 55%.

3.4 Síntese dos complexos contendo diiminas

Essa série de compostos foi sintetizada de maneira a se obter compostos catiônicos *bis*-bidentados do tipo $[Pd(N,N')(LH_2)]Cl_2$, utilizando 2,2'-bipiridina (2,2'-bipy), 1,10-fenantrolina (phen) e 1,10-fenantrolina-5,6-diona (pheno) como ligantes *N,N'*-doadores, além do ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol.

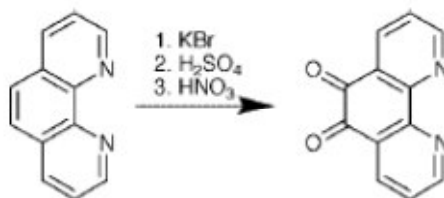
Figura 23 - Diiminas utilizadas nesse trabalho.



Fonte: o autor.

O ligante 1,10-fenantrolina-5,6-diona foi preparado de acordo com a literatura [44], a partir da oxidação de 1,10-fenantrolina (Figura 24):

Figura 24 - Esquema de preparação do ligante 1,10-fenantrolina-5,6-diona.

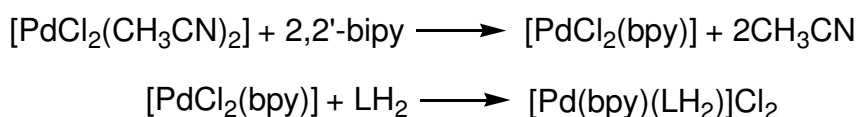


Fonte: [44].

3.4.1 Síntese do composto [Pd(bpy)(LH₂)]Cl₂ (9)

Em um erlemmeyer de 50 mL de capacidade, 60,00 mg (23,20 mmol) do precursor [PdCl₂(CH₃CN)₂] foram pesados; em um béquer de 30 mL de capacidade, o ligante 2,2'-bipy foi pesado (36,30 mg, 23,20 mmol), assim como o ligante LH₂ foi pesado em outro béquer de 30 mL de capacidade (23,20 mmol, 44,20 mg).

A síntese foi dividida em duas etapas, sendo a primeira a dissolução do precursor [PdCl₂(CH₃CN)₂] em 10,0 mL de (CH₃)₂CO, sob agitação magnética e temperatura ambiente. Em seguida, o ligante 2,2'-bipiridina foi dissolvido em 5,0 mL de (CH₃)₂CO e adicionado lentamente sobre a solução, deixando-os reagir por 20 minutos.



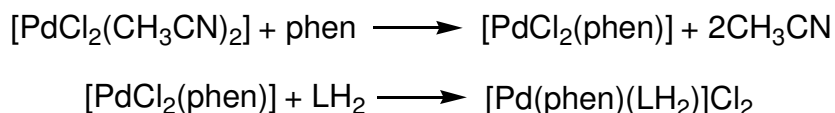
A segunda etapa da síntese se processou com a solubilização do ligante LH₂ em 15,0 mL de CHCl₃ e adicionado lentamente à solução anterior, dando origem a uma solução avermelhada.

Depois de 120 minutos de reação, a solução foi estocada para evaporação lenta e concentração. Depois de alguns dias a solução foi gotejada em pentano, para precipitação de um composto vermelho, composto **9**, que foi lavado com pequenas porções de água fria, etanol frio e éter dietílico, sendo mantido em dessecador. Rendimento: 75%.

3.4.2 Síntese do composto [Pd(phen)(LH₂)]Cl₂ (10)

Em um erlemmeyer de 50 mL de capacidade, 60,00 mg (23,20 mmol) do precursor [PdCl₂(CH₃CN)₂] foram pesados; em um béquer de 30 mL de capacidade, o ligante 1,10-fenantrolina foi pesado (46,00 mg, 23,20 mmol), assim como o ligante LH₂ foi pesado em outro béquer de 30 mL de capacidade (23,20 mmol, 44,20 mg).

A síntese foi dividida em duas etapas, sendo a primeira a dissolução do precursor [PdCl₂(CH₃CN)₂] em 10,0 mL de (CH₃)₂CO, sob agitação magnética e temperatura ambiente. Em seguida, o ligante phen foi dissolvido em 5,0 mL de (CH₃)₂CO e adicionado lentamente sobre a solução, deixando-os reagir por 20 minutos.



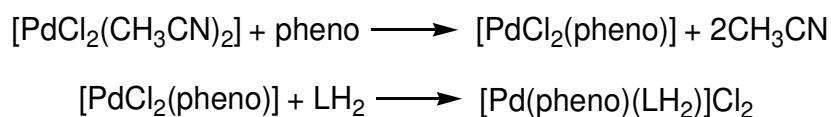
A segunda etapa da síntese se processou com a solubilização do ligante LH₂ em 15,0 mL de CHCl₃ e adicionado lentamente à solução anterior, dando origem a uma solução avermelhada.

Depois de 120 minutos de reação, a solução foi estocada para evaporação lenta e concentração em capela. Depois de alguns dias a solução foi gotejada em pentano, para precipitação de um composto vermelho, composto **10**, que foi lavado com pequenas porções de água fria, etanol frio e éter dietílico, sendo mantido em dessecador. Rendimento: 70%.

3.4.3 Síntese do composto [Pd(pheno)(LH₂)]Cl₂ (11)

Em um erlemmeyer de 50 mL de capacidade, 60,00 mg (23,20 mmol) do precursor [PdCl₂(CH₃CN)₂] foram pesados; em um béquer de 30 mL de capacidade, o ligante 1,10-fenantrolina-5,6-diona foi pesado (53,00 mg, 23,20 mmol), assim como o ligante LH₂ foi pesado em outro béquer de 30 mL de capacidade (23,20 mmol, 44,20 mg).

A síntese foi dividida em duas etapas, sendo a primeira a dissolução do precursor [PdCl₂(CH₃CN)₂] em 10,0 mL de (CH₃)₂CO, sob agitação magnética e temperatura ambiente. Em seguida, o ligante pheno foi dissolvido em 5,0 mL de (CH₃)₂CO e adicionado lentamente sobre a solução, deixando-os reagir por 20 minutos. Observação importante: 1,10-fenantrolina-5,6-diona é irritante ao trato respiratório! Trabalhar com cuidado.



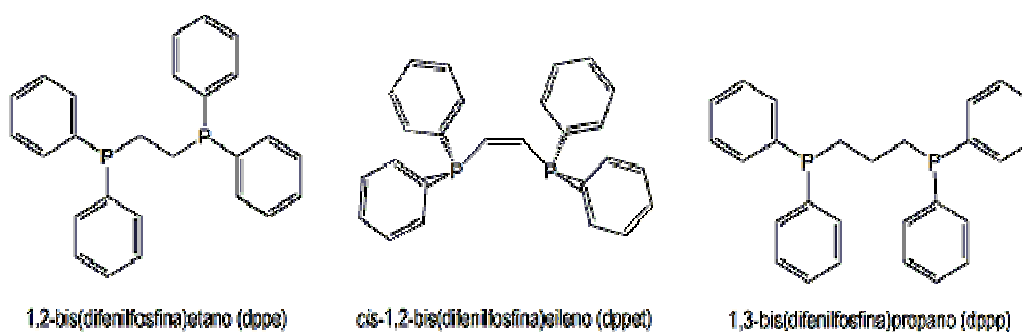
A segunda etapa da síntese se processou com a solubilização do ligante LH₂ em 15 mL de CHCl₃ e adicionado lentamente à solução anterior, dando origem a uma solução amarela.

Depois de 120 minutos de reação, a solução foi estocada para evaporação lenta e concentração. Depois de alguns dias a solução foi gotejada em pentano, para precipitação de um composto amarelo, composto **11**, que foi lavado com pequenas porções de água fria, etanol frio e éter dietílico, sendo mantido em dessecador. Rendimento: 62%.

3.5 Síntese dos complexos contendo fosfinas

Essa série de compostos foi sintetizada de maneira a se obter compostos catiônicos *bis*-bidentados do tipo $[Pd(P,P')(LH_2)]Cl_2$, utilizando 1,2-bis(difenilfosfina)etano (dppe), *cis*-1,2-bis(difenilfosfina)etileno (dppet) e 1,3-bis(difenilfosfina)propano (dppp) como ligantes *P,P'*-doadores, além do ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol.

Figura 25 - Difosfinas utilizadas nesse trabalho.

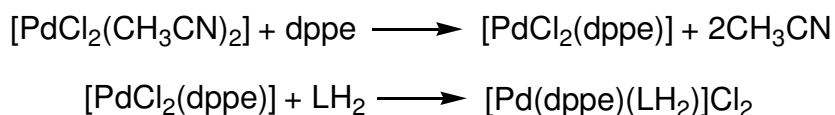


Fonte: o autor.

3.5.1 Síntese do composto $[Pd(dppe)(LH_2)]Cl_2$ (12)

Em um erlemmeyer de 50 mL de capacidade, 60,00 mg (23,20 mmol) do precursor $[PdCl_2(CH_3CN)_2]$ foram pesados; em um béquer de 30 mL de capacidade, o ligante 1,2-bis(difenilfosfina)etano foi pesado (92,50 mg, 23,20 mmol), assim como o ligante LH_2 foi pesado em outro béquer de 30 mL de capacidade (23,20 mmol, 44,20 mg).

A síntese foi dividida em duas etapas, sendo a primeira a dissolução do precursor $[PdCl_2(CH_3CN)_2]$ em 15,0 mL de $(CH_3)_2CO$, sob agitação magnética e temperatura ambiente. Em seguida, o ligante dppe foi dissolvido em 10,0 mL de $(CH_3)_2CO$ e adicionado lentamente sobre a solução, deixando-os reagir por 30 minutos.



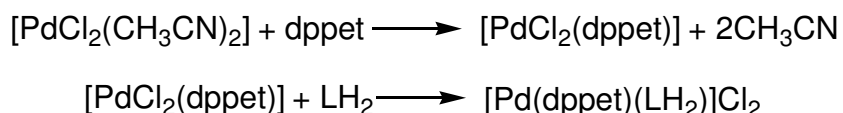
A segunda etapa da síntese se processou com a solubilização do ligante LH_2 em 10,0 mL de $CHCl_3$ e adicionado lentamente à solução anterior, dando origem a uma solução amarelo clara, juntamente com a formação de um precipitado bege.

Depois de 120 minutos de reação, a solução foi filtrada em funil simples, sendo o filtrado estocado para evaporação lenta e concentração, a fim de se obter cristais. O precipitado foi redissolvido em CHCl_3 e recristalizado em pentano, nomeado composto **12**. O composto **12** tem solubilidade baixa em etanol, metanol e acetona, sendo moderadamente solúvel em CHCl_3 e DMSO. Rendimento: 67%.

3.5.2 Síntese do composto $[\text{Pd}(\text{dppet})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**13**)

Em um erlemmeyer de 50 mL de capacidade, 60,00 mg (23,20 mmol) do precursor $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ foram pesados; em um béquer de 30 mL de capacidade, o ligante *cis*-1,2-bis(difenilfosfina)etileno foi pesado (91,70 mg, 23,20 mmol), assim como o ligante LH_2 foi pesado em outro béquer de 30 mL de capacidade (23,20 mmol, 44,20 mg).

A síntese foi dividida em duas etapas, sendo a primeira a dissolução do precursor $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ em 15,0 mL de $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, sob agitação magnética e temperatura ambiente. Em seguida, o ligante dppet foi dissolvido em 10,0 mL de $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ e adicionado lentamente sobre a solução, deixando-os reagir por 30 minutos.



A segunda etapa da síntese se processou com a solubilização do ligante LH_2 em 10,0 mL de CHCl_3 e adicionado lentamente à solução anterior, dando origem a uma solução amarela, juntamente com a formação de um precipitado bege.

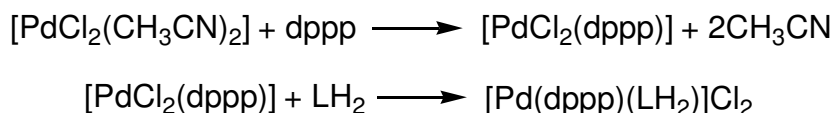
Depois de 120 minutos de reação, a solução foi filtrada em funil simples, sendo o filtrado estocado para evaporação lenta e concentração, a fim de se obter cristais. O precipitado foi redissolvido em CHCl_3 e recristalizado em pentano, nomeado composto **13**. O composto **13** é insolúvel na maioria dos solventes disponíveis, sendo pouco solúvel em CHCl_3 e DMSO. Rendimento: 59%.

3.5.3 Síntese do composto $[\text{Pd}(\text{dppp})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**14**)

Em um erlemmeyer de 50 mL de capacidade, 60,00 mg (23,20 mmol) do precursor $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ foram pesados; em um béquer de 30 mL de capacidade, o ligante 1,3-

bis(difenilfosfina)propano foi pesado (95,70 mg, 23,20 mmol), assim como o ligante LH₂ foi pesado em outro béquer de 30 mL de capacidade (23,20 mmol, 44,20 mg).

A síntese foi dividida em duas etapas, sendo a primeira a dissolu o do precursor [PdCl₂(CH₃CN)] em 15,0 mL de (CH₃)₂CO, sob agita o magnética e temperatura ambiente. Em seguida, o ligante dppp foi dissolvido em 10,0 mL de (CH₃)₂CO e adicionado lentamente sobre a soluço, deixando-os reagir por 30 minutos.

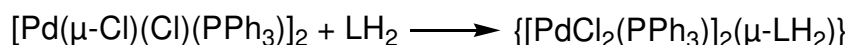


A segunda etapa da síntese se processou com a solubiliza o do ligante LH₂ em 10,0 mL de CHCl₃ e adicionado lentamente   soluço anterior, dando origem a uma soluço amarela, juntamente com a forma o de um precipitado bege.

Depois de 120 minutos de rea o, a soluço foi filtrada em funil simples, sendo o filtrado estocado para evapora o lenta e concentra o, a fim de se obter cristais. O precipitado foi redissolvido em CHCl₃ e recristalizado em pentano, nomeado composto **14**. O composto **14** tem solubilidade baixa em etanol, metanol e acetona, sendo moderadamente solúvel em CHCl₃ e DMSO. Rendimento: 61%.

3.5.4 Síntese do composto {[PdCl₂(PPh₃)₂( -LH₂)]} (**15**)

Em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade, 100,00 mg (11,40 mmol) do precursor [Pd( -Cl)(Cl)(PPh₃)₂] foram pesados; em um béquer de 30 mL de capacidade, o ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2-bis(imidazol) foi pesado (21,70 mg, 11,40 mmol).



O precursor foi solubilizado em 20,0 mL de CH₃OH e mantido em agita o magnética a temperatura constante; o ligante LH₂ foi suspenso em 10,0 mL de CH₃OH e adicionado lentamente sobre a soluço contida no erlenmeyer, gerando uma soluço amarelo pálido. Depois de 120 minutos de rea o, a mesma foi concentrada a 10,0 mL e o produto foi precipitado em pentano. O produto **15**   solúvel em CHCl₃ e DMSO, e pouco solúvel em etanol, metanol e acetona. Rendimento: 55%.

3.6 Métodos Instrumentais

3.6.1 Análise elementar

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram determinados em sua maioria no analisador TruSpec CHNS, da LECO Instruments, pertencente ao Instituto de Química da UNIFAL-MG. Os padrões utilizados foram cistina (para teores de carbono entre 10 e 30%), ou EDTA (para teores de carbono entre 30 e 50%). Parte das amostras teve seus teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio determinados pelo analisador Elemental Analyser 2400 CHN da Perkin Elmer, pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da USP, São Paulo-SP.

3.6.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram registrados no espectrofotômetro Spectrum 2000, Perkin Elmer, que operou na faixa de 4000-370 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} . As amostras foram preparadas pela maceração em almofariz de ágata com KBr e posterior pastilhamento em prensa hidráulica.

3.6.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram coletados no espectrômetro multinuclear Varian INOVA-500. A padronização interna foi efetuada com o solvente e a frequência empregada para os núcleos de ^1H foi de 500 MHz e 125 MHz para $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, 11,7 Tesla.

A obtenção de RMN no estado sólido é realizada com sonda de 4 mm T3 NB HX 500 MHz MAS e faixa de temperatura de +100 °C a -100 °C com rotação até 15 KHz; nos experimentos de MAS e CP-MAS podendo-se medir os núcleos da faixa da sonda (^{29}Si ao ^{31}P). Nos experimentos no estado sólido realizados nesse trabalho, a temperatura foi de 28 °C, a 200 MHz, com 32 scans e rotação de 14 KHz, sendo observado núcleos de ^{31}P .

O espectrômetro Varian INOVA-300 também foi utilizado, com padronização interna efetuada com o solvente e a frequência empregada para os núcleos de ^1H foi de 300 MHz e 75 MHz para $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, 7,4 Tesla.

Os solventes utilizados foram DMSO- d_6 para os compostos **1**, **2**, **3**, **6**, **8**, **11** e **13**, D₂O para os compostos **4**, **5**, **9** e **10** e CDCl₃ para os compostos **7**, **12**, **14** e **15**.

3.6.4 Análise térmica

As curvas termogravimétricas (TG) e de análise térmica diferencial (DTA) dos compostos **1**, **2** e **3** foram obtidas simultaneamente, empregando-se o equipamento da TA Instruments, modelo SDT 2960, pertencente ao grupo de Análise Térmica de Materiais do Instituto de Química de Araraquara. Cada amostra, com cerca de 5 mg, foi disposta em cadinho de α -alumina, o qual foi submetido a um aquecimento desde a temperatura ambiente até 900 °C, com razão de 20 °C min⁻¹, sob atmosfera de ar sintético e fluxo de 100 mL min⁻¹.

As curvas termogravimétricas (TG) e de análise térmica diferencial (DTA) dos compostos **12** a **14** foram obtidas simultaneamente, empregando-se o equipamento da TA Instruments, modelo Q600, pertencente à Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL. Cada amostra, com cerca de 10 mg, foi disposta em cadinho de α -alumina, o qual foi submetido a um aquecimento desde a temperatura ambiente até 1100 °C, razão de 20 °C min⁻¹, sob atmosfera de ar sintético e fluxo de 100 mL min⁻¹.

3.6.5 Difração de raios x (método do pó)

Os resíduos das termodecomposições dos complexos foram analisados por difratometria de raios X (método do pó) no difratômetro SIEMENS modelo D5000, DIFFRAC PLUS XRD Commander. Tal equipamento é composto por dois goniômetros, sendo um para medidas de difratometria em amostras sólidas, com geometria BRAGG – BRENTANO, θ -2 θ , Radiação Cu K α , com detector de Cintilação e Monocromador de Grafite, outro para medidas de Difração com Tratamento Térmico, utilizando detector PSD multicanais.

3.7 Ensaios de citotoxicidade

3.7.1 Ensaios de citotoxicidade frente a linhagens celulares murinas

Os ensaios envolvendo os compostos frente à atividade antiproliferativa de células tumorais de adenocarcinoma mamário murino (LM3), adenocarcinoma pulmonar murino (LP07) e fibroblastos murinos (L929) foram realizados pela doutoranda em Farmácia Lívia Carolina A. Ribeiro, no laboratório de Imunologia Clínica, Unesp, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, sob a supervisão da Prof^a. Dra. Iracilda Zeppone Carlos. A linhagem utilizada foi cedida pela Dra. Elisa Bal de Kier Joffé e pelo Dr. Lucas Colombo, do Instituto de Oncologia Angel H. Roffo da Universidade de Buenos Aires.

O cultivo celular deu-se em meio Eagle modificado (MEM), mantido em frascos plásticos estéreis. Após o repique, determinou-se o número de células em câmara hemocitométrica de Neubauer, utilizando-se corante azul de Tripán a 0,04% em PBS – tampão fosfato, pH= 7,2 –, e ajustou-se, por fim, a uma concentração de $5 \cdot 10^4$ células/ mL de MEM. Transferiu-se então um volume celular, que mantivesse tal concentração, para tubos cônicos estéreis, contendo 100 mL de meio MEM previamente suplementado com 50 μ L de gamicina (80 mg/mL) e 10 mL de soro fetal bovino. Assim, o meio de cultura passou a ser denominado MEM-completo (MEM-C) [45].

Foi empregada a técnica colorimétrica utilizando uma solução de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) para verificação da atividade e integridade mitocondrial, interpretada como uma medida da viabilidade celular [46]. A metodologia é baseada na redução de um sal de tetrazólio amarelo solúvel por enzimas do retículo endoplasmático e também pela enzima succinato desidrogenase mitocondrial de células viáveis. Essa redução gera a formazana, um produto insolúvel de cor púrpura, que se acumula nas células devido a sua incapacidade de atravessar a membrana celular. A adição do álcool isopropílico solubiliza e libera os cristais de formazana produzidos, possibilitando sua quantificação colorimétrica [47].

O crescimento tumoral, na presença do composto testado, foi quantificado pela capacidade das células vivas reduzirem quimicamente o sal de MTT, brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,4-difeniltetrazólio. As suspensões de células foram adicionadas em placas contendo 96 poços (200 μ L em cada) e mantidas incubadas a 37 °C, por 24h, em estufas com atmosfera a 5% de CO₂, para a formação de “tapetes” celulares. Transcorrido este tempo, descartou-se a solução sobrenadante e adicionou-se alíquotas dos compostos a serem testados – 200 μ L em cada poço –, exceto nas cavidades estabelecidas para o controle, preenchidas com 200 μ L de MEM-C.

As amostras foram solubilizadas em DMSO, de tal modo que cada uma apresentasse menos que 5% deste solvente numa relação volume/volume, para o meio de cultura MEM-C, afim de se evitar, com isso, a morte das células tumorais. As concentrações dos compostos, nos testes, foram de 100-6,25 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para os compostos **1 a 8**, e **15**, e 10-0,625 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para os compostos **12 a 14**.

Após a adição dos compostos, manteve-se as placas em estufa por 24h, sob as mesmas condições. Ao término deste período, descartou-se o sobrenadante de cada placa, e 100 μL de uma solução de MTT foi acrescida a cada poço. Após 3h, o conteúdo sobrenadante foi novamente desprezado e 100 μL de propan-2-ol foram adicionados em cada cavidade, para dissolver os sais de formazana, formados a partir da redução do MTT. Efetuou-se, em seguida, a leitura das absorbâncias das microdiluições obtidas, que se correlacionavam com as concentrações do sal de formazana gerado. Essas leituras foram realizadas em um espectrofotômetro UV/visível Multiskan Ascent da Labsystems, em comprimento de onda de 540 nm e filtro de referência 620 nm.

3.7.2 Ensaios de citotoxicidade frente à promastigotas *L. amazonensis*

Os parasitas foram colhidos e contados em câmara de Neubauer, ressuspensos em meio de cultura, e ajustadas para uma concentração de 1.10^6 parasitas mL^{-1} . A cultura foi incubada em uma placa de 24 poços em meio Schneider durante 72 h, na presença de diferentes concentrações de compostos. Os compostos foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO), cuja concentração final nunca excedeu 0,6% v/v, e adicionados ao meio de cultura para gerar concentrações finais de 0,1-70,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Após 72h de incubação, os parasitas vivos foram contados em câmara de Neubauer e comparados com os controles e com DMSO na concentração de 0,6% v/v, e a concentração inibidora do crescimento (IC_{50}) foi expressa como a concentração na qual o composto induz a 50,0% de redução da proliferação do parasita. Todos os testes foram realizados em triplicata, em três ocasiões diferentes. A anfotericina B foi utilizada como o fármaco de referência [41]. Os testes leishmanicidas foram realizados para os compostos **9 a 14**.

4 Resultados e Discussão

4.1 Discussão das sínteses realizadas

A síntese do composto **1**, que se tornará o precursor para a maioria das sínteses nesse trabalho, foi realizada com sucesso a partir da reação com $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$ ou $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$, uma vez que os íons Cl^- coordenados a Pd(II) são considerados grupos lábeis e substituíveis por ligantes nitrogenados.

Labilidade e inércia são conceitos cinéticos, uma vez que ligantes lábeis são aqueles prontamente substituíveis pelo solvente ou mesmo por outros ligantes, e ligantes inertes são aqueles que têm cinética de substituição mais lenta, sendo estáveis por pelo menos um minuto em solução [65].

Para contornar a alta labilidade dos complexos de Pd(II) , foi utilizado um ligante quelato, LH_2 , cujo objetivo é incrementar a estabilidade do complexo até que ele atinja o(s) alvo(s) farmacológico(s) nas linhagens celulares testadas. Em solução, a formação do anel quelato é favorecida cineticamente, diminuindo a competição entre outros ligantes no meio reacional. Diante disso, ligantes bis-quelatos de Pd(II) contendo o ligante LH_2 e diiminas ou difosfinas foram sintetizados, buscando sistemas estáveis termodinamicamente em solução.

Ainda falando de labilidade e inércia, um ligante lábil deve, portanto, estabelecer ligação química mais fraca com o centro metálico do que um ligante considerado inerte. Por exemplo, o ligante Cl^- , lábil, é um ligante σ -doador, ou seja, a interação com o centro metálico é via ligação σ , de caráter iônico, dada a maior eletronegatividade do Cl^- frente ao Pd(II) , por exemplo. Ainda considerando o ligante Cl^- , ele também é considerado uma base de Pearson “dura”, devido sua alta eletronegatividade distribuída em um raio iônico pequeno (Z_{ef} grande) [64-65].

Figura 26 - Ligação sigma entre ligante e centro metálico.

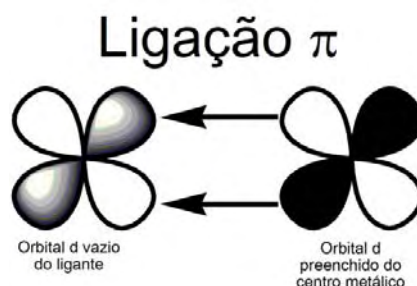


Fonte: o autor.

Quando o caráter da ligação tende a ser covalente, ou seja, quando as eletronegatividades entre ligante e íon metálico são parecidas, o ligante passa a ter um caráter mais inerte, dada a maior interação deste com o centro metálico. Por isso que ocorrem as reações de substituição de Cl^- por Br^- e SCN^- na esfera de coordenação de Pd(II) .

Ligantes que possuam átomos de enxofre ou fósforo (S ou P) são ligantes π -aceitadores, ou seja, apresentam a característica de interagir com o centro metálico via ligação σ e também, via ligação π , devido à existência de orbitais de simetria adequada (orbitais d vazios) nesses ligantes que recebem densidade eletrônica do centro metálico. Tais ligantes são inertes devido à maior força de ligação com o centro metálico. Também, segundo Pearson, são classificados como bases “moles”, polarizáveis, com raio atômico grande e Z_{ef} pequeno.

Figura 27 – Retrodoação de densidade eletrônica de um centro metálico para um orbital de simetria e energia apropriada do ligante.



Fonte: o autor.

Por conta dessas características, foram realizadas as sínteses com tiouréias (bases moles), cujo átomo de enxofre se liga ao centro metálico, o íon Pd(II) , classificado como um ácido de Pearson mole. Vale destacar que, para que aconteça a ligação π , algumas condições devem existir: primeiro, os orbitais do ligante e do centro metálico devem possuir energias próximas, e deve haver simetria adequada entre esses orbitais para que ocorra a ligação [64-65].

Na síntese dos complexos bis-quelatos, foi escolhido como precursor o composto $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$. O motivo dessa escolha foi a geração de mais de um produto quando se utilizou o composto **1** como precursor, seguido da adição das diiminas ou difosfinas. Quando se utilizou o precursor $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$, seguido da adição das diiminas ou difosfinas, para em seguida se adicionar o ligante LH_2 , obteve-se com sucesso os compostos **9** a **14**.

A síntese do composto **15** foi realizada a partir de um precursor diferente dos demais, $\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{Cl})(\text{PPh}_3)_2$. Esse fato se deve à dificuldade encontrada em se sintetizar um produto que possua o ligante PPh_3 e imdazol na esfera de coordenação do íon Pd(II) . Quando se utilizou o precursor com

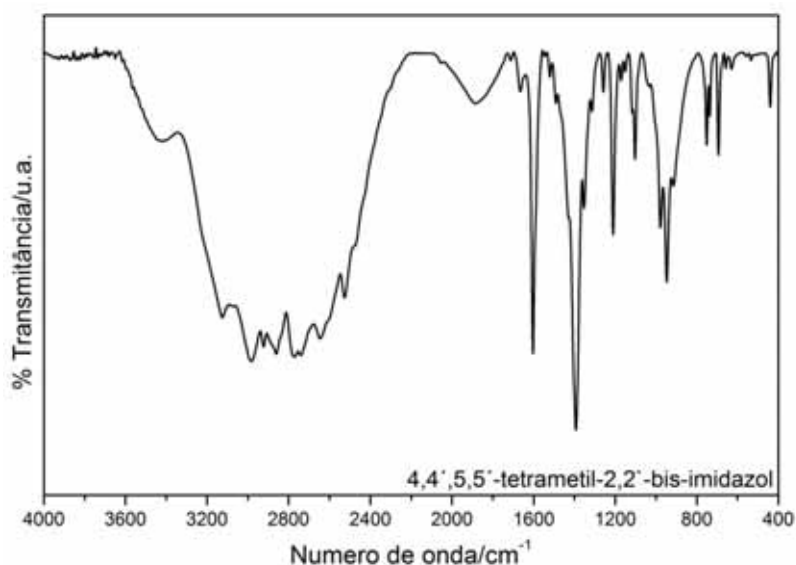
dois grupos cloro em ponte, $\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{Cl})(\text{PPh}_3)_2$, houve a quebra dessas pontes pelo ligante LH_2 , seguida da formação do composto **15**.

A adição de HCl na síntese do composto **1** visa garantir que não haverá desprotonação dos grupos NH do ligante LH_2 ; caso contrário, poderá ocorrer a formação de um polímero de coordenação com o ligante LH_2 , possivelmente desprotonado, atuando como ponte entre dois centros metálicos, conforme discutido por Casas e colaboradores [32].

4.2 Considerações espectroscópicas sobre o ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol

No estado sólido, os imidazóis encontram-se ligados aos seus vizinhos por ligações de hidrogênio $\text{NH}\cdots\text{N}$ intensas e essa interação intermolecular resulta em um efeito importante nas bandas νNH [48-51]. No espectro no IV do 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol (LH_2), Figura 26, observa-se uma banda intensa e larga posicionada na região de $3300\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ atribuída ao estiramento $\text{NH}\cdots\text{N}$ de moléculas associadas.

Figura 28 - Espectro no infravermelho do 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol.

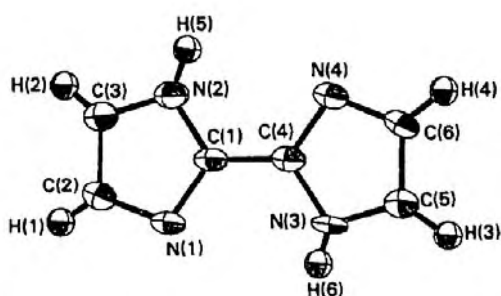


Fonte: o autor.

A ampla região espectral que abrange a absorção νNH dificulta a atribuição das bandas de estiramento dos grupos metila (região de $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$). Para realizar uma análise espectroscópica mais detalhada sobre os principais modos de vibração do ligante livre, sua estrutura foi otimizada

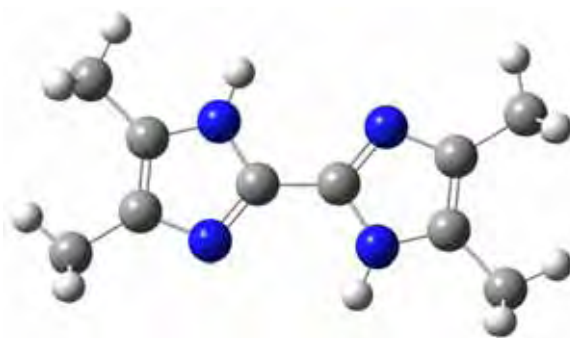
utilizando cálculos mecânico-quânticos *ab initio* com a teoria de densidade funcional (DFT), método B3LYP [52-53]. A partir da estrutura otimizada do 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol, seu espectro vibracional foi calculado empregando-se a metodologia DFT com a mesma função de base empregada na otimização da geometria. A estrutura molecular constituiu como mínimo local, o que pôde ser caracterizado pela ausência de frequências vibracionais negativas no espectro teórico. A geometria otimizada do ligante LH₂ (Figura 30) foi idealizada tendo como base a estrutura molecular do 2,2'-bis-imidazol e derivados, determinada por difração de raios x de monocristal (Figura 29) [54-55]:

Figura 29 - Estrutura molecular do 2,2'-bis-imidazol determinada por difração de raios x de monocristal.



Fonte: [54].

Figura 30 – Otimização de geometria do ligante LH₂ obtida através do procedimento DFT/B3LYP.



Fonte: o autor.

A Tabela 1 compila as principais frequências calculadas e experimentais do ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol e suas respectivas atribuições.

Tabela 1 - Principais frequências no IV (cm^{-1}) calculadas e experimentais do ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol e suas atribuições.

Frequência/ cm^{-1}		Atribuições
experimental	calculada	
3300-2500 <i>al</i>	3602	νNH
-	3005	$\nu_{\text{as}}\text{CH}_3$
1604 <i>F</i>	1626	$\beta\text{NH}+\nu\text{C}=\text{C}$
1393 <i>F</i>	1424	δCH_3
1353 <i>m</i>	1362	$\delta\text{CH}_3+\beta\text{NH}$
1259 <i>f</i>	1260	δCH_3
1211 <i>m</i>	1184	δCH_3
1104 <i>m</i>	1158	βNH
977 <i>m</i>	999	δCH_3
947 <i>F</i>	618	γNH

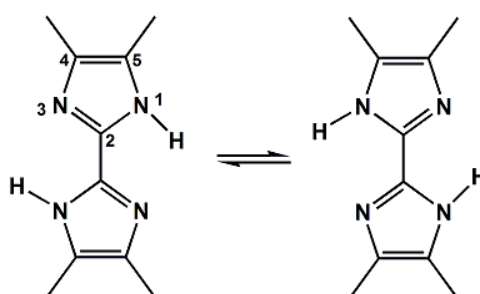
ν =estiramento, δ =deformação angular, β = deformação no plano, γ = deformação fora do plano. *F* = forte, *m* = média, *f* = fraca, *al* = alargado.

Comparando-se os dados apresentados na Tabela 1, nota-se que há concordância entre os valores das frequências calculadas e experimentais. Os modos de vibrações de deformação dos grupos metílicos (δCH_3) contribuem em diferentes magnitudes na maioria das bandas observadas no espectro no IV do 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol. A maior discrepância foi encontrada entre a frequência calculada (618 cm^{-1}) e experimental (947 cm^{-1}) do modo vibracional deformação angular fora do plano da ligação N-H (γNH). Essa diferença pode ser atribuída ao fato de que os cálculos utilizados nesse trabalho consideram a molécula no estado gasoso, livre de interações de estado sólido. Além disso, vários autores têm sugerido que a frequência do modo vibracional γNH de imidazóis é muito dependente das ligações de hidrogênio que os grupos NH estabelecem no estado sólido [49]. Nesse trabalho, atenção especial será direcionada para as seguintes absorções que aparecem no espectro no IV do 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol:

- (i) a banda em 1353 cm^{-1} associada ao modo $\delta\text{CH}_3+\beta\text{NH}$;
- (ii) a banda em 1104 cm^{-1} atribuída ao modo βNH ;
- (iii) a banda intensa em 947 cm^{-1} atribuída ao modo de deformação NH fora do plano (γNH).

O modo de coordenação dos 2,2'-bis-imidazóis pode ser esclarecido através dos dados provenientes da espectroscopia de RMN. O 2,2'-bis-imidazol e o 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol encontram-se em rápido equilíbrio tautomérico em solução [33, 51, 56], como ilustrado na Figura 31.

Figura 31 - Equilíbrio tautomérico em solução do 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol.



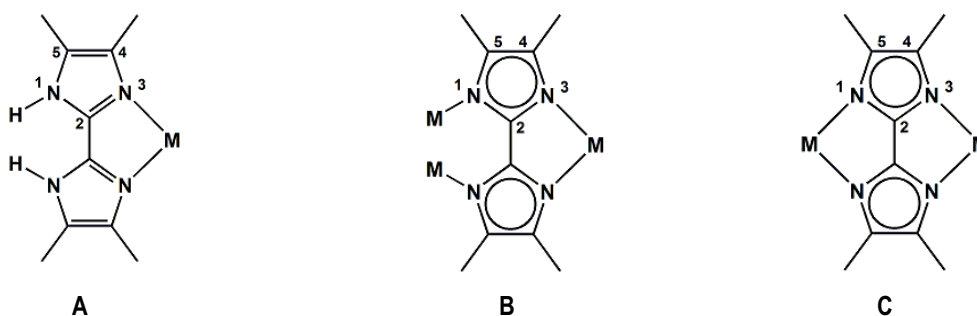
Fonte: Figura adaptada das referências [33, 51 e 56] pelo autor.

Assim, os grupos ligados nas posições 4 (4') e 5 (5') são magneticamente equivalentes e aparecem na mesma frequência no espectro de RMN. De acordo com Stringfield *et al.* [33], o espectro de RMN de ^1H do 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol apresenta um único singleto em $\delta 2,19$ em D_2O , indicando que os grupos metílicos das posições 4 (4') e 5 (5') são magneticamente equivalentes possivelmente devido à rápida migração dos hidrogênios pirrólicos. Por outro lado, Casas *et al.* [32] afirmou que esse tautomerismo não é observado para o 2,2'-bis-imidazol no estado sólido ou em solução de $\text{DMF-}d_7$; o espectro de RMN- ^1H mostrou três singletos com integrais idênticas em $\delta 7,02$ ($\text{H}_4/\text{H}_{4'}$), $\delta 7,22$ ($\text{H}_5/\text{H}_{5'}$) e $\delta 12,67$ (NH).

Portanto, atribuição ao modo de coordenação dos 2,2'-bis-imidazóis via espectroscopia de RMN deve ser feita com cuidado, pois a simetria do complexo deve ser levada em consideração. A coordenação dos 2,2'-bis-imidazóis pode ser evidenciada, em solução, analisando os sinais correspondentes aos átomos de hidrogênio (ou ramificações) situados nas posições 4 (4') e 5 (5').

De um modo geral, a perda da equivalência magnética das posições 4 (4') e 5 (5') é indicativa da ocorrência dos modos de coordenação neutro bidentado quelante (A), dianiônico tridentado, de baixa simetria (B) ou aniônico quadridentado (C), no qual o complexo apresente alta simetria se M for o mesmo ou baixa simetria se M for diferente entre si, nessa estrutura.

Figura 32 - Modos de coordenação de LH₂. (A) neutro bidentado quelante, (B) dianiônico tridentado e (C) dianiônico quadridentado.



Fonte: o autor.

No caso dos sinais correspondentes aos átomos de hidrogênio ou ramificações das posições 4 (4') e 5 (5') se encontrarem na mesma frequência, é possível diagnosticar a coordenação bis-quelante (C) em um complexo de elevada simetria, sendo M um mesmo íon metálico.

A Tabela 2 contempla alguns valores de deslocamento químico (ppm) dos átomos de hidrogênio das posições 4 (4') e 5 (5') para alguns complexos contendo 2,2'-bis-imidazóis.

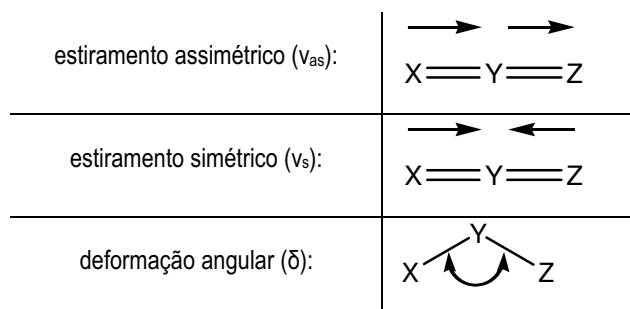
Tabela 2 - Deslocamentos químicos (ppm) de ¹H para complexos contendo 2,2'-bis-imidazóis.

Complexo	R ₄ /R ₄ '	R ₅ /R ₅ '	Modo de coordenação	Ref.
H ₂ bimz ^a	6,92	6,92	-	51
H ₂ bimz ^d	7,1	7,1	-	32
tmbimzH ₂ ^b	2,19	2,19	-	33
[PdCl ₂ (H ₂ bim)] ^b	7,20	7,53	A	32
[PtCl ₂ (H ₂ bim)] ^b	7,30	7,64	A	32
[RuCl ₂ (DMSO) ₂ (H ₂ bimz)] ^c	7,40	7,86	A	31
[Pd(η ³ -C ₃ H ₅)(H ₂ bimz)]ClO ₄ ^d	7,41	7,57	A	57
[Ru(^t Bu ₂ bipy) ₂ (H ₂ bimz)](PF ₆) ₂ ^c	6,35	7,13	A	58
[Pd ₄ (η ³ -2-Me-C ₃ H ₄) ₄ (μ-bimz) ₂] ^d	6,57	6,82	B	57
[Rh ₂ (COD) ₂ (μ-bimz)] ^e	6,38	6,38	C	51
[Rh ₂ (CO) ₄ (μ-bimz)] ^e	6,38	6,38	C	56

^a hexametilfosforamida, ^b DMF-d₇, ^c DMSO-d₆, ^d (CD₃)₂CO, ^e CDCl₃

4.3 Considerações espectroscópicas sobre o íon tiocianato (SCN⁻)

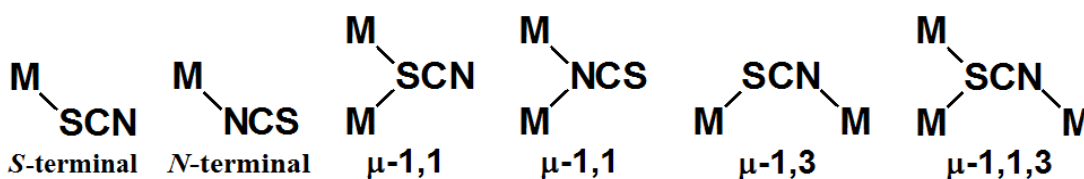
Os pseudohaletos (SCN⁻, NCO⁻, NNN⁻), de maneira geral, possuem três modos vibracionais ativos no infravermelho:



O estiramento assimétrico ocorre em uma região ampla e limpa do espectro, entre 2000 e 2270 cm^{-1} , na qual há a ausência de bandas de outros ligantes que eventualmente pudessem interferir na sua atribuição; isso possibilita diagnosticar os modos de coordenação dos pseudohaletos e obter informações quanto à nuclearidade dos complexos.

O íon tiocianato possui três modos vibracionais, todos ativos no IV [59-62]: o estiramento assimétrico $\nu_{as}(\text{SCN})$, o estiramento simétrico $\nu_s(\text{SCN})$ e a deformação angular $\delta(\text{NCS})$. O íon tiocianato pode se coordenar como ligante em ponte, terminal ou iônico, como ilustrado abaixo na Figura 33:

Figura 33 - Modos de coordenação do pseudohaletos tiocianato (SCN⁻).



Fonte: Figura adaptada da referência [95] pelo autor.

A formação da ligação M-NCS é caracterizada pela presença das bandas $\nu_{as}(\text{SCN})$ e $\nu_s(\text{SCN})$ na região de 2100-2050 cm^{-1} e 870-820 cm^{-1} , respectivamente. Quando coordenado pelo átomo de enxofre (Pd-SCN) a frequência do estiramento $\nu_{as}(\text{SCN})$ é observada entre 2130-2085 cm^{-1} e a frequência do estiramento $\nu_s(\text{SCN})$ situa-se na região de 760-700 cm^{-1} . Quando coordenado em ponte, o estiramento assimétrico $\nu_{as}(\text{SCN})$ localiza-se entre 2165-2065 cm^{-1} [59-62].

Tabela 3 - Intervalos (cm^{-1}) dos modos de vibração do pseudohaleta SCN^- em suas diferentes formas de coordenação [60-63].

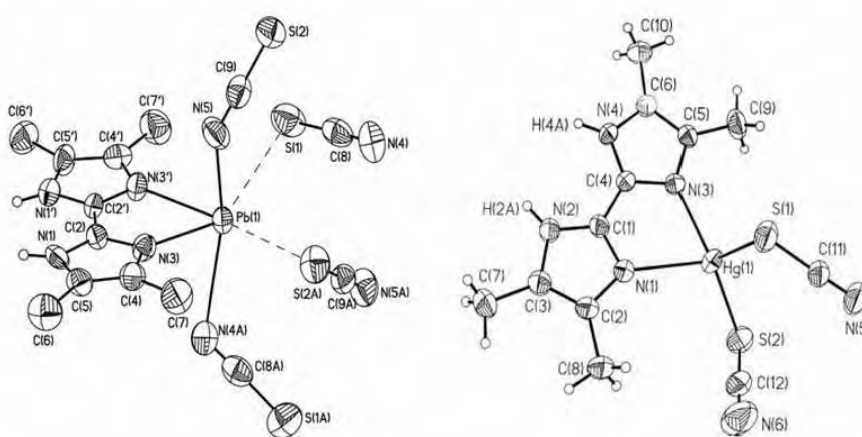
Coordenação	$\nu_{\text{as}}(\text{SCN})$	$\nu_{\text{s}}(\text{SCN})$	$\delta(\text{NCS})$
SCN^-	2053	746	486,471
M-NCS	2100-2050	870-820	485-475
M-SCN	2130-2085	760-700	470-430
M-NCS-M	2165-2065	800-750	470-440

A teoria de acidez e basicidade de Pearson [64-65] esclarece o tipo de ligação que o pseudohaleta SCN^- forma com o íon de metal de transição. Considerando apenas o íon ambidentado SCN^- , pode-se dizer que o enxofre é uma base mole, assim como o nitrogênio, no lado oposto, é uma base dura, segundo a mesma teoria.

É de se esperar que a formação de ligações M-SCN ocorra quando há a presença de ácidos moles (Pt^{2+} , Pd^{2+} , Hg^{2+} , por exemplo), enquanto que a formação de ligações M-NCS seja favorecida pela presença de ácidos duros (Cr^{3+} , por exemplo).

Um exemplo típico encontra-se no trabalho de Morsali *et al.* [66]. No complexo com $[\text{Pb}(\text{DmlmH})(\text{NCS})_2]$, sendo $\text{DmlmH} = 4,4',5,5'$ -tetrametil-2,2'-bis-imidazol, o íon tiocianato está coordenado via átomo de nitrogênio; no complexo $[\text{Hg}(\text{DmlmH})(\text{SCN})_2]$, no entanto, o íon tiocianato está ligado pelo átomo de enxofre (Figura 34).

Figura 34 - Complexos $[\text{Pb}(\text{DmlmH})(\text{NCS})_2]$ e $[\text{Hg}(\text{DmlmH})(\text{SCN})_2]$, sendo $\text{DmlmH} = 4,4',5,5'$ -tetrametil-2,2'-bis-imidazol.

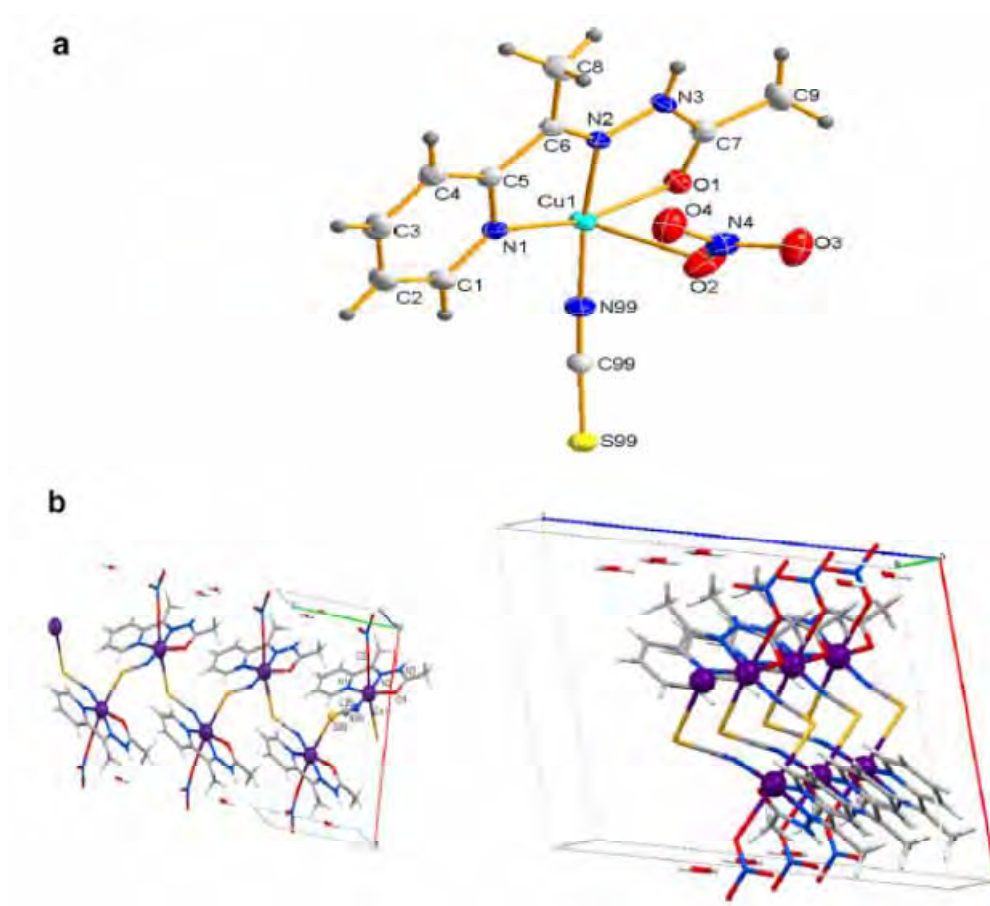


Fonte: [66].

De fato, Pb^{2+} , um íon metálico classificado entre duro e mole (*borderline*), possui alta afinidade por ligantes N-doadores e aparece ligado à base mais dura (Pb-NCS). O íon Hg^{2+} , por sua vez sendo um ácido mole, aparece ligado à base mole (Hg-SCN). Isso mostra que o íon Hg^{2+} é mais mole que Pb^{2+} , segundo o autor.

Para exemplificar a coordenação μ -1,3-SCN (M-SCN-M), tem-se a Figura 35, onde pode-se ver, na estrutura cristalina do composto, o pseudohaletos NCS- coordenado em ponte; destaque para monômero e formação da cadeia 1D via ponte NCS [67]. O valor de $\nu_{\text{as}}(\text{NCS})$ é 2141 cm^{-1} , indicando coordenação do grupo SCN^- em ponte.

Figura 35 - Complexo de Cu(II) e tiocianato, coordenado de maneira Cu(II)-NCS-Cu(II), (a) monômero; (b) cadeia 1D.



Fonte: [67].

O modo de coordenação do íon tiocianato também pode ser diagnosticado através do espectro de RMN de ^{13}C . O sinal do carbono do grupo isotiocianato coordenado (M-NCS) encontra-se deslocado para campo mais baixo devido à intensa desproteção causada pela ligação CN. Já o tiocianato

coordenado (M-SCN) apresenta um sinal deslocado para campo mais alto devido ao efeito sinérgico experimentado pelo átomo de enxofre, sofrendo então um efeito de proteção [68-69].

A Tabela 4 contempla alguns dados de RMN de ^{13}C para compostos contendo tiocianato.

Tabela 4 - Dados de RMN- ^{13}C para alguns complexos contendo tiocianato.

Composto	Solvente	δ	Coordenação	Ref.
KNCS	D ₂ O	133,7	S	68
K ₂ [Hg(SCN) ₄]	D ₂ O	124,8	S	68
K ₂ [Pd(SCN) ₄]	D ₂ O	128,4	S	60
[Pt(SCN) ₄ (bipy)]	*	114,6	S	63
[Pt(SCN) ₄ (py) ₂]	*	114,1	S	65
[Cu(μ -SCN) ₂ (PBU ₃) ₄]	CDCl ₃	130,7	SCN em ponte	60
K ₂ [Zn(NCS) ₄]	D ₂ O	134,1	N	60
[Ni(NCS) ₂ (PEt ₃) ₂]	CDCl ₃	146,4	N	60
[Ru(NCS) ₂ (bipy)]	**	133,4	N	63

*N-metilpirrolidina com DMSO como padrão interno

**solventos DMSO e CH₃CN

4.4 Compostos [PdCl₂(LH₂)] (1-1a), [PdBr₂(LH₂)] (2) e [Pd(μ -1,3-SCN)₂(SCN)₂(LH₂)] (3)

Casas *et al.* [32] descreveram um método adequado para a preparação do complexo [PdCl₂(H₂bim)] reagindo 2,2'-bis-imidazol (H₂bim) e K₂PdCl₄, em meio metanólico acidificado com HCl. Seguindo esse procedimento, o composto [PdCl₂(tmbimH₂)]·H₂O (**1**) foi obtido a partir da adição de uma suspensão metanólica do 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol em uma solução de Na₂PdCl₄ acidificada com HCl. Outra rota de síntese alternativa (rota B) foi também testada utilizando-se o precursor [PdCl₂(CH₃CN)₂], sendo gerado o mesmo produto quelato (**1a**). Os compostos **2** e **3** foram preparados a partir de reações de metátese entre o precursor **1** e sais KBr e KSCN, respectivamente. Os dados de análise elementar obtidos para os produtos **1**, **1a**, **2** e **3** estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Resultados de análise elementar para os compostos 1 - 3.

Compostos	%C		%H		%N	
	Obt.	Calc.	Obt.	Calc.	Obt.	Calc.
[PdCl ₂ (LH ₂)]·1H ₂ O (1):	31,0	31,2	4,1	4,2	14,3	14,5
[PdCl ₂ (LH ₂)]·1,5H ₂ O (1a):	30,9	30,4	4,1	4,3	14,1	14,2
[PdBr ₂ (LH ₂)]·0,5H ₂ O (2):	25,5	25,8	3,0	3,3	11,9	12,0
[Pd ₂ (μ-1,3-SCN) ₂ (SCN) ₂ (LH ₂)]·1H ₂ O (3):	26,0	25,7	2,5	2,3	17,1	17,2

Comparando os resultados provenientes da análise elementar para C, N e H dos compostos 1 - 3, existe uma boa concordância com a estequiometria proposta. Essa série de complexos apresenta baixa solubilidade nos solventes DMSO, acetonitrila e acetona, e maior solubilidade em DMF.

4.4.1 Espectroscopia no Infravermelho

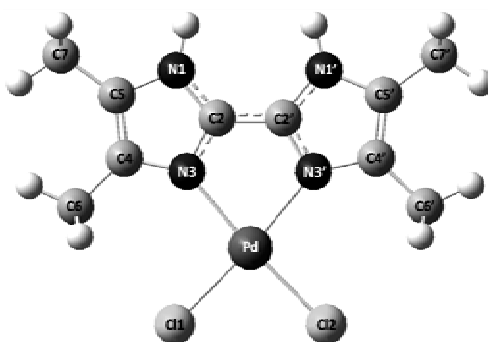
Muitos autores sugerem que o deslocamento das absorções νNH para regiões de maior energia é uma forte evidencia da coordenação neutra bidentada quelante dos 2,2'-bis-imidazóis [70]. Segundo Gruia *et al.* [71], a coordenação bidentada quelante do 2,2'-bis-imidazol induz um número significativo de deslocamentos, mudanças em intensidades e desdobramentos por todo o espectro no IV. Entretanto, os autores detectaram alterações sistemáticas mais importantes que podem ser úteis para o diagnóstico do modo quelante bidentado neutro:

- (a) a banda alargada e intensa associada ao modo νNH situada na região 3300-2500 cm⁻¹ encontra-se deslocada para frequências mais altas no espectro dos complexos devido à destruição da rede de interações N-H...N muito fortes existentes no ligante livre e sua substituição por ligações de hidrogênio mais fracas;
- (b) as vibrações δCH, δNH e de anel em 1143, 1104 e 1072 cm⁻¹ são deslocadas para 1178, 1120 e 1095 cm⁻¹, respectivamente;
- (c) a absorção de baixa intensidade em 1000 cm⁻¹, atribuída provavelmente aos modos δCH e δNH, sofre um deslocamento para 990 cm⁻¹.

Objetivando estabelecer um critério espectroscópico mais detalhado para diagnosticar o modo de coordenação neutro bidentado do ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol utilizado nesse trabalho, a geometria do composto 1 também foi otimizada por cálculos mecânico-quânticos com a teoria de funcional densidade (DFT) [52-53] (mais detalhes na página 59). O espectro no IV teórico do

composto **1** foi calculado utilizando a metodologia DFT com a mesma função de base empregada na otimização da sua geometria. A geometria otimizada do composto **1** está ilustrada na Figura 36 (as moléculas de água de hidratação não foram consideradas no cálculo).

Figura 36 - Geometria otimizada do complexo **1** obtido através do procedimento DFT/B3LYP.



Fonte: o autor.

Tabela 6 - Principais frequências no IV (cm^{-1}) calculadas e experimentais do complexo $[\text{PdCl}_2(\text{LH}_2)] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**) e suas atribuições.

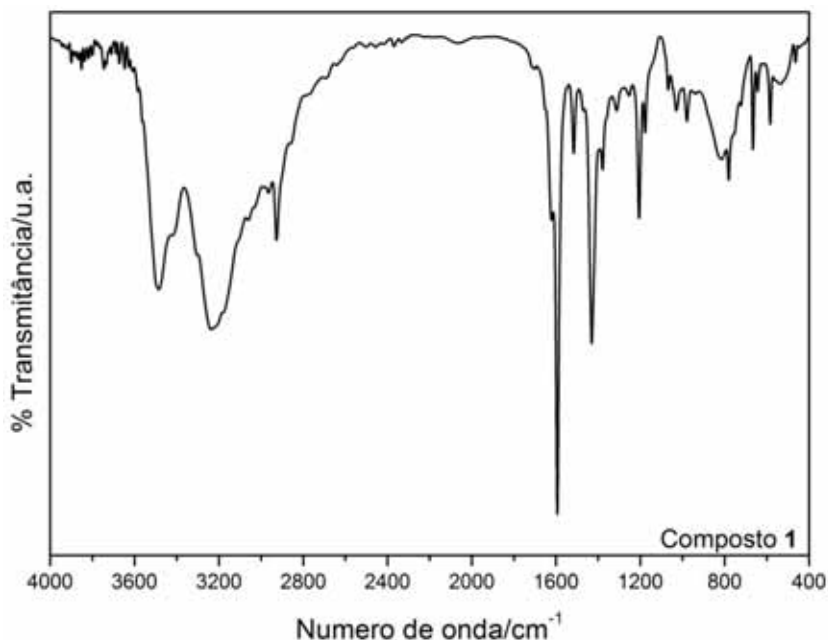
Frequência/ cm^{-1}		Atribuições
experimental	calculada	
3485 <i>F</i>	-	νOH
3237 <i>al</i>	3620	νNH
3177 <i>al</i>	3044	νCH_3
2927 <i>m</i>	3010	νCH_3
1650 <i>om</i>	-	δHOH
1594 <i>F</i>	1630	$\beta\text{NH} + \nu\text{C}=\text{C}$
1431 <i>F</i>	1428	δCH_3
1379 <i>m</i>	1399	$\delta\text{CH}_3 + \beta\text{NH}$
1254 <i>m</i>	1241	$\delta\text{CH}_3 + \beta\text{NH} + \nu_{\text{anel}}$
1206 <i>m</i>	1190	βNH
1177 <i>f</i>	1185	$\delta\text{CH}_3 + \beta\text{NH}$
781 <i>m</i>	534	γNH

ν =estiramento, δ =deformação angular, β = deformação no plano, γ = deformação fora do plano. *F* = forte, *m* = média, *f* = fraca, *om* = ombro, *al* = alargado.

Observando-se os dados apresentados na Tabela 6, nota-se que os valores das frequências calculadas e experimentais apresentam concordância entre si, com exceção dos modos vibracionais que são muito sensíveis aos efeitos de estado sólido, visto que os grupos NH realizam ligações de

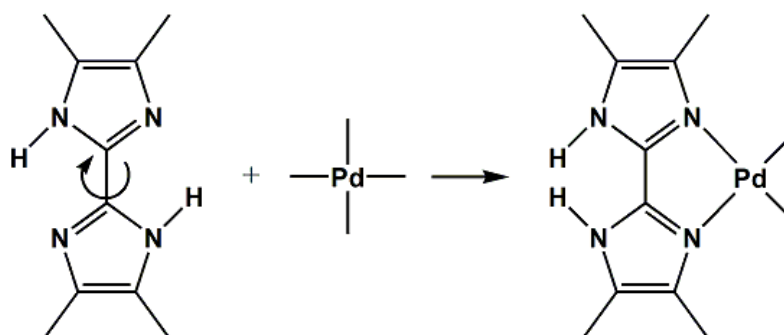
hidrogênio (por exemplo, os modos νNH e γNH). O espectro vibracional na região do infravermelho do composto **1** foi obtido utilizando-se pastilhas de KBr (Figura 37).

Figura 37 - Espectro vibracional na região de 4000-400 cm^{-1} no Infravermelho para **1**.



Fonte: o autor.

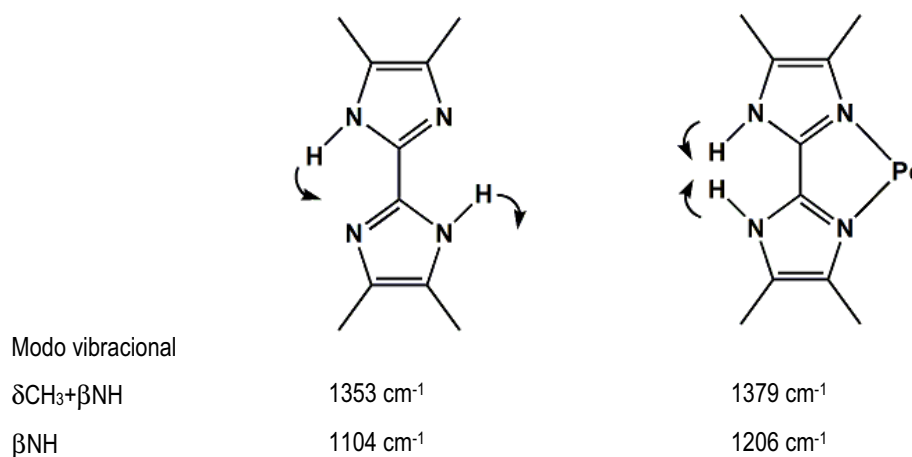
É bem estabelecido na literatura que os 2,2'-bis-imidazóis adotam uma conformação *anti*, conforme apresentado na Figura 30 (estrutura molecular do 2,2'-bis-imidazol, p. 42). A quelação frente ao centro metálico requer uma rotação da ligação C2-C2' que conecta os dois anéis imidazólicos e a adoção da conformação *syn* responsável pela orientação dos grupos NH para o lado externo (onde eles estabelecem com frequência ligações de hidrogênio com ânions e moléculas de solvente) [20].



A alteração da conformação *anti* para *syn* do 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol em função da quelação resulta em modificações importantes nos modos vibracionais dos grupos NH. Nesse caso, a

conformação *syn* obriga que os grupos NH fiquem mais próximos entre si, resultando em um aumento das interações de repulsão entre eles. Como consequência, é esperado que as frequências dos modos vibracionais dos grupos NH sejam diferentes das observadas no espectro do ligante livre.

Dentro dessa perspectiva, observa-se que as bandas com forte contribuição do modo vibracional de deformação no plano (β NH) em 1206 e 1379 cm^{-1} encontram-se em frequências significativamente maiores que aquelas observadas no espectro no IV do ligante (1104 cm^{-1} e 1353 cm^{-1} , respectivamente).



Essa tendência espectroscópica concorda com as observações de Gruia *et al.* para a coordenação quelante no modo neutro para o 2,2-bis-imidazol [71], e deverá ser utilizada doravante na discussão dos espectros no IV dos demais complexos.

Os espectros vibracionais na região do infravermelho dos compostos bis-imidazólicos **2** e **3** foram obtidos utilizando-se pastilhas de KBr (Figuras 38 e 39, respectivamente). As frequências no IV mais significativas dos compostos **2** e **3** encontram-se na Tabela 7.

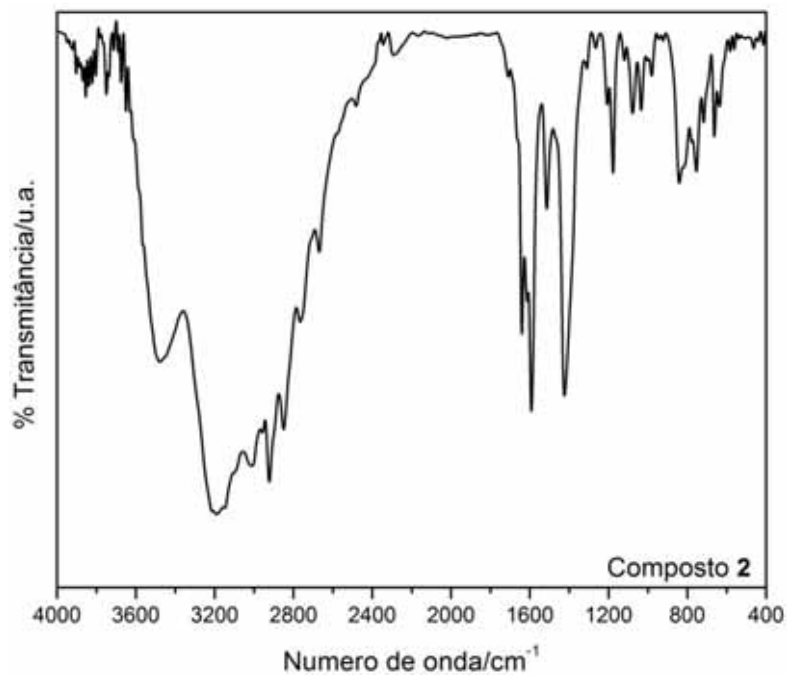
Tabela 7 - Principais frequências no IV (cm^{-1}) dos compostos **2** e **3** e suas atribuições [22, 60-63, 71]

2	3	Atribuições/ cm^{-1}
3482 <i>F</i>	3395 <i>m</i>	νOH
3214 <i>F</i>	3211 <i>m</i>	νNH
3192 <i>F</i>	3145 <i>m</i>	νNH
2923 <i>F</i>	2924 <i>F</i>	νCH_3
-	2160 <i>F</i> , 2114 <i>F</i>	$\nu_{\text{as}}\text{NCS}$
1640 <i>F</i>	1637 <i>F</i>	δHOH
1592 <i>F</i>	1597 <i>m</i>	$\beta\text{NH}+\nu\text{C}=\text{C}$
1514 <i>m</i>	1517 <i>m</i>	$\delta_{\text{as}}\text{CH}_3$
1424 <i>F</i>	1428 <i>m</i>	$\delta_{\text{as}}\text{CH}_3$
1380 <i>m</i>	1386 <i>m</i>	$\delta\text{CH}_3+\beta\text{NH}$
1266 <i>f</i>	1236 <i>f</i>	$\delta\text{CH}_3+\beta\text{NH}+\nu_{\text{anel}}$
1207 <i>f</i>	-	βNH
1177 <i>m</i>	1179 <i>m</i>	$\delta\text{CH}_3+\beta\text{NH}$
1035 <i>f</i>	1034 <i>f</i>	$\delta\text{CH}_3+\beta\text{NH}$
842 <i>m</i>	865 <i>f</i>	$\beta\text{CH}+\beta\text{NH}+\delta\text{NCN}$
754 <i>m</i>	763 <i>f</i>	γNH

ν_{as} =estiramento assimétrico, δ =deformação angular, β = deformação no plano, γ = deformação fora do plano. Intensidades: *F* = forte, *m* = média, *f* = fraca.

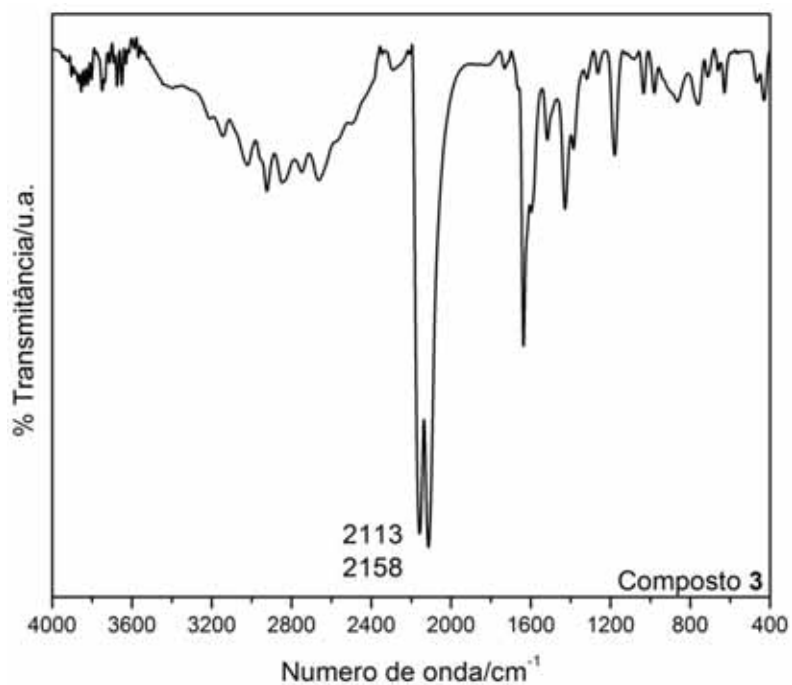
Os espectros no IV dos complexos **2** e **3** mostram dois conjuntos de bandas alargadas posicionadas em torno de 3490 cm^{-1} e $\sim 3210\text{ cm}^{-1}$, atribuídas aos modos νOH (água de hidratação) e νNH , respectivamente. A banda νNH está deslocada para números de onda maiores em relação àquela observada no ligante livre. No espectro no IV do complexo **3**, são observadas múltiplas absorções na região de $3500 - 2400\text{ cm}^{-1}$ são associadas aos modos νOH , νNH e νCH_3 . A banda em 1604 cm^{-1} observada no espectro no IV do ligante sofre um ligeiro deslocamento para regiões de frequências mais baixas após a complexação (1593 cm^{-1} , **1**; 1593 cm^{-1} , **2**; 1597 cm^{-1} , **3**).

Figura 38 - Espectro vibracional na região do Infravermelho do composto 2.



Fonte: o autor.

Figura 39 - Espectro vibracional na região do Infravermelho do composto 3.



Fonte: o autor.

A coordenação quelante no modo neutro é atribuída pelas seguintes evidências espectroscópicas:

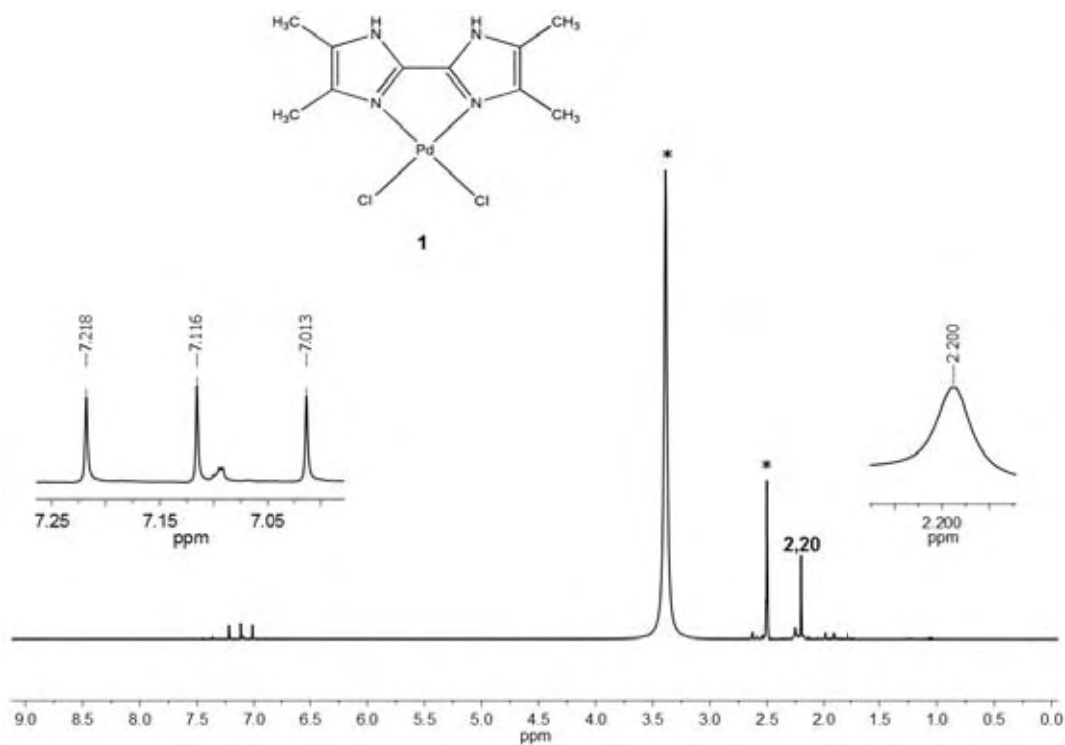
- i) deslocamento da banda $\delta\text{CH}_3+\beta\text{NH}$ em 1353 cm^{-1} (ligante livre) para 1379 cm^{-1} (**1**), 1380 cm^{-1} (**2**) e 1386 cm^{-1} (**3**) após a coordenação;
- ii) deslocamento da banda βNH de 1104 cm^{-1} (ligante livre) para 1207 cm^{-1} em **2**, após a coordenação.

As bandas em 2158 cm^{-1} e 2113 cm^{-1} observadas no espectro no IV do composto **3** foram atribuídas ao modo ν_{asSCN} , sendo consistente com os modos de coordenação *end-to-end* e S-terminal do grupo tiocianato, respectivamente [60-63].

4.4.2 Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN- ^1H e RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **1**, obtidos a 500 e 125 MHz, respectivamente, encontram-se nas Figuras 40 e 41, sendo obtidos utilizando-se DMSO- d_6 como solvente.

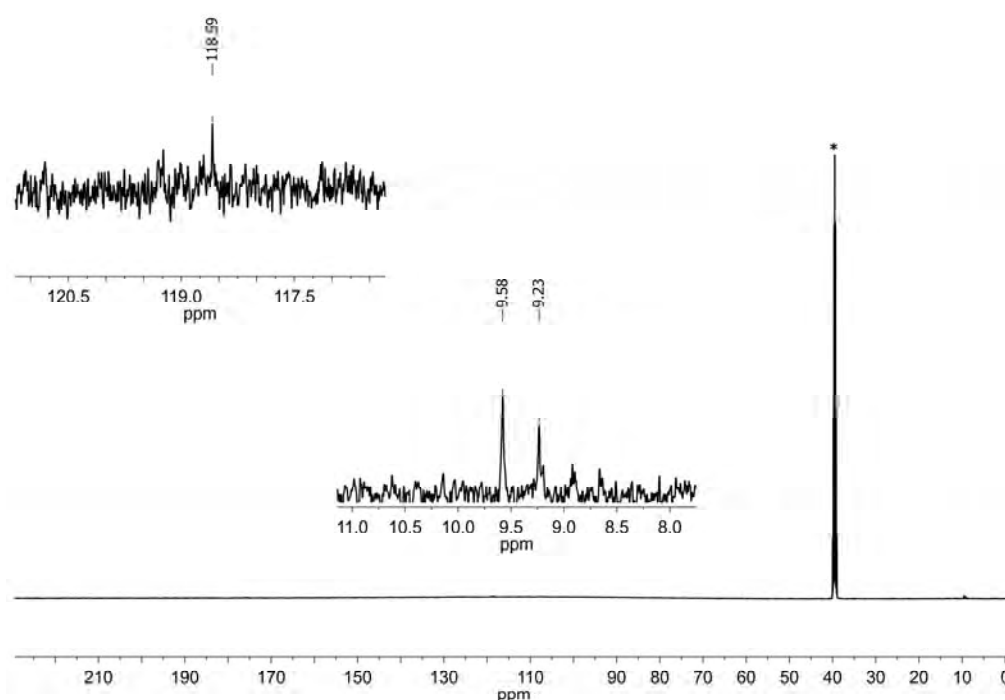
Figura 40 - Espectro de RMN- ^1H do composto **1** a 500 MHz, solvente DMSO- d_6 . Sinais destacados por * indicam H_2O ($\delta=3,4$) e solvente ($\delta=2,5$).



Fonte: o autor.

O espectro de RMN- ^1H do composto **1** (Figura 40) apresenta um conjunto formado por três picos simétricos em $\delta 7,01$, $\delta 7,12$ e $\delta 7,22$ ($J = 50$ Hz) típico de núcleo de hidrogênio ligado ao átomo de ^{14}N [72]. A presença de um único sinal em $\delta 2,20$, atribuído aos grupos $-\text{CH}_3$ presentes no ligante LH_2 sugere que o ligante LH_2 encontra-se dissociado em solução.

Figura 41 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **1** a 125MHz, solvente $\text{DMSO-}d_6$. Sinal destacado por * indica solvente ($\delta=39,5$).



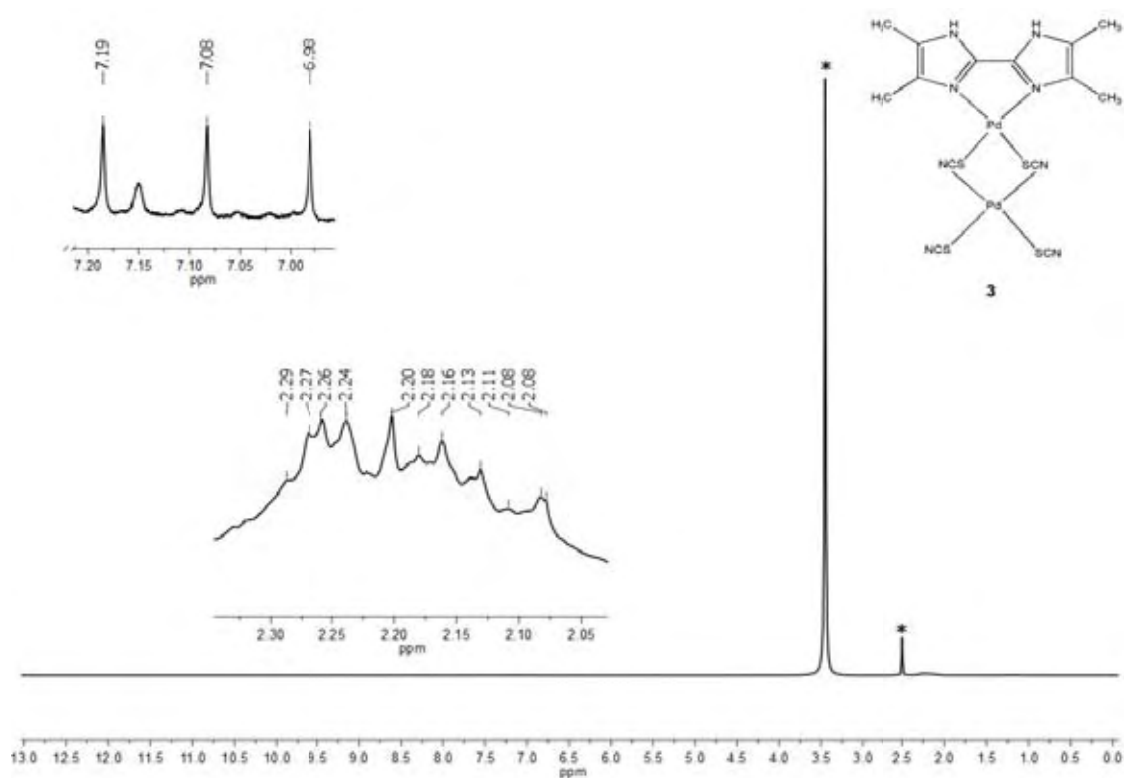
Fonte: o autor.

Observando-se o espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ desse mesmo complexo (Figura 41), nota-se um sinal em $\delta 118,6$ atribuído ao carbono quaternário ligado à metila no ligante LH_2 e outro sinal em $\delta 9,53$, associado aos grupos metílicos das posições 4/4' e 5/5' do ligante livre presente em solução. O sinal em $\delta 9,23$ pode indicar a presença de uma segunda espécie em solução.

Os espectros de RMN do complexo **2** não foram obtidos devido à sua baixa solubilidade nos solventes deuterados disponíveis.

Na Figura 42 é mostrado o espectro de RMN- ^1H do composto **3**, solubilizado em $\text{DMSO-}d_6$.

Figura 42 - Espectro de RMN-¹H do composto **3** a 500 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente. Sinais destacados por * indicam H₂O (δ=3,4) e solvente (δ=2,5).



Fonte: o autor.

Na figura acima se pode observar novamente o conjunto de três sinais em δ6,98, δ7,08 e δ7,19 ($J = 50$ Hz) característicos de núcleo de hidrogênio ligado ao átomo de ¹⁴N [71]. Nota-se ainda a presença de uma espécie minoritária pelo aparecimento de um sinal em δ7,15. Na região de δ2,35-2,05 encontra-se um número de sinais de grupos -CH₃ (dentre eles, o sinal do ligante livre em δ2,20), podendo indicar a formação de novas espécies em solução por processos de troca de ligantes por moléculas de solvente [32].

Outra possibilidade envolve a formação de isômeros de ligação de tiocianato-complexos em solução dependendo da natureza do solvente. Segundo Burmeister *et al.* [73], o solvente desempenha um papel relevante no modo de coordenação do íon tiocianato. Foi proposto em seu trabalho que a ligação Pd-SCN é favorecida por solventes com elevadas constantes dielétricas (DMF, DMSO, piridina, acetona, acetonitrila) enquanto que solventes com baixa constante dielétrica (hidrocarbonetos, CCl₄, clorofórmio, diclorometano) favorecem a ligação Pd-NCS. Suas observações concordavam com as conclusões de Klopman *et al.* [74], nas quais solventes com alta constante dielétrica tendem a intensificar interações de natureza covalente, enquanto que os solventes de baixa constante favorecem interações de natureza iônica.

No caso do complexo **3**, a estabilidade das pontes do tipo “Pd-NCS-Pd” em solução de DMSO deve ser reduzida em função da diferença do caráter covalente entre as interações Pd-N e Pd-S, o que possibilitaria a ocorrência da quebra dessas pontes e, conseqüentemente, a formação de novas espécies em solução.

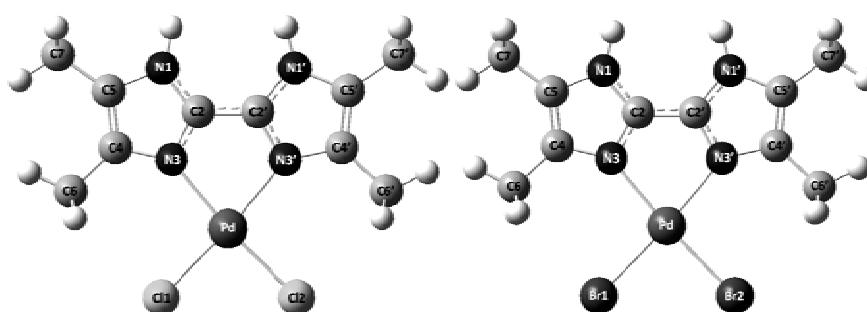
A baixa solubilidade dos compostos **1** e **3** em DMSO-*d*₆ comprometeu a resolução dos espectros apresentados.

4.4.3 Otimização das estruturas moleculares

Após inúmeras tentativas, nenhum monocristal adequado para estudos cristalográficos foi obtido. Sendo assim, as estruturas dos compostos **1**, **2** e **3** foram otimizadas utilizando-se cálculos mecânico-quânticos ab initio com a teoria de densidade funcional (DFT) (método B3LYP) [51-52]. A partir das estruturas otimizadas, os espectros vibracionais foram calculados utilizando a metodologia DFT com a mesma função de base empregada na otimização da geometria. As estruturas moleculares constituíram-se como mínimos locais, o que pôde ser caracterizado pela ausência de frequências vibracionais negativas nos espectros calculados.

As estruturas moleculares calculadas dos compostos **1** e **2** (Figura 43) foram baseadas nos resultados analíticos e espectroscópicos obtidos bem como em estudos cristalográficos realizados em sistema análogos de complexos mononucleares quadrado-planares contendo 2,2'-bis-imidazol [75-76].

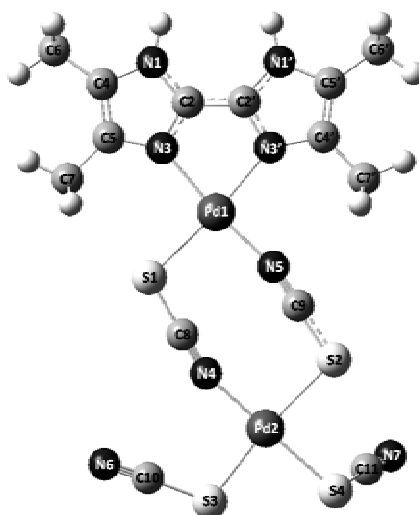
Figura 43 – Otimização estrutural dos complexos **1** e **2** obtido através do procedimento DFT/B3LYP.



Fonte: o autor.

Já a otimização da geometria do composto **3** foi sugerida em função dos nossos resultados provenientes das técnicas de caracterização.

Figura 44 – Otimização estrutural do complexo **3** obtido através do procedimento DFT/B3LYP.



Fonte: o autor.

Uma seleção de comprimentos de ângulos de ligação teóricos é mostrada na Tabela 8.

Tabela 8 - Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação calculados para os complexos **1**, **2** e **3**.

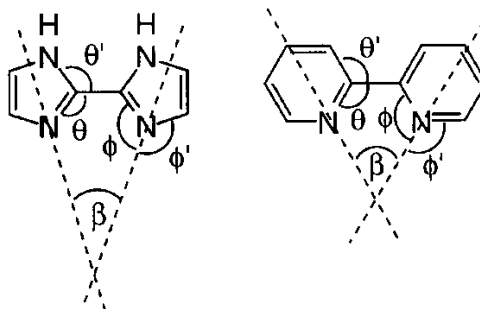
Comprimentos de ligação / Å							
1		2		3			
Pd-N3	2,17017	Pd-N1	2,19104	Pd1-N3	2,12252	Pd2-N4	2,06547
Pd-N3'	2,15011	Pd-N2	2,19103	Pd1-N3'	2,14147	Pd2-S2	2,51946
Pd-Cl1	2,33394	Pd-Br1	2,44250	Pd1-S1	2,37835	Pd2-S3	2,38563
Pd-Cl2	2,32791	Pd-Br2	2,44250	Pd1-N5	2,00462	Pd2-S4	2,38154
Ângulos de ligação / °							
1		2		3			
N3-Pd-Cl1	96,998	N3-Pd-Br1	96,686	N3-Pd1-S1	94,448	N4-Pd2-S2	90,780
Cl1-Pd-N3'	176,011	Br1-Pd-N3'	175,076	S1-Pd1-N3'	173,749	N4-Pd2-S3	96,617
N3'-Pd-Cl2	95,396	N3'-Pd-Br2	96,684	N3'-Pd1-N5	94,332	N4-Pd2-S4	178,273
Cl2-Pd-N3	174,410	Br2-Pd-N3	175,074	N5-Pd1-N3	173,694	S2-Pd2-S3	172,509
Cl1-Pd-Cl2	88,592	Br1-Pd-Br2	88,240	S1-Pd1-N5	91,857	S2-Pd2-S4	87,839
N3-Pd-N3'	79,014	N3-Pd-N3'	78,391	N3-Pd1-N3'	79,363	S3-Pd2-S4	84,743

De acordo com os nossos cálculos, a estrutura molecular dos compostos **1** e **2** consiste de um átomo de Pd ao qual o 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol está ligado no modo quelante pelos átomos N3 e N3', formando um metalociclo de cinco membros. A esfera de coordenação ao redor do centro metálico é completada por dois íons cloreto (**1**) ou íons brometo (**2**). Os ângulos de ligação das estruturas calculadas dos compostos **1** e **2** apresentaram uma concordância satisfatória com relação a complexos similares do tipo $[MX_2L]$ (L = 2,2'-bis-imidazol) [75-76]. As distância de ligação Pd-X (X = N, S, Cl, Br) calculadas são ligeiramente mais longas que aquelas observadas em compostos similares cuja estrutura molecular foi elucidada por difração de raios x de monocristal. Tal fato já é esperado uma vez que o método utilizado na otimização dessas estruturas (DFT) é conhecido por superestimar os comprimentos de ligação em torno de 2% [77-78].

Tendo como base a otimização das geometrias dos complexos, algumas considerações podem ser feitas para um melhor entendimento do(s) fator(es) responsável(is) pela descoordenação do ligante LH_2 em solução de DMSO. O fator estrutural deve ter um papel importante na estabilidade desses complexos em solução. Essa ideia pode ser mais bem compreendida se for comparado alguns parâmetros estruturais do ligante LH_2 coordenado (Figura 45) no modo quelante (nesse caso, foi escolhido o complexo **1**) com os de outros ligantes diimínicos como, por exemplo, a 2,2'-bipiridina (bipy).

Na 2,2'-bipiridina (bipy), as direções dos pares eletrônicos se encontram a uma distância de 2,8 Å (a partir dos átomos de nitrogênio), a qual não é muito maior que os comprimentos de ligação típicos de Pd-N (~2,10 Å). Um anel quelato pode se formar com uma distorção mínima: os ângulos C-C-N da junção do anel permanecem próximos de 120° ($\theta \sim 116^\circ$; $\theta' \sim 124^\circ$) e o metal situa-se apenas a 3-4° fora da direção do par de elétrons ($\phi \sim 116^\circ$; $\phi' \sim 124^\circ$), enquanto que o pequeno ângulo de quelação de ~75° ("bite angle", β) é facilmente adaptado em ambientes quadrado-planares e octaédricos [79-80]:

Figura 45 - "bite angle" do 2,2'-bis-imidazol e 2,2'-bipiridina, respectivamente.



Fonte: [80].

No caso do 2,2'-bis-imidazol, as direções dos pares de elétrons convergem a uma distância muito maior (4,9 Å), logo distorções intensas são necessárias para fechar o anel. Na estrutura otimizada do composto **1** os ângulos intra-anéis θ entre as ligações C2-C2' foram reduzidos de 123 ° para 119 ° para aproximar os átomos de N piridínicos. A distância de ligação C2-C2' sofreu um encurtamento de 0,01 Å. Além disso, o vetor M-N desvia-se de ~9 ° da direção do par de elétrons ($\phi \sim 111$ °; $\phi' \sim 141$ °). Dessa forma, a dissociação do ligante LH₂ em solução pode ser atribuída à existência dessas tensões angulares originadas da formação do anel quelato, o que torna essa classe de compostos mais susceptíveis a reações onde há descoordenação do ligante.

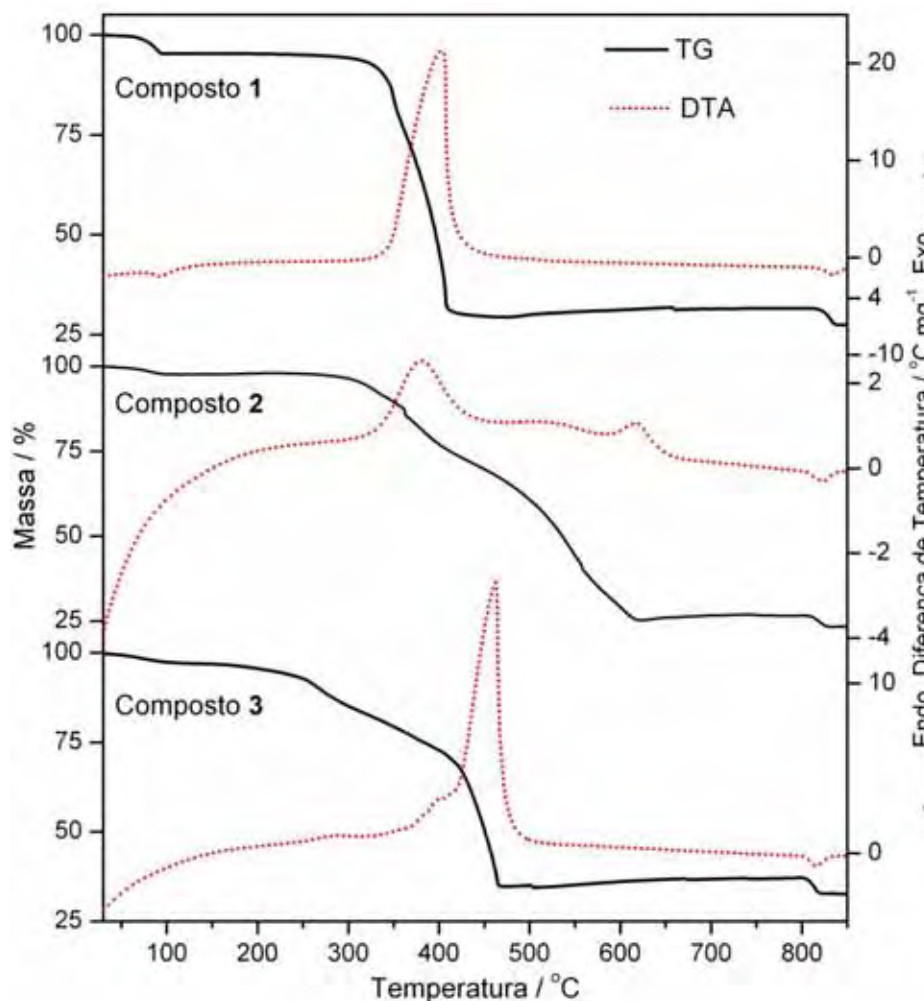
4.4.4 Curvas TG-DTA

As perdas de massa e intervalos de temperaturas observados nas curvas TG/DTA dos compostos [PdCl₂(LH₂)]·H₂O (**1**), [PdBr₂(LH₂)]·0,5H₂O (**2**) e [Pd(μ -1,3-SCN)₂(SCN)₂(LH₂)]·H₂O (**3**) estão apresentadas na Tabela 9. A Figura 46 representa as curvas TG e DTA dos complexos **1**, **2**, e **3** sob atmosfera dinâmica de ar sintético (100 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 20 °C min⁻¹.

Tabela 9 - Dados de TG e DTA para os compostos **1**, **2** e **3**.

Complexos	Etapa	$\Delta T / ^\circ\text{C}$	$\Delta m / \%$	Pico DTA/ °C	
				Endo	Exo
1	1	57-95	-4,70	94	-
	2	240-458	-65,80	-	403
	3	458-814	+2,07	-	-
	4	814-843	-4,11	834	-
	Resíduo		27,46	-	-
2	1	51-101	-2,35	-	-
	2	264-622	-72,41	-	381, 518, 617
	3	622-802	+1,40	-	-
	4	802-833	-3,34	824	-
	Resíduo		23,30	-	-
3	1	43-130	-3,00	-	-
	2	130-474	-62,27	-	285, 398, 461
	3	474-798	+2,42	-	-
	4	798-837	-4,55	815	-
	Resíduo		32,60	-	-

Figura 46 - Curvas TG-DTA para os compostos $[\text{PdCl}_2(\text{LH}_2)] \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ (1), $[\text{PdBr}_2(\text{LH}_2)] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (2) e $[\text{Pd}_2(\mu\text{-}1,3\text{-SCN})_2(\text{SCN})_2(\text{LH}_2)] \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ (3).



Fonte: o autor.

A curva TG indicou que **1** é termicamente estável até 57 °C. Em seguida, o processo de desidratação ocorre entre 57-95°C, ($\Delta m_{\text{obt}} = -4,70\%$; $\Delta m_{\text{cal}} = -4,67\%$), acompanhado por um pico endotérmico em 94 °C. A forma desidratada permaneceu termicamente estável até 240 °C, e posteriormente sofreu uma perda de massa abrupta de 65,80% até 458 °C, atribuída à oxidação da matéria orgânica, conduzindo à formação de um resíduo de Pd⁰ e PdO. Um ganho progressivo de massa de 2,07% até 814 °C é atribuído à formação de PdO que posteriormente é reduzido a Pd⁰ no intervalo de 814-845 °C (Calc, 27,60%, Obtido 27,46%).

O complexo **2** sofre processo de desidratação entre 51-101 °C ($\Delta m_{\text{obt}} = -2,35\%$; $\Delta m_{\text{cal}} = -1,94\%$). Sua forma anidra permaneceu termicamente estável até 264 °C. Um aumento posterior da temperatura para 622 °C resultou em perdas de massas sobrepostas atribuídas à oxidação do ligante

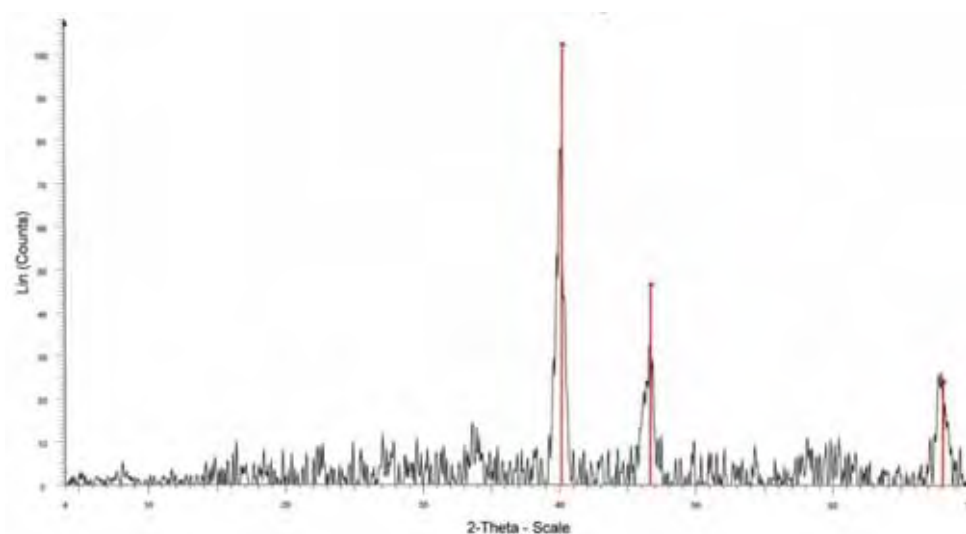
orgânico, fornecendo uma mistura de Pd e PdO (03-065-2867 e 01-075-0200) [81]. Esses eventos são acompanhados por picos exotérmicos em 381, 518 e 617 °C na curva DTA.

A curva TG mostrou que o processo de desidratação em **3** ocorreu no intervalo de 43-130 °C ($\Delta m_{\text{obt}} = -3,00\%$; $\Delta m_{\text{cal}} = -2,75\%$). Em seguida, perdas de massas consecutivas tiveram lugar no intervalo entre 130-474 °C, acompanhadas por sinais exotérmicos em 285, 398 e 461 °C, e associadas com a oxidação do ligante orgânico, dando origem a uma mistura de Pd⁰ e PdO. Um ganho progressivo de massa de 2,42% até 798 °C é atribuído à formação de PdO adicional que posteriormente é decomposto em Pd⁰ (Calc, 32,57%; Obt, 32,60%) no intervalo de 798-837 °C [81].

4.4.5 Difratoograma de raios x do resíduo de termodecomposição para 1

O difratograma de raios x pelo método do pó para o resíduo de termodecomposição do composto **1** foi realizado e encontra-se na Figura 47.

Figura 47 - Difratoograma do resíduo de termodecomposição de **1**.



Fonte: o autor.

O difratograma de raios x (Fig. 47) obtido do resíduo da termodecomposição do composto [PdCl₂(LH₂)] (**1**) pelo método do pó apresentou reflexões 2 θ (Int.%) em 40,09 (100%), 46,62 (41,8%) e 68,07 (33,6%). Estes valores estão em concordância com as reflexões 2 θ (Int.%) em 40,11 (100%), 46,65 (44,9%) e 68,11 (22,8%), tabeladas para o paládio metálico (Pd⁰) (ficha nº 03-065-2867) [81], sendo que apenas uma fase cristalina é detectada.

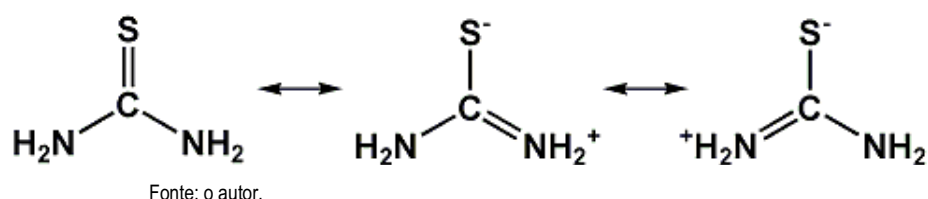
Os difratogramas de raios x dos resíduos da termodecomposição dos demais complexos não serão ilustrados, pois todos indicam as reflexões correspondentes ao Paládio(0).

4.5 Compostos $[\text{Pd}(\text{S})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (S = tiouréias)

4.5.1 Considerações espectroscópicas sobre as tiouréias

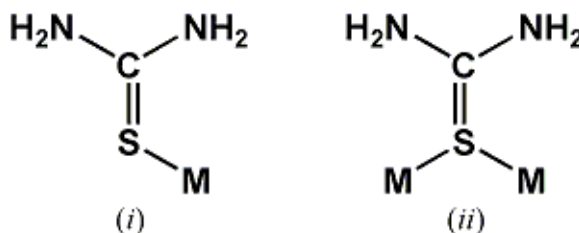
A tiouréia (também conhecida como tiocarbamida ou sulfouréia) é a diamida do ácido tiocarbônico que se assemelha à uréia, mas contém enxofre ao invés de oxigênio. O prefixo químico “tio” indica a substituição de um átomo de oxigênio de uma função por um de enxofre. O momento de dipolo da tiouréia indica que sua estrutura seja um híbrido de ressonância com 20-30% de contribuição de estruturas altamente polares $^+\text{H}_2\text{N}(\text{CS}^-)\text{NH}_2$ e $\text{H}_2\text{N}(\text{CS}^-)\text{NH}_2^+$ [82] (Fig. 48).

Figura 48 - Estruturas de ressonância da tiouréia.



Como ligantes, a tiouréia e seus análogos *N*-alquil/arilsubstituídos são muito versáteis, pois apresentam vários sítios de coordenação: o átomo de enxofre do grupo tionila (C=S) e o(s) átomo(s) de nitrogênio dos grupos NH_2 , NHR ou NRR' (R, R' = ramificações alifáticas ou aromáticas). As tiouréias são conhecidas por combinarem as propriedades π -doadoras dos tiolatos (R-S^-) e σ -doadoras/ π -aceitadoras dos tioéteres (R_2S) [83]. Quanto aos modos de coordenação, as tiouréias são capazes de se comportarem como: (i) *ligantes terminais*: a coordenação ocorre via átomo de enxofre; (ii) *ligantes em ponte*: ocorre quando o átomo de enxofre atua como ponte entre dois centros metálicos (Figura 49):

Figura 49 - Modos de coordenação mais comuns das tiouréias: (i) terminal, (ii) ponte.



Fonte: o autor.

Na maioria dos compostos as tiouréias coordenam-se pelo átomo de enxofre. No entanto, a ligação via átomo de nitrogênio da tiouréia só foi evidenciada até o momento por estudos espectroscópicos [84].

A espectroscopia no IV é considerada uma das técnicas mais importantes na investigação estrutural de complexos contendo tioamidas. Um número significativo de estudos sobre a atribuição dos modos vibracionais e tioamidas e/ou de seus derivados metálicos tem sido feito, gerando uma vasta literatura sobre o tema. Compostos orgânicos portadores do grupo tioamida (C(S)NHR) dão origem a quatro bandas características no espectro no IV, conhecidas como “bandas tioamidas” [85]. Um exame minucioso do espectro no IV desses compostos indicou que, em geral, a banda tioamida I surge em aproximadamente 1500 cm^{-1} e possui contribuições dos modos vibracionais $\nu\text{C}=\text{N}$ e δNH . A banda tioamida II aparece na região de $1300\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ e apresenta importantes contribuições dos modos vibracionais $\nu\text{C}=\text{N} + \delta\text{NH} + \delta\text{CH}$. Na região de 1000 cm^{-1} é esperado o aparecimento da banda tioamida III com significativa contribuição dos modos vibracionais $\nu\text{C}=\text{N} + \nu\text{C}=\text{S}$. A banda tioamida IV, com forte contribuição do modo $\nu\text{C}=\text{S}$, é encontrada no intervalo espectral de $850\text{-}700\text{ cm}^{-1}$.

No caso das tiouréias, se a coordenação ocorrer via átomo de enxofre, as contribuições das estruturas polares $^+\text{H}_2\text{N}(\text{CS}^-)\text{NH}_2$ e $\text{H}_2\text{N}(\text{CS}^-)\text{NH}_2^+$ aumentam. Isto provoca um enfraquecimento da ligação CS, e conseqüentemente há um decréscimo na frequência de estiramento νCS , e um aumento na frequência de estiramento νCN . Logo, as bandas no IV que merecem atenção especial são aquelas observadas no intervalo de $1580\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$, atribuídas ao modo νCN . Já as bandas com forte contribuição do modo νCS são menos intensas e localizam-se em frequências mais baixas que as absorções associadas à carbonilas ($\nu\text{C}=\text{O}$), já que o grupo C=S é menos polar do que o C=O e a ligação é consideravelmente mais fraca [59]. Logo, as bandas associadas aos estiramentos do grupo tionila são mais susceptíveis a efeitos de acoplamento. As bandas atribuídas ao modo νCS das

tiouréias estão localizadas na região espectral de 650-780 cm^{-1} [86-93]. A Tabela 10 contempla as frequências das bandas νCN e νCS das tiouréias utilizadas nesse trabalho.

Tabela 10 - Frequências das bandas νCN e νCS (cm^{-1}) da tiouréia (tu), *N*-metiltiouréia (mtu), *N*-feniltiouréia (ftu), *N,N'*-dimetiltiouréia (dmtu), *N,N'*-difeniltiouréia (dftu)

Ligantes	νCN	νCS	Referência
tiouréia	1475	730	[88]
<i>N</i> -metiltiouréia	1556, 1489	776, 491	[89]
<i>N</i> -feniltiouréia	1463	811	[90]
<i>N,N'</i> -dimetiltiouréia	1560	725, 550	[91]
<i>N,N'</i> -difeniltiouréia	1326, 1312	908	[92]

4.5.2 Análise elementar

A análise elementar para C, H e N dos compostos **4** - **8** apresenta concordância com a estequiometria proposta, com moléculas de hidratação.

Tabela 11 - Resultados de análise elementar para os compostos **4** - **8**.

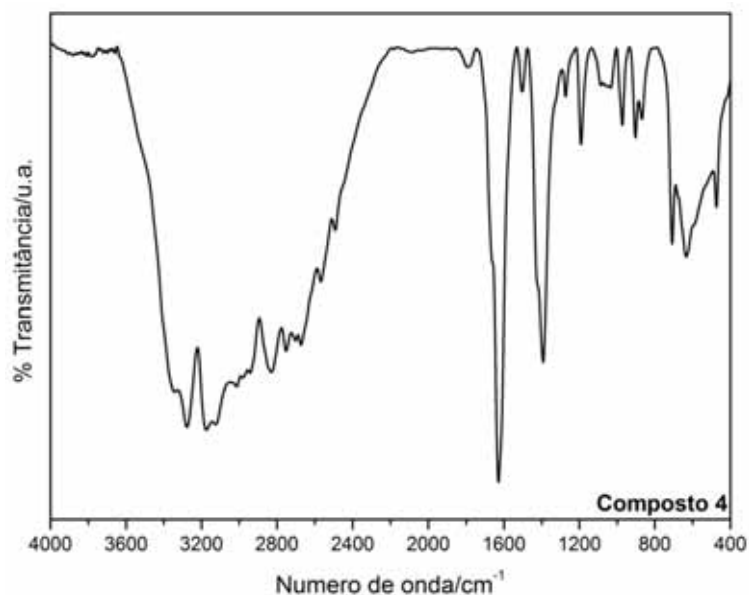
Compostos	%C		%H		%N	
	Obt.	Calc.	Obt.	Calc.	Obt.	Calc.
[Pd(tu) ₂ (LH ₂)]Cl ₂ ·3H ₂ O (4)	23,2	25,1	4,4	4,9	19,7	19,5
[Pd(metu) ₂ (LH ₂)]Cl ₂ ·4,5H ₂ O (5)	26,3	26,7	5,0	5,6	18,2	17,8
[Pd(ftu) ₂ (LH ₂)]Cl ₂ ·5H ₂ O (6)	37,8	37,6	5,3	4,5	14,7	14,2
[Pd(dmtu) ₂ (LH ₂)]Cl ₂ ·5H ₂ O (7)	28,6	28,9	5,0	6,1	17,0	16,8
[Pd(dftu) ₂ (LH ₂)]Cl ₂ ·3H ₂ O (8)	53,1	53,4	4,8	5,9	9,8	10,1

A presença de moléculas de água de hidratação na composição dos complexos **4** - **8** deve-se a capacidade dos grupos N-H, tanto do ligante LH₂ quanto das tiouréias, atuarem como grupos doadores de ligação de hidrogênio. Tal comportamento já foi verificado em um número significativo de estruturas moleculares e cristalinas resolvidas pela técnica de difração de raios x de monocristal envolvendo complexos contendo 2,2'-bis-imidazóis coordenados de modo neutro quelante [20,22].

4.5.3 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho

O espectro no infravermelho do composto **4** está representado na Figura 50. As frequências no IV mais significativas do composto **4** encontram-se na Tabela 12:

Figura 50 - Espectro vibracional na região de 4000-400 cm^{-1} no infravermelho para **4**.



Fonte: o autor.

Tabela 12 - Principais frequências no IV (cm^{-1}) do composto **4** e suas atribuições [71, 85, 88].

tu	4	Atribuições/ cm^{-1}
3379 <i>F</i>	3341 <i>al</i>	νOH , νNH
3258 <i>F</i>	3276 <i>al</i>	$\nu_{\text{as}}\text{NH}$, $\nu_{\text{s}}\text{NH}$
3177 <i>F</i>	3174 <i>al</i>	νNH
3156 <i>F</i>	3125 <i>al</i>	νNH
-	1660 <i>om</i>	δHOH
1616 <i>F</i>	1629 <i>F</i>	δNH_2 tesoura (<i>tu</i>)
1466 <i>F</i>	1504 <i>m</i>	νCN
730 <i>F</i>	709 <i>m</i>	νCS
631 <i>m</i>	635 <i>m</i>	γNH

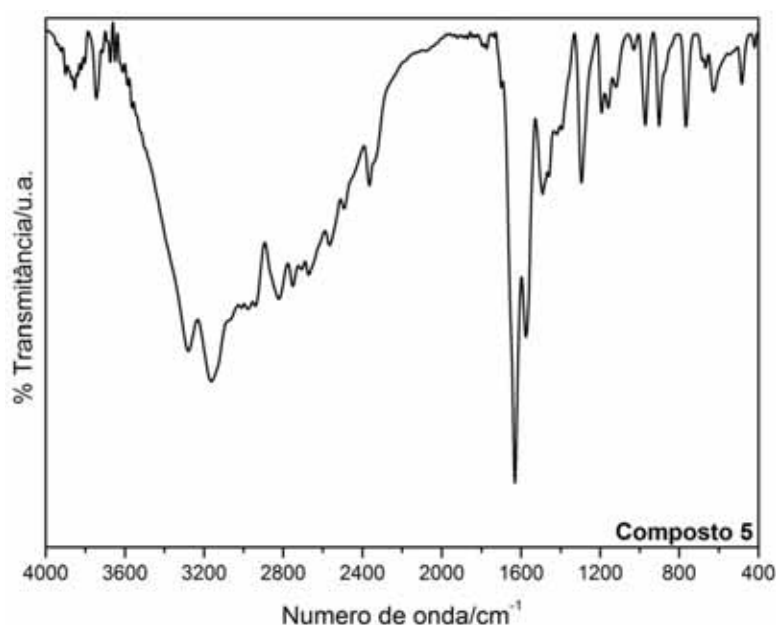
ν_{as} =estiramento assimétrico, ν_{s} = estiramento simétrico, δ =deformação angular, γ = deformação fora do plano, Intensidades: *F* = forte, *m* = média, *om* = ombro, *al* = alargado.

O composto **4** apresenta um conjunto de bandas de absorção de 3341 a 2942 cm^{-1} de intensidade forte e perfil alargado, cujas atribuições referem-se a estiramentos de grupos O-H e N-H envolvidos em ligações de hidrogênio, além das bandas νCH_3 provenientes do ligante LH_2 . Essas absorções indicam a existência do ligante LH_2 neutro e o ligante tu na esfera de coordenação do íon Pd(II), além da presença de moléculas de hidratação, conforme observado nos dados de microanálise. O modo de coordenação quelante neutro do ligante LH_2 no complexo **4** foi detectado pelas suas bandas típicas em 1392 cm^{-1} ($\delta\text{CH}_3+\beta\text{NH}$) e em 1192 cm^{-1} (βNH).

Outra banda de interesse encontra-se em 1504 cm^{-1} , referente ao estiramento νCN do ligante tu coordenado. Segundo Fucks *et al*, [89], a frequência da banda νCN é de 1475 cm^{-1} . O deslocamento da banda νCN para números de onda maiores indica o fortalecimento dessa ligação quando a tiouréia se coordena ao íon Pd(II). A coordenação da tiouréia via átomo de enxofre é comprovada pelo deslocamento da banda associada ao estiramento νCS para número de onda menor (730 cm^{-1} , tiouréia livre; 709 cm^{-1} , **4**).

O espectro no IV do composto **5** (Figura 51) apresenta um conjunto de bandas de absorção de 3354 a 2978 cm^{-1} de intensidade forte e perfil alargado, cujas atribuições referem-se a estiramentos de grupos O-H e N-H (νOH , νNH , νNH_2) envolvidos em ligações de hidrogênio, além dos modos νCH_3 provenientes do ligante LH_2 , à exemplo do composto **4**. A Tabela 13 mostra as principais frequências no IV encontradas no espectro do complexo **5**:

Figura 51 - Espectro vibracional na região de 4000-400 cm^{-1} no infravermelho para **5**.



Fonte: o autor.

Tabela 13 - Principais frequências no IV (cm^{-1}) do composto **5** e suas atribuições [71, 86, 90].

metu	5	Atribuições/ cm^{-1}
3328 <i>F</i>	3354 <i>al</i>	$\nu_{\text{as}}\text{NH}_2$, $\nu_{\text{s}}\text{NH}_2$
3253 <i>F</i>	3279 <i>al</i>	$\nu_{\text{as}}\text{NH}_2$, $\nu_{\text{s}}\text{NH}_2$
2998 <i>f</i>	3065-3012 <i>al</i>	νCH_3
2954 <i>f</i>	2978 <i>al</i>	νCH_3
-	1650 <i>om</i>	δHOH
1627 <i>F</i>	1631 <i>F</i>	δNH_2 <i>tesoura</i>
1556 <i>F</i>	1576 <i>m</i>	νCN
1489 <i>F</i>	1491 <i>m</i>	δNH , νCN , δCH_3
1454 <i>F</i>	1458 <i>m</i>	δCH_3
974 <i>m</i>	973 <i>m</i>	$\nu\text{CH}_3\text{-N}$, δNH_2 , δCH_3
776 <i>F</i>	767 <i>m</i>	νCS
636 <i>m</i>	627 <i>f</i>	γCS
491 <i>m</i>	485 <i>f</i>	$\nu\text{CS}+\delta\text{CNC}+\delta\text{NCN}$

ν_{as} =estiramento assimétrico, ν_{s} = estiramento simétrico, δ =deformação angular, γ = deformação fora do plano, Intensidades: *F* = forte, *m* = média, *f* = fraca, *om* = ombro, *al* = alargado.

Esses resultados indicam a existência do ligante LH_2 coordenado no modo neutro e o ligante metu na esfera de coordenação do íon Pd(II) , além da presença de moléculas de água de hidratação, conforme observado nos dados de microanálise. A presença do ligante LH_2 coordenado no modo quelante neutro foi diagnosticada pela presença das suas bandas no IV características em 1393 cm^{-1} ($\delta\text{CH}_3+\beta\text{NH}$) e em 1194 cm^{-1} (βNH).

As bandas atribuídas aos modos δNH_2 , $\nu\text{C-NHMe}$ e $\nu\text{C-NH}_2$ encontram-se em 1631, 1576 e 1491 cm^{-1} , respectivamente, no espectro do composto **5**. De acordo com Mido *et al.*, [90], os valores para a *N*-metiltiouréia livre são 1627 cm^{-1} (δNH_2), 1556 cm^{-1} ($\nu\text{C-NHMe}$) e 1489 cm^{-1} ($\nu\text{C-NH}_2$). O deslocamento das bandas referentes ao estiramento $\nu\text{CN-R}$ para números de onda maiores indica o fortalecimento dessas ligações. A coordenação da *N*-metiltiouréia via átomo de enxofre ao íon Pd(II) é comprovada pelo deslocamento das bandas com forte contribuição do modo νCS para número de onda menor (*N*-metiltiouréia livre, 776 e 491 cm^{-1} ; **5**, 767 e 482 cm^{-1}).

O espectro no IV do composto **6** (Figura 52) mostra um conjunto de bandas de absorção de 3399 a 2498 cm^{-1} de intensidade forte e perfil alargado, cujas atribuições referem-se a estiramentos de grupos OH, NH e νCH , a exemplo dos compostos **4** e **5**. Essas absorções indicam a existência do ligante LH_2 neutro e o ligante ftu na esfera de coordenação do íon Pd(II) , além da presença de

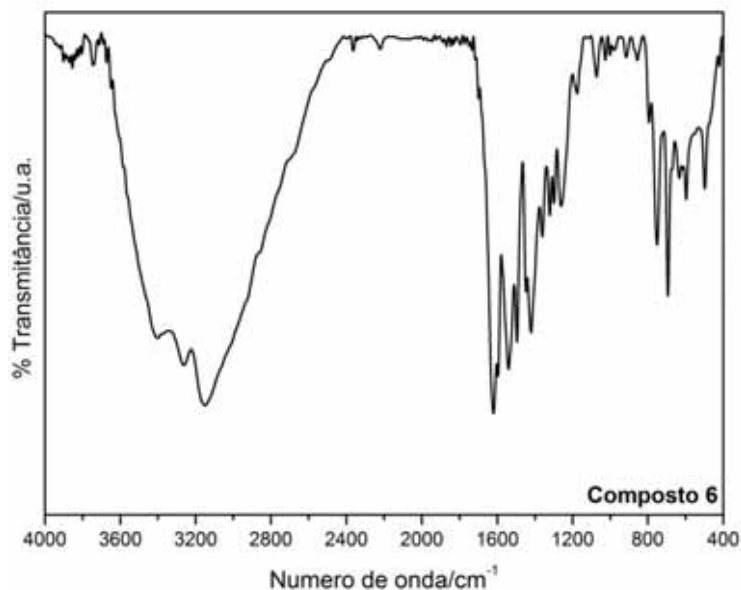
moléculas de hidratação, conforme observado nos dados de microanálise. A Tabela 14 contempla as principais frequências no IV encontradas no espectro do composto **6**.

Tabela 14 - Principais frequências no IV (cm^{-1}) do composto **6** e suas atribuições [71, 86, 91, 93].

ftu	6	Atribuições/ cm^{-1}
	3399 <i>al</i>	νOH
3421 <i>F</i>	3373 <i>al</i>	νNH
-	3150 <i>al</i>	$\nu\text{NH}+\nu\text{CH}+\nu\text{CH}_3$
3090	2951-2498 <i>al</i>	νCH
-	1650 <i>om</i>	δHOH
1617	1620 <i>F</i>	$\nu_{\text{anel}} + \delta\text{NH}_2 + \delta\text{NH}$
1594	1596 <i>F</i>	$\nu_{\text{anel}} + \delta\text{NH}_2$
1533	1541 <i>F</i>	$\nu_{\text{anel}} + \delta\text{NH}_2$
1487	1495 <i>F</i>	$\nu_{\text{anel}} + \delta\text{NH}$
1463	1448 <i>F</i>	νNCN
-	1420 <i>F</i>	$\delta_{\text{as}}\text{CH}_3$ (LH_2)
-	1402 <i>om</i>	$\delta\text{CH}_3 + \beta\text{NH}$ (LH_2)
1318	1322 <i>m</i>	ν_{anel}
1297	1299 <i>m</i>	$\rho\text{NH}_2 + \rho\text{NH}$
-	1177 <i>f</i>	βNH (LH_2)
811	751 <i>m</i>	νCS
639	633 <i>m</i>	ν_{anel}
605	597 <i>m</i>	$\nu_{\text{anel}} + \nu\text{CS} + \gamma\text{NH}$

ν_{as} =estiramento assimétrico, ν_{s} = estiramento simétrico, δ =deformação angular, β = deformação no plano, γ = deformação fora do plano, ρ = rocking, *F* = forte, *m* = média, *f* = fraca, *om* = ombro, *al* = alargado.

Figura 52 - Espectro vibracional na região de 4000-400 cm^{-1} no infravermelho para **6**.



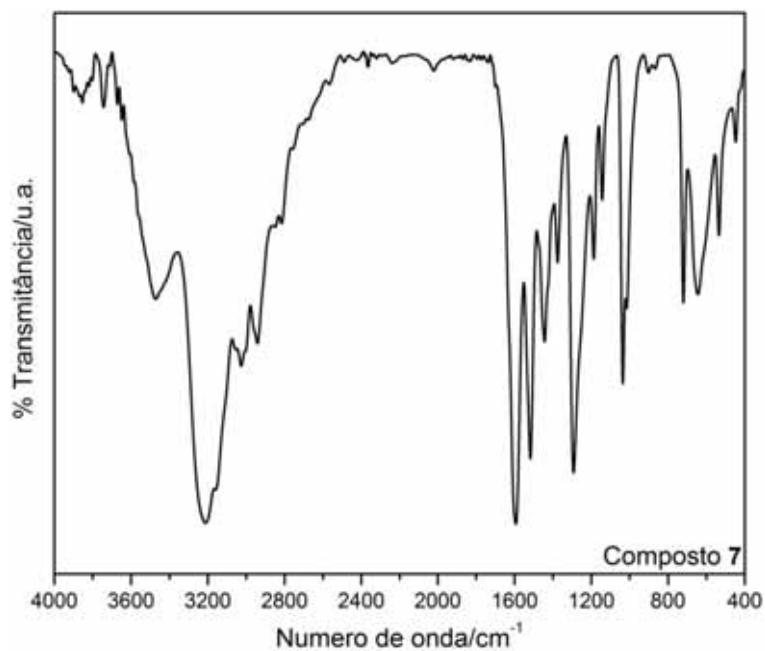
Fonte: o autor.

Na região de 1700-1000 cm^{-1} , é observado um número significativamente maior de bandas com relação aos espectros dos complexos **4** e **5** devido a presença do grupo fenila ligado à tiouréia, dificultando a atribuição. As bandas observadas em 1402 cm^{-1} ($\delta\text{CH}_3 + \beta\text{NH}$) e 1175 cm^{-1} (βNH) são indicativas da coordenação quelante neutra do ligante LH_2 .

A coordenação do ligante *N*-feniltiouréia via átomo de enxofre ao íon Pd(II) é evidenciada pelo deslocamento das bandas νNCN e νCS de 1463 e 811 cm^{-1} (*N*-feniltiouréia) para 1493 e 758 cm^{-1} [92].

O espectro no IV do composto **7** (Figura 53) apresenta uma banda alargada em 3477 cm^{-1} atribuída ao modo νOH , confirmando a presença de moléculas de água de hidratação. A absorção de grande intensidade em 3213 cm^{-1} pode estar associada aos estiramentos dos grupos NH existentes nos ligantes LH_2 e *N,N'*-dimetiltiouréia. Já as absorções características do νCH dos grupos metílicos são observados em 2941 e 2941 cm^{-1} . Principais frequências na Tabela 15.

Figura 53 - Espectro vibracional na região de 4000-400 cm^{-1} no infravermelho para 7.



Fonte: o autor.

A coordenação do ligante LH_2 no modo quelante neutro foi evidenciada pelo aparecimento de suas bandas típicas em 1377 e 1189 cm^{-1} . A coordenação da N,N' -dimetiltiouréia via átomo de enxofre foi detectada pelas seguintes evidências:

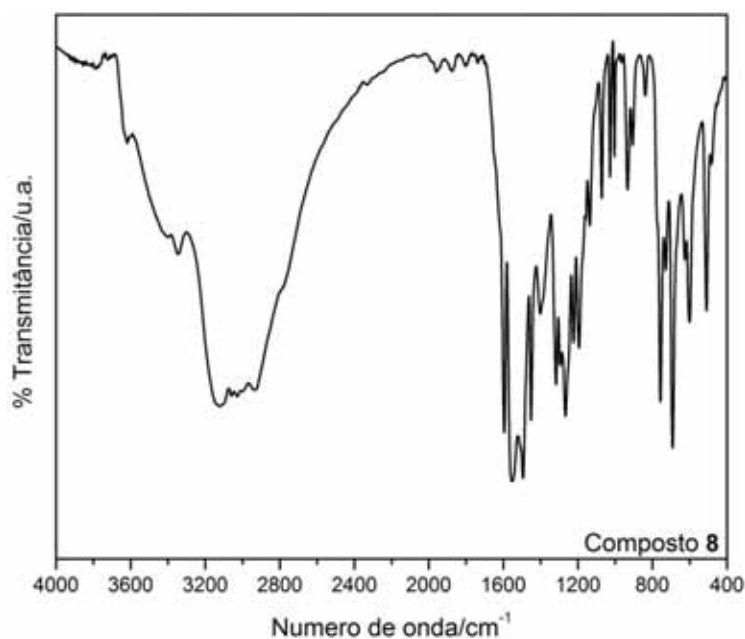
- i) deslocamento das bandas com forte contribuição do modo ν_{CS} de 725 e 550 cm^{-1} (ligante) para 718 e 535 cm^{-1} (composto 7), respectivamente,
- ii) deslocamento das bandas com contribuição do modo ν_{CN} de 1560 e 1506 cm^{-1} (ligante) para 1593 e 1517 cm^{-1} (composto 7).

Tabela 15 - Principais frequências no IV (cm^{-1}) do composto **7** e suas atribuições [71, 85, 91].

dmtu	7	Atribuições/ cm^{-1}
-	3471 <i>F</i>	νOH
3253	3213 <i>F</i>	νNH
3171	3159 <i>F</i>	νNH
2940	2941 <i>m</i>	νCH_3
1560	1593 <i>F</i>	$\nu\text{CN}+\delta\text{NH}$
1506	1517 <i>F</i>	$\delta\text{NH}+\nu\text{CN}$
1446	1442 <i>m</i>	δCH_3
-	1377	$\delta\text{CH}_3+\beta\text{NH} (\text{LH}_2)$
1287	1293 <i>F</i>	$\delta\text{NH}+\nu\text{CN}+\delta\text{NCN}$
-	1189 <i>m</i>	$\beta\text{NH} (\text{LH}_2)$
725	718 <i>m</i>	$\nu\text{CS}+\nu\text{CN}+\delta\text{NCN}$
550	535 <i>m</i>	$\nu\text{CS}+\delta\text{NCS}+\delta\text{CNC}+\delta\text{NCN}$

ν_{as} =estiramento assimétrico, ν_s = estiramento simétrico, δ =deformação angular, γ = deformação fora do plano: *F* = forte, *m* = média, *f* = fraca, *om* = ombro.

No espectro no IV do composto **8** (Figura 54) observa-se as bandas típicas das moléculas de água de hidratação em torno de 3400 cm^{-1} (νOH) bem como a presença de uma banda intensa localizada no intervalo espectral de $3300\text{-}2500 \text{ cm}^{-1}$ atribuída aos estiramentos dos grupos NH e CH. A Tabela 16 mostra as principais frequências no IV encontradas no espectro do complexo **8**.

Figura 54 - Espectro vibracional na região de $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$ no infravermelho para **8**.

Fonte: o autor.

A atribuição das bandas localizadas no intervalo espectral de 1700 – 400 cm^{-1} também foi dificultada pela presença de um elevado número de absorções. A presença do ligante LH_2 coordenado no modo quelante neutro foi evidenciado pelo aparecimento de suas bandas características em típicas em 1390 e 1176 cm^{-1} . Com relação ao modo de coordenação da N,N' -difeniltiouréia, a maioria das bandas com contribuição do modo νCN foi encoberta por outras absorções. Por outro lado, as bandas com forte caráter νCS em 933, 765 e 631 cm^{-1} (ligante) sofreram deslocamento para regiões de frequências mais baixas após a complexação (906, 729 e 601 cm^{-1}).

Tabela 16 - Principais frequências no IV (cm^{-1}) do composto **8** e suas atribuições [71, 86, 93].

dftu	8	Atribuições
-	3407 <i>m</i>	νOH
3209, 3034	3300-2500 <i>al</i>	νNH , νCH
1599	1595 <i>F</i>	$\nu\text{CN} + \nu\text{CC} + \delta\text{NH}$
1585	^a	$\nu\text{CN} + \nu\text{CC}$
1531, 1495	1510 <i>F</i> , 1495 <i>F</i>	δNH
1450	1451 <i>F</i>	δNH
-	1390 <i>om</i>	$\delta\text{CH}_3 + \beta\text{NH} (\text{LH}_2)$
1313	1316 <i>F</i>	$\delta\text{NH} + \nu\text{CN} + \nu_{\text{anel}}$
1294	1295 <i>m</i>	δNH
1279	1267 <i>F</i>	$\nu\text{CC} + \delta\text{NH}$
1242, 1223	1224 <i>m</i>	$\delta\text{CH} + \delta\text{NH}$
1173	1195 <i>m</i>	$\delta\text{CH} + \nu\text{C}_{\text{Ph-N}}$
-	1177 <i>m</i>	$\beta\text{NH} (\text{LH}_2)$
1070	1072 <i>f</i>	δCH
1024	1028 <i>f</i>	$\delta\text{CH} + \nu\text{C}_{\text{Ph-N}} + \nu\text{CS}$
933	906 <i>f</i>	$\nu\text{CS} + \delta_{\text{anel}}$
765	729 <i>m</i>	$\nu\text{CS} + \gamma\text{NH} + \gamma\text{CH}$
757	757 <i>F</i>	γCH
698	693 <i>F</i>	$\gamma\text{NH} + \gamma\text{CH}$
644	627 <i>m</i>	γ_{anel}
631	601 <i>m</i>	$\gamma\text{CH} + \nu\text{CS}$
611	^a	δ_{anel}
550	^a	$\gamma_{\text{anel}} + \nu\text{CS}$
509	510 <i>F</i>	$\gamma\text{NH} + \gamma\text{CH}$

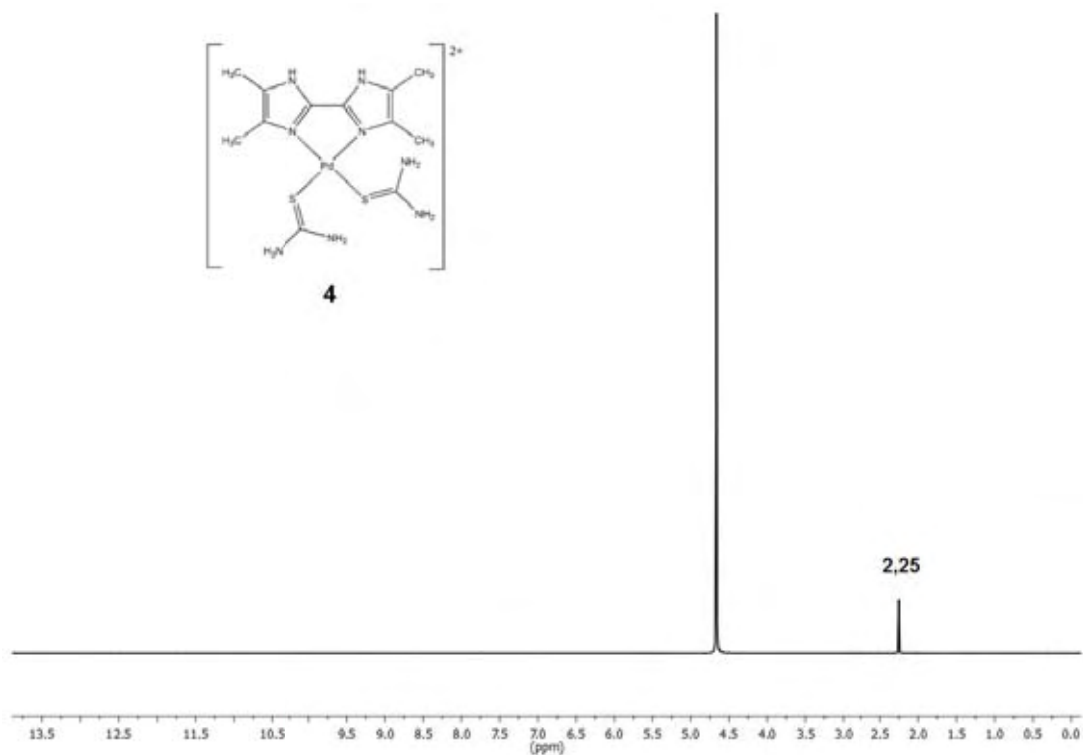
^a: encoberta, ν_{as} =estiramento assimétrico, ν_{s} = estiramento simétrico, δ =deformação angular, β = deformação no plano, γ = deformação fora do plano.

Intensidades: *F* = forte, *m* = média, *f* = fraca, *om* = ombro, *al* = alargado.

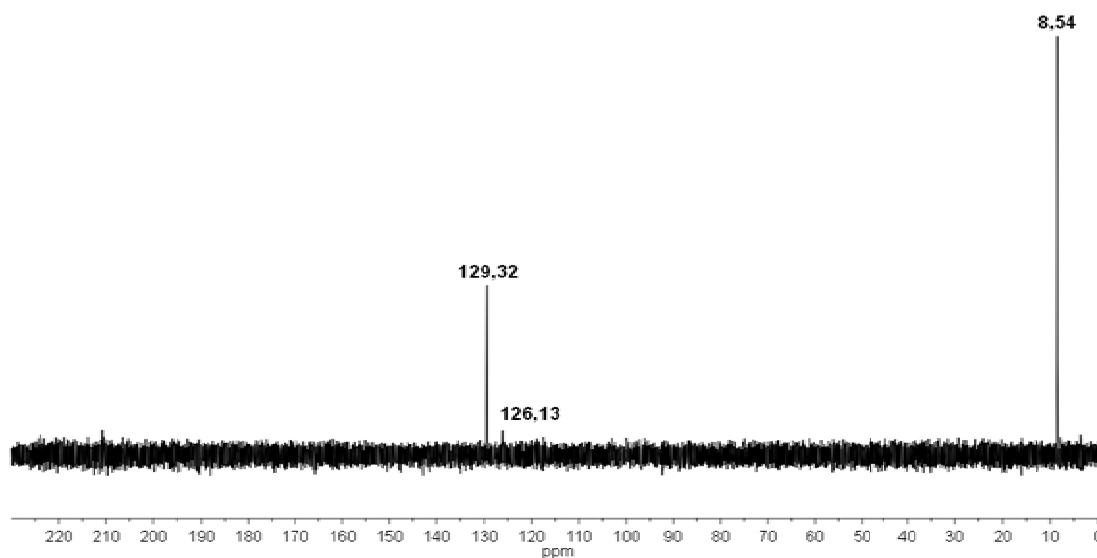
4.5.4 Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN- ^1H a 500 MHz e RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 125 MHz do composto **4** encontram-se nas Figuras 55 e 56, respectivamente, utilizando-se D_2O como solvente.

Figura 55 - Espectro de RMN- ^1H do composto **4** a 500 MHz, solvente D_2O .



Fonte: o autor.

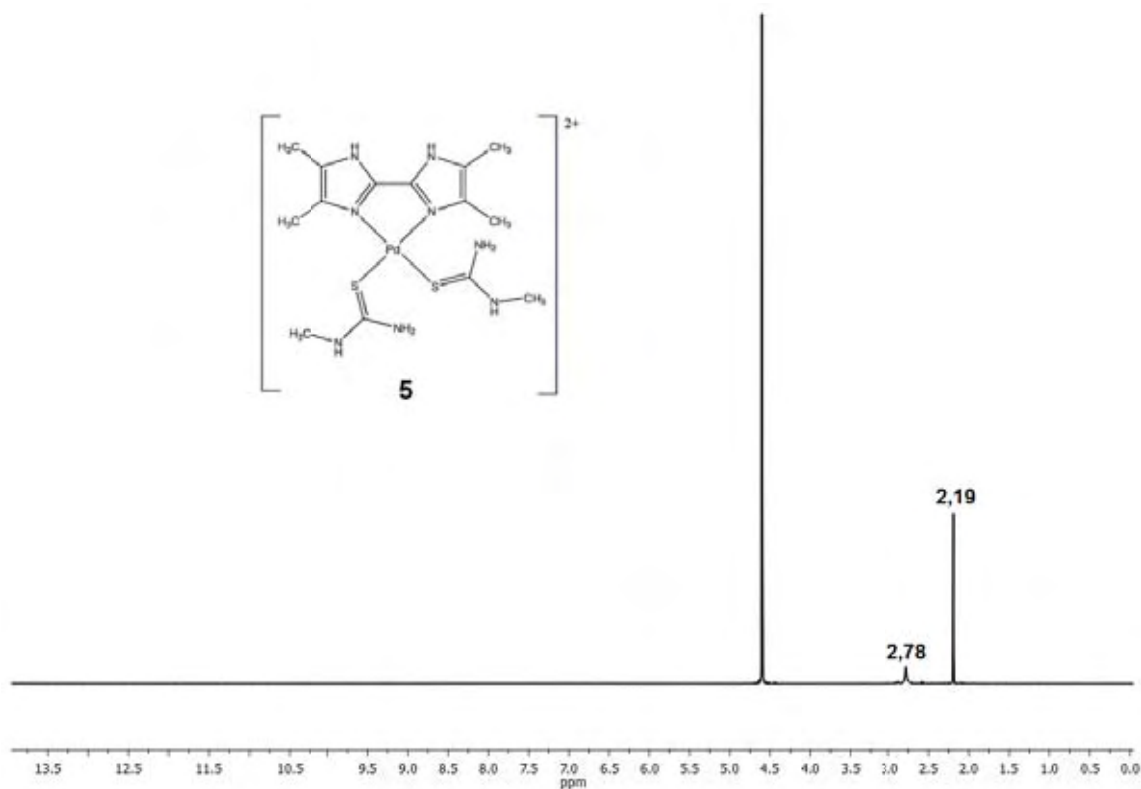
Figura 56 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **4** a 125 MHz, solvente D_2O .

Fonte: o autor.

No espectro de RMN- ^1H do composto **4** (Figura 55), verifica-se a presença de um único sinal em torno de $\delta 2,25$ característico dos grupos $-\text{CH}_3$ do ligante LH_2 . Tal fato pode indicar que o ligante bis-imidazólico se descoordene em solução de DMSO, de modo análogo ao observado para o complexo **1**. Os sinais dos grupos NH do ligante LH_2 e da tiouréia não são detectados no espectro uma vez que o solvente utilizado é capaz de realizar a troca de hidrogênio por deutério. A mesma informação a respeito da descoordenação do ligante LH_2 é obtida pelo aparecimento dos sinais de ^{13}C em $\delta 129,32$ (núcleos de carbono quaternários das posições 4,4' e 5,5'), $\delta 126,13$ (átomos de carbono nas posições 2,2') e $\delta 8,54$ (carbonos metílicos).

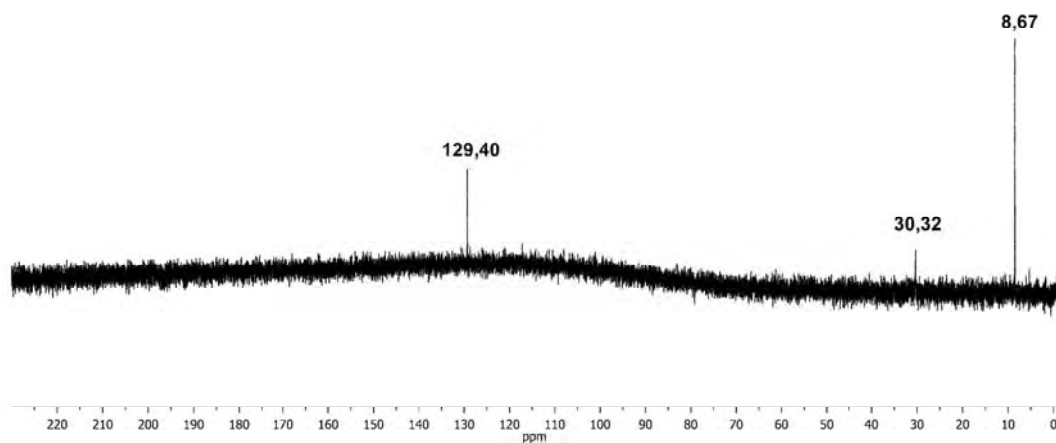
Os espectros de RMN- ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **5** encontram-se nas Figuras 57 e 58, utilizando-se D_2O como solvente.

Figura 57 - Espectro de RMN-¹H do composto **5** a 500 MHz, solvente D₂O.



Fonte: o autor.

Figura 58 - Espectro de RMN-¹³C{¹H} do composto **5** a 125 MHz, solvente D₂O.



Fonte: o autor.

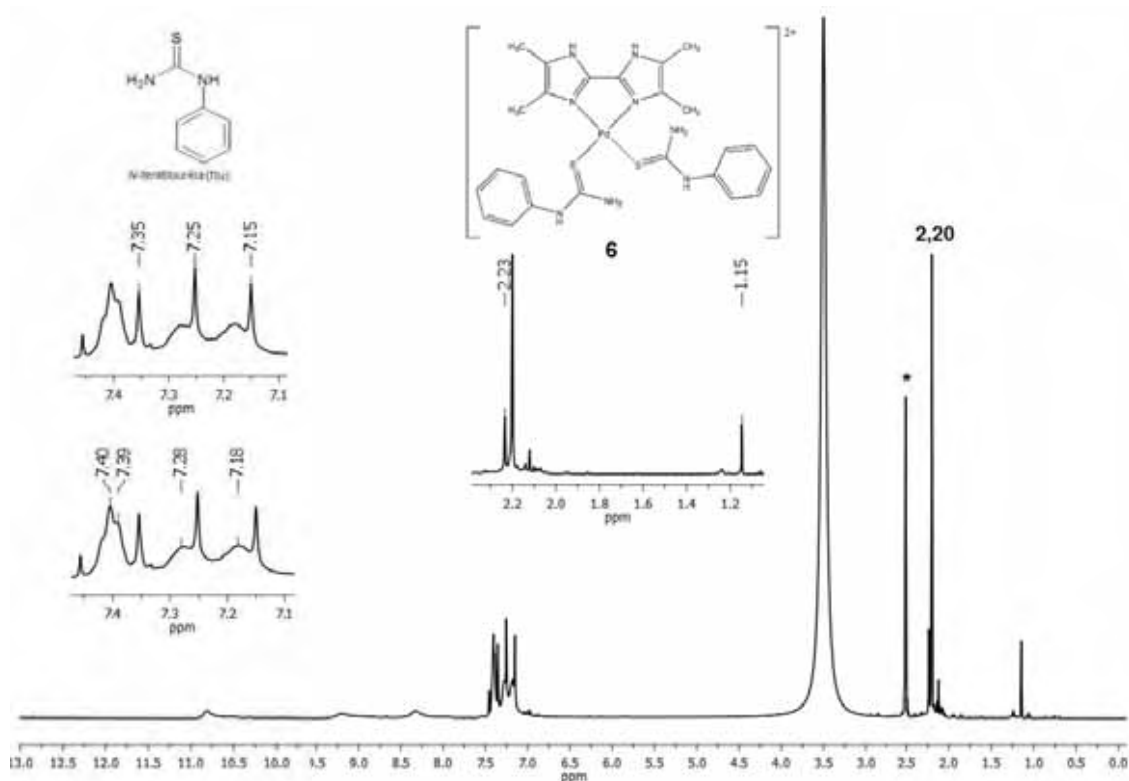
Observando-se o espectro de RMN-¹H do composto **5**, verifica-se que o ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol não está coordenado devido a presença de um único sinal em δ2,19

referentes aos núcleos de hidrogênio dos grupos $-\text{CH}_3$ do ligante LH_2 . O sinal em $\delta 2,78$ é atribuído ao grupo metila do ligante *N*-metiltiuréia.

No espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **5** (Figura 58), observam-se três picos, sendo o primeiro atribuído aos grupos $-\text{CH}_3$ do ligante LH_2 em $\delta 8,67$ e o segundo em $\delta 30,32$ associado ao grupo metila da *N*-metiltiuréia; o sinal detectado em $\delta 129,40$ está relacionado aos núcleos de carbono quaternários ligados às metilas nas posições 4,4',5,5' do ligante imidazólico.

O espectro de RMN- ^1H do composto **6** encontra-se na Figura 59 sendo obtido utilizando-se $\text{DMSO-}d_6$ como solvente. Devido à sua baixa solubilidade nos solventes deuterados mais usuais, não foi possível obter o espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **6**.

Figura 59 - Espectro de RMN- ^1H do composto **6** a 500 MHz, solvente $\text{DMSO-}d_6$. Sinal destacado por * indica solvente ($\delta=2,5$).



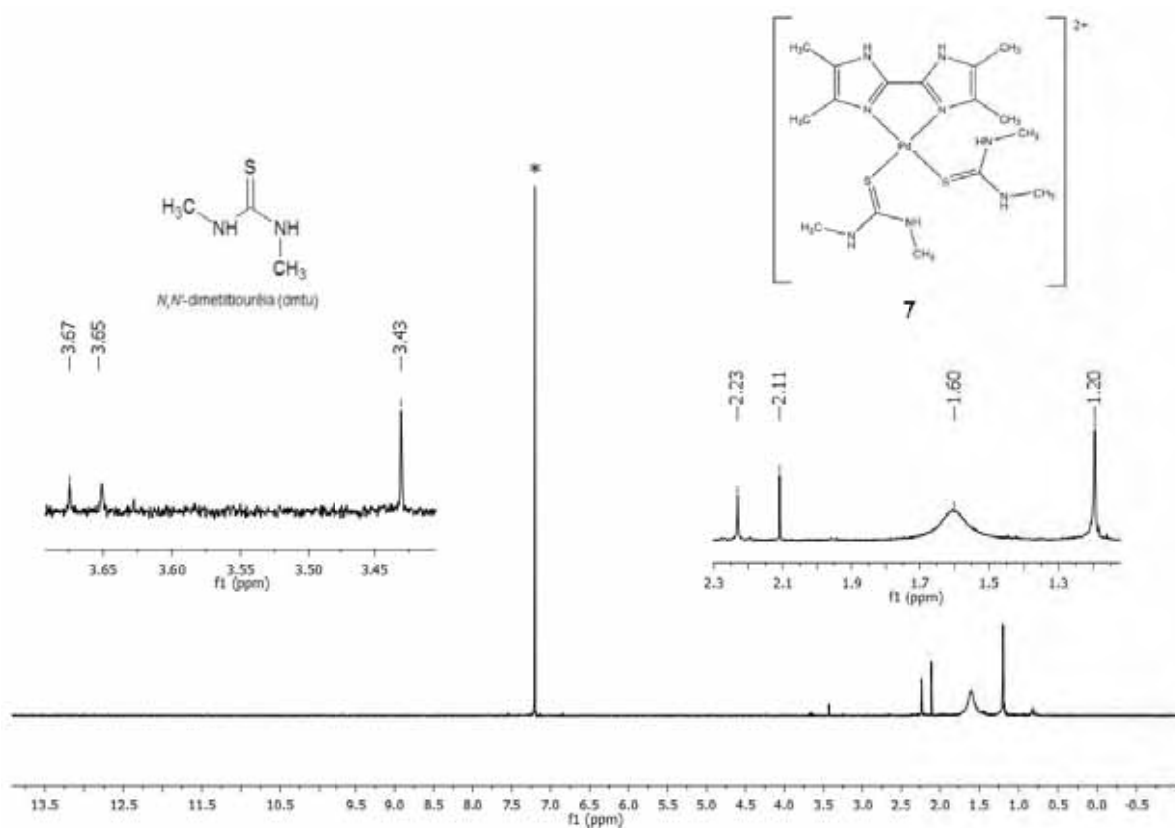
Fonte: o autor.

Na Figura 56 tem-se o espectro de RMN- ^1H para o composto **6**, onde se pode observar um pico em $\delta 2,20$ atribuído ao núcleo dos átomos de hidrogênio dos grupos $-\text{CH}_3$ do ligante LH_2 descoordenado. Entretanto, notam-se dois sinais típicos de grupos metila do ligante LH_2 , de mesma intensidade, em $\delta 2,23$ e $\delta 1,15$. A presença desses dois sinais indica a perda de equivalência

magnética entre as metilas da posição 4,4' e 5,5', caracterizando a coordenação quelante do LH₂. No intervalo de δ 7,1-7,4, há três conjuntos de sinais distinguíveis entre si. O primeiro conjunto de sinais é formado por três picos simétricos em δ 7,15, δ 7,25 e δ 7,35 ($J = 50$ Hz) correspondentes aos núcleos de hidrogênio ligados ao átomo de ¹⁴N [72]. O mesmo conjunto também foi observado no espectro de RMN-¹H do complexo **1** (Fig. 40, p. 56). O segundo conjunto de sinais é formado por dois picos alargados em δ 7,18 e δ 7,28, atribuídos a grupos NH e/ou NH₂ dos ligantes. O sinal em δ 7,40 está relacionado aos átomos de hidrogênio do anel fenílico da *N*-feniltiouréia. Outros sinais associados aos grupos NH são observados em δ 10,9, δ 9,2 e δ 8,2.

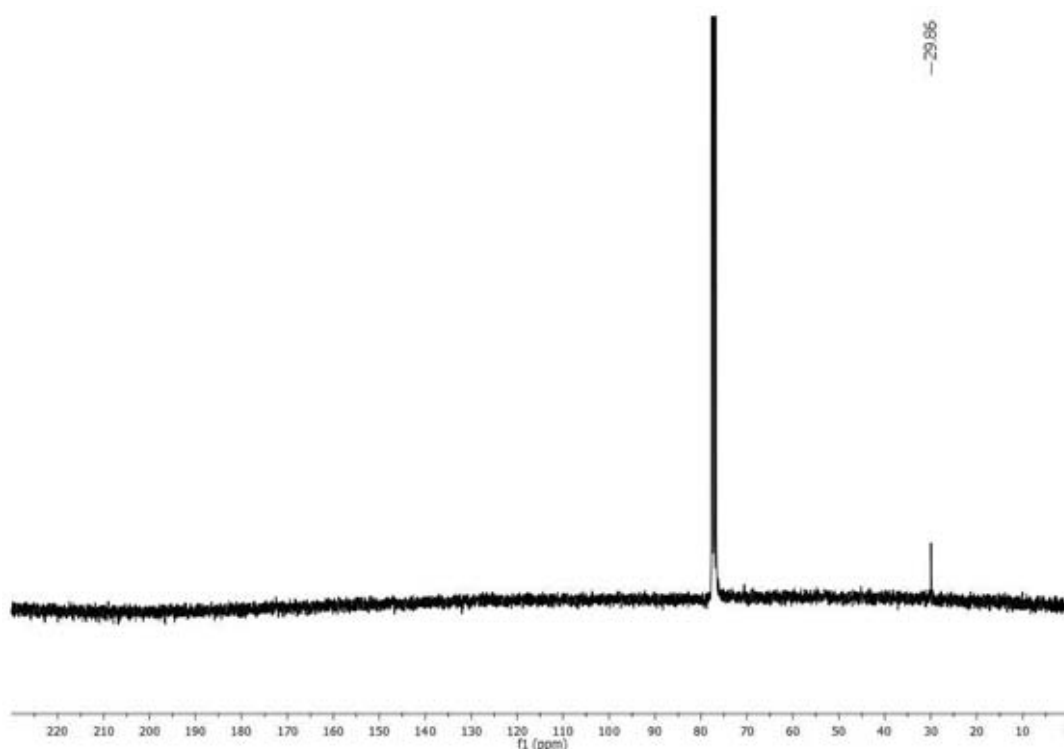
Os espectros de RMN-¹H e ¹³C{¹H} do composto **7** encontram-se nas Figuras 60 e 61, empregando-se CDCl₃ como solvente.

Figura 60 - Espectro de RMN-¹H do composto **7** a 500 MHz, solvente CDCl₃. Sinal destacado por * indica solvente ($\delta=7,2$).



Fonte: o autor.

Figura 61 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **7** a 125 MHz, solvente CDCl_3 .



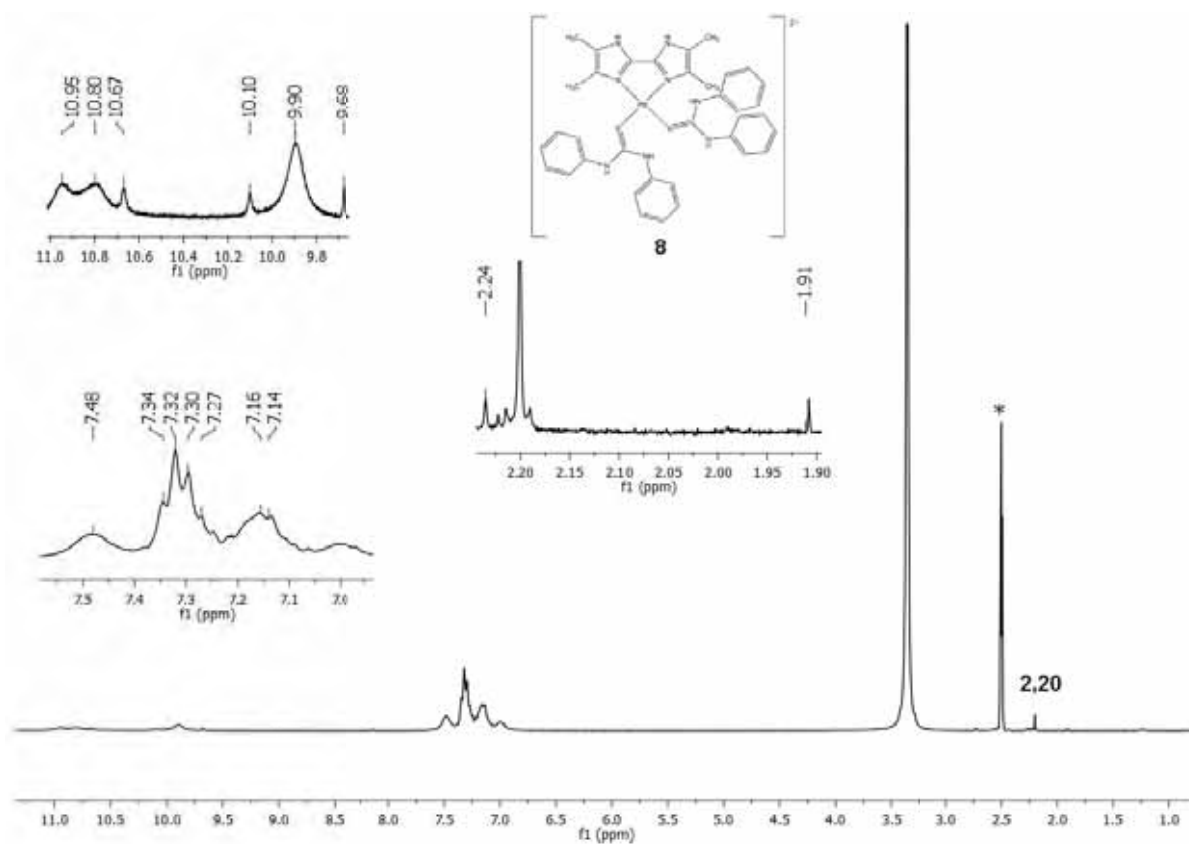
Fonte: o autor.

Observando-se o espectro de RMN- ^1H do composto **7** observa-se claramente a presença de duas espécies em solução: o ligante LH_2 livre (pela presença do seu sinal característico em δ 2,23) e o LH_2 coordenado no modo quelante (δ 2,11 e δ 1,20). Em δ 3,43 observa-se um sinal atribuído ao deslocamento químico dos grupos $-\text{CH}_3$ da N,N' -dimetiltiouréia coordenada. Os dois sinais de baixa intensidade observados em δ 3,65 e δ 3,67 podem estar associados à presença da N,N' -dimetiltiouréia em outras conformações em solução [94].

No espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **7**, na Figura 61, observa-se apenas o pico atribuído aos núcleos de carbono do grupo $-\text{CH}_3$ da N,N' -dimetiltiouréia em δ 29,86.

O espectro de RMN- ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **8** encontram-se nas Figuras 62 e 63, empregando-se DMSO-d_6 como solvente.

Figura 62 - Espectro de RMN- ^1H do composto **8** a 500 MHz, solvente $\text{DMSO-}d_6$. Sinal destacado por * indica solvente ($\delta=2,5$).

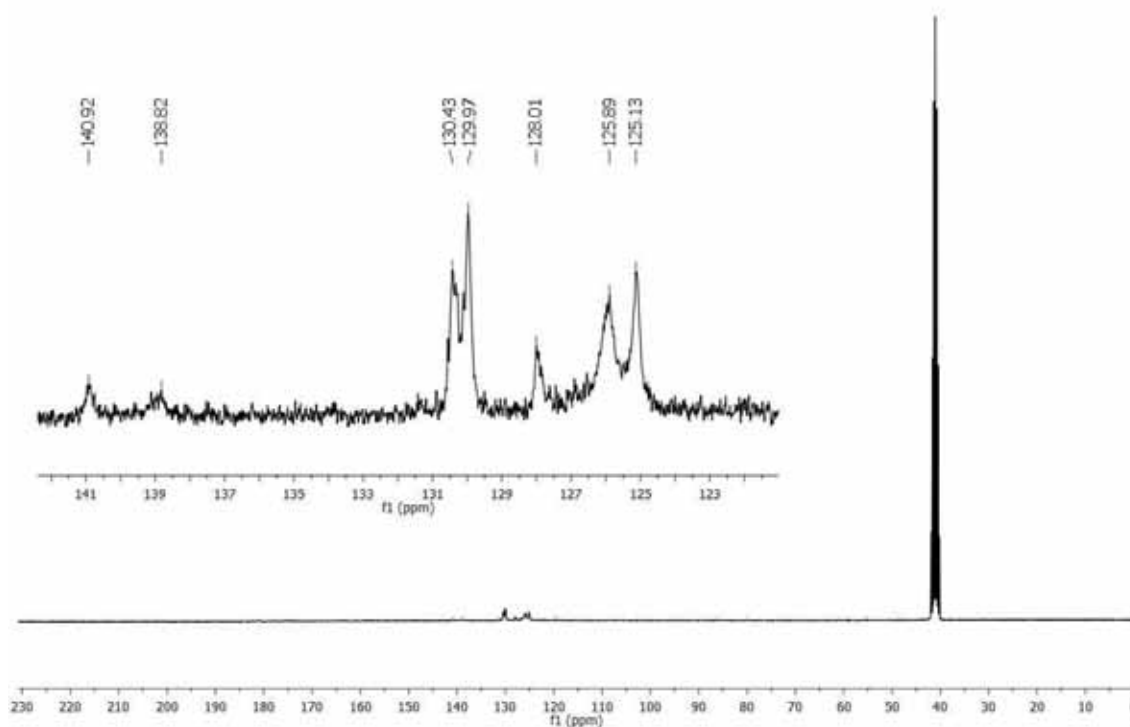


Fonte: o autor.

No espectro de RMN- ^1H para o composto **8**, Figura 62, tem-se um multipletto entre $\delta 7,4-7,1$ atribuído aos núcleos de hidrogênio ligados aos anéis aromáticos da N,N' -difeniiltiouréia. Sinais típicos de grupos NH são observados em regiões de campo baixo ($\delta 11-9,9$). A presença do ligante LH_2 livre é detectada pelo aparecimento do seu sinal típico em $\delta 2,20$.

O espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **8** é mostrado na Figura 63. A Tabela 17 mostra os deslocamentos químicos dos núcleos de ^{13}C do ligante livre e do composto **8**, e suas respectivas atribuições.

Figura 63 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **8** a 125 MHz, solvente DMSO- d_6 .



Fonte: o autor.

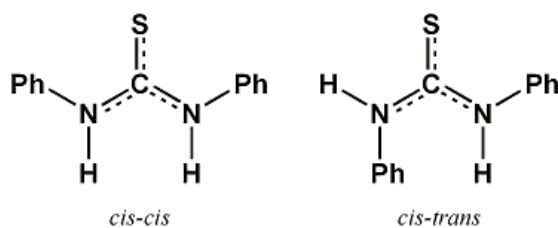
Tabela 17 - Dados de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm) do ligante dftu [94] e do composto **8**.

	núcleo	dftu ^a	8 ^b
	C ₁	137,138	138,82; 140,92
	C ₂	125,181	129,97; 130,43
	C ₃	129,491	125,13
	C ₄	126,945	125,99
	C=S	179,831	Não observado

^a CDCl₃; ^b DMSO- d_6

Observa-se um desdobramento dos sinais dos átomos C₁ e C₂/C₂' do anel aromático do ligante dftu. Esse desdobramento pode sugerir a presença de uma mistura de dois isômeros nos quais a dftu coordenada adota diferentes conformações (*cis-trans* e *cis-cis*) em solução (Figura 64):

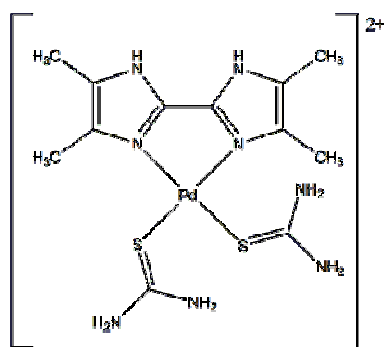
Figura 64 - Diferentes conformações estruturais da dftu em solução.



Fonte: o autor.

Com base nos dados espectrais e nos valores obtidos nos teores de C, H e N, propõem-se as seguintes estruturas para os compostos **4**, **5**, **6**, **7** e **8**, no estado sólido, sem considerar as moléculas de hidratação e contra-íons:

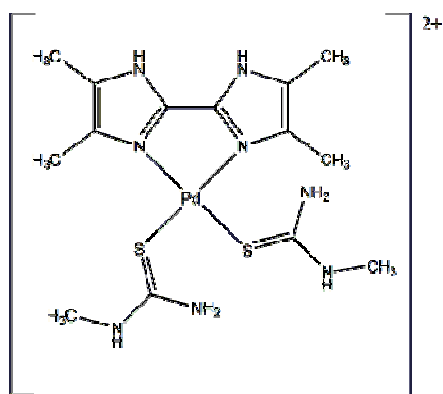
Figura 65 - Proposição estrutural para **4**.



Composto **4**, $[\text{Pd}(\text{tu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$

Fonte: o autor.

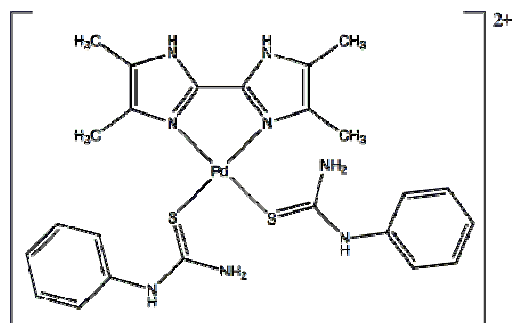
Figura 66 - Proposição estrutural para **5**.



Composto **5**, $[\text{Pd}(\text{metu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$

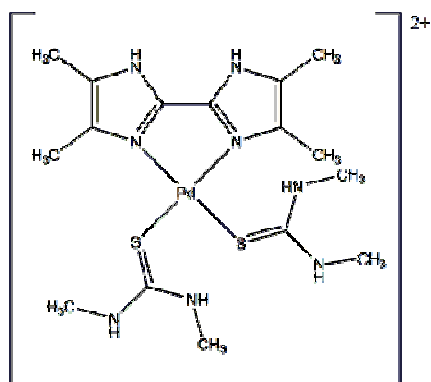
Fonte: o autor.

Figura 67 - Proposição estrutural para 6.

Composto 6, $[\text{Pd}(\text{ftu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$

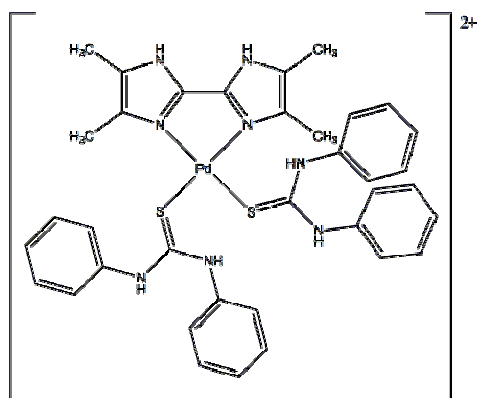
Fonte: o autor.

Figura 68 - Proposição estrutural para 7.

Composto 7, $[\text{Pd}(\text{dmtu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$

Fonte: o autor.

Figura 69 - Proposição estrutural para 8.

Composto 8, $[\text{Pd}(\text{dfu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$

Fonte: o autor.

Sugere-se a formação de espécies mononucleares nas quais os átomos de Pd(II) encontram-se em um ambiente quadrado planar com dois sítios de coordenação ocupados pelo 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol quelante e os outros ocupados pelos átomos de enxofre das tioureias. Todos os complexos são catiônicos e apresentam íons cloreto como contra-íons.

4.5.5 Atividade Citotóxica frente a linhagens tumorais murinas

A concentração de cada composto capaz de manter 50% das células tumorais vivas – índice de citotoxicidade 50% (IC₅₀) – foi determinada pela capacidade das células de reduzirem quimicamente o MTT. Os valores de IC₅₀ frente à linhagem LM3, LP07 e L929 estão apresentados na Tabela 18.

Tabela 18 - Valores de IC₅₀ frente às linhagens de células tumorais LM3, LP07 e L929 para os compostos [PdCl₂(LH₂)] (**1**), [Pd(tu)₂(LH₂)]Cl₂ (**4**), [Pd(metu)₂(LH₂)]Cl₂ (**5**), [Pd(ftu)₂(LH₂)]Cl₂ (**6**), [Pd(dmtu)₂(LH₂)]Cl₂ (**7**), [Pd(dftu)₂(LH₂)]Cl₂ (**8**) e cisplatina, 24 horas de exposição.

Composto	IC ₅₀ (μM)			Referência
	LM3	LP07	L929	
1	289,6	inativo	inativo	-
4	278,2	inativo	241,9	-
5	260,9	inativo	88,1	-
6	109,5	inativo	30,7	-
7	> 300	-	40,9	-
8	8,9	-	7,3	-
cisplatina	30,6	4,34	65,3	[44, 96]

Todos os ligantes foram inativos contra as linhagens celulares tumorais avaliadas. Os compostos testados não foram ativos frente à linhagem de adenocarcinoma pulmonar murino LP07.

No que diz respeito à atividade frente às células LM3 (adenocarcinoma mamário), observou-se que a substituição dos dois grupos Cl⁻ por duas moléculas de tiouréias (**1** → **4**), duas moléculas de *N*-metiltiouréia (**1** → **5**) ou duas moléculas de *N,N'*-dimetiltiouréia (**1** → **7**) não resultou em um aumento significativo da citotoxicidade. Por outro lado, o composto **6**, portador do ligante com maior impedimento estérico (ftu), foi cerca de duas vezes mais ativo que os compostos **1**, **4** e **5**, cerca de 1,5 vezes mais ativo que **7**, e aproximadamente quatro vezes menos ativo que a cisplatina. O composto **8** se destacou como sendo o mais citotóxico dessa família, sendo aproximadamente três vezes mais citotóxico que a cisplatina contra a linhagem LM3.

Com relação aos efeitos citotóxicos frente às células L929, foi verificado um aumento progressivo na citotoxicidade em função do impedimento estérico da tiouréia empregada, seguindo a ordem: $tu < mtu < dmtu < ftu \ll dftu$. O composto **8** não somente apresentou a maior atividade dentre todos os complexos testados ($7,3 \mu\text{M}$) mas também foi mais ativo que a cisplatina ($65,3 \mu\text{M}$) [97].

O incremento na citotoxicidade quando se utiliza tiouréias *N*-substituídas, notadamente com a coordenação da *N*-feniltiouréia e *N,N'*-difeniltiouréia, pode ser atribuída à presença de grupos volumosos (grupo fenil) nas adjacências do íon Pd(II). Como se sabe, compostos quadrado-planares sofrem reações de substituição de ligantes recebendo o ataque do grupo de entrada por uma das faces do plano formado por sua geometria de coordenação, com o grupo de entrada fornecendo densidade eletrônica ao orbital d_{z^2} vazio do Pd(II)- d^8 [65]. O ataque bem sucedido irá gerar um rearranjo entre os ligantes na esfera de coordenação, passando por uma etapa de transição onde o íon Pd(II) possui cinco ligantes em um arranjo bipirâmide-trigonal, com o grupo de entrada, o ligante trans e o grupo abandonador no mesmo plano. Se ocorrer o mecanismo de substituição convencional referente ao íon Pd(II) no meio celular, como descrito, certamente o impedimento estérico causado pelos ligantes ftu e dftu coordenados dificultará a formação do intermediário pentacoordenado e, acarretará em uma diminuição da cinética de substituição do complexo **6** e **8**.

Assim, o processo de dissociação dos ligantes em solução seria mais lento no em **8**, permitindo que esse complexo seja capaz de atingir seu(s) alvo(s) farmacológico(s). De fato, nos espectros de RMN- ^1H dos compostos **6** e **8** (em DMSO- d_6) ainda é possível detectar os quelatos $[\text{Pd}(\text{ftu})_2(\text{LH}_2)]^{2+}$ $[\text{Pd}(\text{dftu})_2(\text{LH}_2)]^{2+}$ em solução enquanto que nos complexos **1** (DMSO- d_6), **4** (D_2O) e **5** (D_2O) observam-se somente os produtos da dissociação em solução; em **7** (CDCl_3), o composto mantém sua integridade estrutural, pelo menos durante a realização do experimento de RMN.

Outro ponto a ser considerado diz respeito às possíveis reações de troca de ligantes por moléculas de solvente. Como se utiliza DMSO como solvente nos ensaios citotóxicos, mesmo que em pequena proporção, há sempre a possibilidade da coordenação do mesmo aos compostos que estão sendo testados. Nesse caso, torna-se impossível de avaliar o potencial citotóxico dos compostos sintetizados. A capacidade do DMSO de diminuir a atividade citotóxica de complexos quadrado planares contendo 2,2'-bis-imidazóis quelantes também foi descrita no trabalho de Casas *et al.* [32].

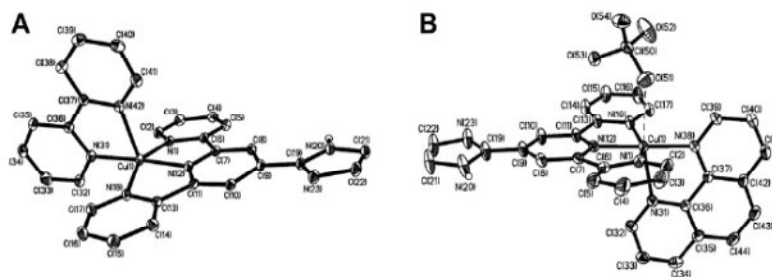
Vale destacar que as nossas observações apresentam boa concordância com aquelas descritas por Marverti *et al.* [35]. De acordo com os autores, a citotoxicidade dos metalintercaladores de fórmula geral $[\text{Pt}(\text{bpy})\text{L}_2]\text{Cl}_2$ (bpy = 2,2'-bipiridina; L = tiouréias) mostrou ser dependente da estrutura dos substituintes presentes nas tiouréias coordenadas.

4.6 Compostos $[Pd(N,N')LH_2]Cl_2$ ($N,N' =$ diiminas)

4.6.1 Considerações iniciais sobre os ligantes utilizados

Enquanto 1,10-fenantrolina forma compostos de coordenação ligando-se de maneira N,N' -quelante [97], 2,2'-bipiridina e 1,10-fenantrolina-5,6-diona têm geometrias de coordenação mais ricas. Há relatos de complexos onde o ligante 2,2-bipy está coordenado de forma monodentada [98], assim como o mesmo ligante em ponte entre dois centros metálicos [99]. Porém, a coordenação bidentada quelante é o modo de coordenação mais comum da 2,2'-bipiridina, semelhante à 1,10-fenantrolina (Figura 70) [100]:

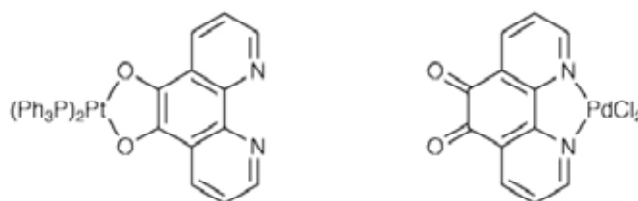
Figura 70 - 2,2'-bipiridina (A) e 1,10-fenantrolina (B) coordenadas de modo quelante.



Fonte: [100].

O ligante ambidentado 1,10-fenantrolina-5,6-diona pode formar anéis quelatos pelos átomos de nitrogênio (à semelhança de phen). A coordenação via grupo quinona ocorre geralmente com compostos organometálicos [101-102] (Figura 71).

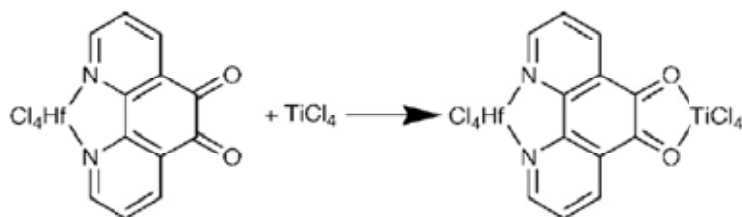
Figura 71 - Complexos O,O' -quelato e N,N' -quelato derivados da 1,10-fenantrolina-5,6-diona.



Fonte: [101].

Ainda encontram-se relatos na literatura de complexos heterobimetálicos envolvendo esse ligante (Figura 72) [103].

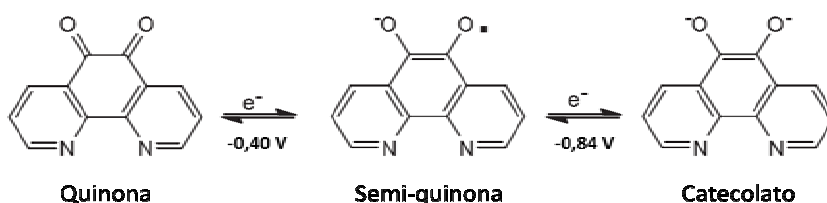
Figura 72 - Complexo heterobimetálico com 1,10-fenantrolina-5,6-diona.



Fonte: [103].

A explicação para a formação de espécies O,O' -coordenadas é a ocorrência de reações redox onde há a formação dos grupos catecolatos (Figura 73) [104]:

Figura 73 - Reações redox de 1,10-fenantrolina-5,6-diona.



Fonte: [104].

O grande interesse em se sintetizar e testar a atividade citotóxica de complexos quadrado-planares do tipo $[M(N,N')(L)_2]^{2+}$, sendo $M=Pt,Pd$, $N,N'=2,2'$ -bipy ou phen e L um ligante inerte, reside no fato de N,N' se coordenar de maneira quelante formando quelatos planares com sistema π estendido, além de possuírem a capacidade de interagirem com o DNA via intercalação [34,105-106]. Há, também, relatos na literatura sobre complexos contendo 1,10-fenantrolina-5,6-diona com destacado efeito antitumoral e antibactericida [107-108].

4.6.2 Análise elementar

A análise elementar para C, H e N dos compostos **9** - **11** apresenta boa concordância com a estequiometria proposta (Tabela 19).

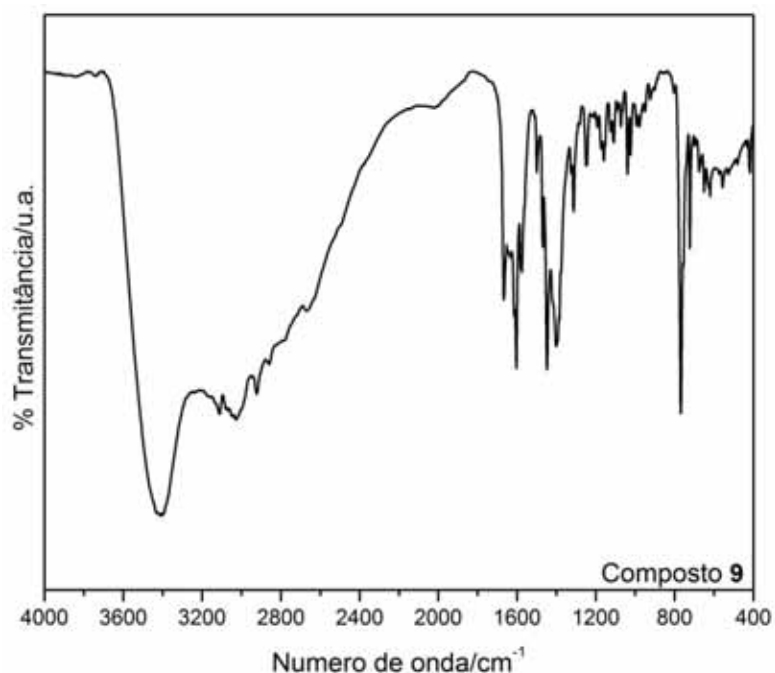
Tabela 19 - Resultados de análise elementar para os compostos **9 - 11**.

Compostos	%C		%H		%N	
	Obt.	Calc.	Obt.	Calc.	Obt.	Calc.
[Pd(bpy)LH ₂]Cl ₂ ·2CHCl ₃ ·2H ₂ O (9):	35,4	33,1	3,5	3,5	9,4	10,5
[Pd(phen)LH ₂]Cl ₂ ·1CHCl ₃ ·2H ₂ O (10):	41,7	39,3	3,3	3,9	10,8	11,9
[Pd(pheno)LH ₂]Cl ₂ ·0,5CHCl ₃ ·H ₂ O (11):	42,7	41,2	3,4	3,5	11,6	12,8

Analisando os dados de análise elementar, é atribuída a presença de moléculas de clorofórmio e de água na composição dos complexos **9-11**. O clorofórmio foi um dos solventes utilizado nas sínteses enquanto que a água pode ser de origem atmosférica e/ou residual da acetona usada na síntese. As técnicas espectroscópicas a seguir também fornecem evidências da presença dessas moléculas na composição desses complexos.

4.6.3 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho

Na Figura 74 encontra-se o espectro vibracional na região do infravermelho do composto **9**. A Tabela 20 contempla as principais frequências no IV encontradas no espectro do composto **9**.

Figura 74 - Espectro vibracional na região de 4000-400 cm⁻¹ no infravermelho para **9**.

Fonte: o autor.

A presença de moléculas de água na composição do complexo **9** é evidenciada pelo aparecimento das suas bandas típicas em 3411 (νOH) e 1667 cm^{-1} (δHOH). O clorofórmio apresenta quatro absorções em seu espectro no IV: 3020 (νCH), 1219 (δCH), 773 (νCCl) e 671 cm^{-1} (δCCl) [59]. Entretanto, a presença de outras bandas provenientes dos ligantes orgânicos nessa mesma região impediu a detecção do clorofórmio pela análise dos espectros no IV dos complexos **9-11**.

A coordenação do ligante LH_2 no modo quelante neutro foi evidenciada pelo aparecimento de suas bandas típicas em 3165, 1385 e 1172 cm^{-1} .

O modo de coordenação quelante de 2,2'-bipiridina foi atribuído pelas seguintes evidências espectroscópicas:

- i) deslocamento das bandas com forte contribuição do modo νCN de 1576 cm^{-1} (2,2'-bipy) para 1582 cm^{-1} (complexo **9**);
- ii) deslocamento da banda com forte contribuição do modo γCH de 739 cm^{-1} (2,2'-bipy) para 717 cm^{-1} (complexo **9**).

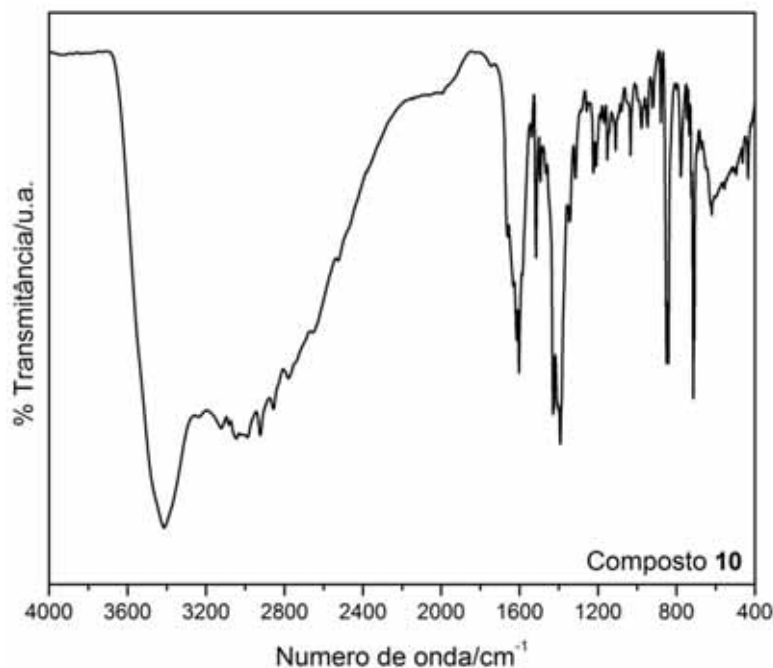
Tabela 20 - Principais frequências no IV (cm^{-1}) do composto **9** e suas atribuições [71,108-110].

2,2'-bipy	9	Atribuições/ cm^{-1}
-	3434 <i>F</i>	νOH
-	3165 <i>F</i>	νNH
-	2923-2869 <i>F</i>	νCH_3
-	1667 <i>m</i>	δHOH
-	1603 <i>F</i>	$\beta\text{NH}+\nu\text{CC}$
1576	1582 <i>m</i>	νCN
1554	1562 <i>om</i>	νCC
1504	1500 <i>f</i>	δNH
-	1469 <i>m</i>	νCN
1443	1448 <i>F</i>	νCN (bipy)
	1401 <i>F</i>	νCN (LH_2)
-	1385 <i>m</i>	$\delta\text{CH}_3+\beta\text{NH}$ (LH_2)
1248	1250 <i>f</i>	$\delta\text{NH}+\nu\text{CN}+\delta\text{NCN}$
-	1172 <i>f</i>	βNH (LH_2)
754	769 <i>F</i>	γCH
739	723 <i>m</i>	γCH

ν_{as} =estiramento assimétrico, ν_{s} = estiramento simétrico, δ =deformação angular, γ = deformação fora do plano: *F* = forte, *m* = média, *f* = fraca, *om* = ombro.

Observando-se o espectro no IV do composto **10** (Figura 75) notam-se as bandas típicas das moléculas de água de hidratação em torno de 3400 cm^{-1} (νOH) e 1662 cm^{-1} (δHOH).

Figura 75 - Espectro vibracional na região de $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ no infravermelho para **10**.



Fonte: o autor.

O modo de coordenação neutro quelante do ligante LH_2 foi diagnosticado pelo aparecimento das bandas em 3125 , 1393 e 1170 cm^{-1} .

A coordenação da 1,10-fenantrolina foi detectada pelas seguintes evidências:

- i) deslocamento das bandas com forte contribuição do modo νCN de 1587 cm^{-1} (phen) para 1603 cm^{-1} (complexo **10**);
- ii) deslocamento da banda γCH de 738 cm^{-1} (phen) para 715 cm^{-1} (complexo **10**).

A Tabela 21 mostra as principais frequências no IV encontradas no espectro do complexo **10**.

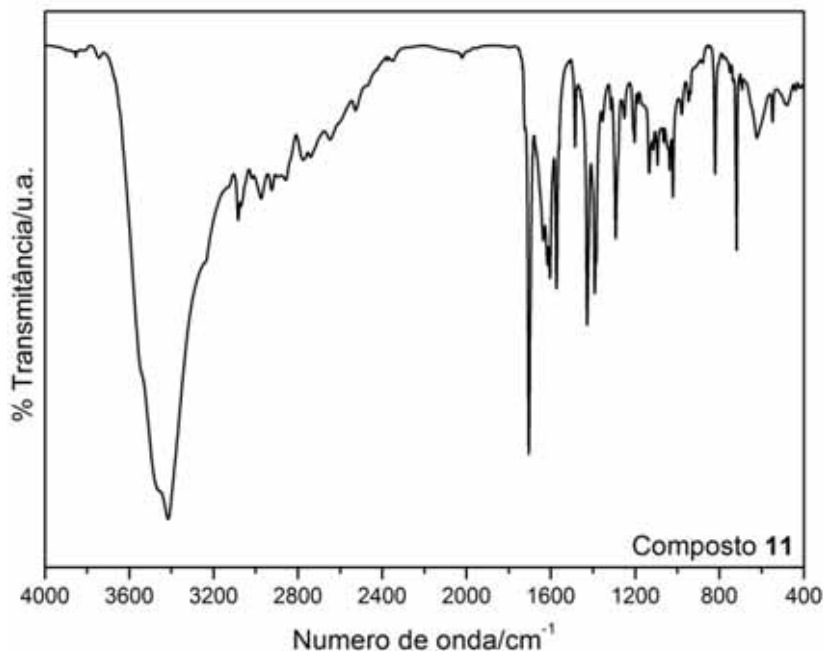
Tabela 21 - Principais frequências no IV (cm⁻¹) do composto **10** e suas atribuições [71, 111].

phen	10	Atribuições/cm ⁻¹
-	3420 <i>F</i>	vOH
-	3125 <i>F</i>	vNH
-	2924-2860 <i>F</i>	vCH ₃
-	1662 <i>om</i>	δHOH
1638	1631 <i>m</i>	vCC
1616	1616 <i>F</i>	vCN(phen)
1587	1603 <i>F</i>	vCN(phen), βNH+vCC(LH ₂)
1561	1539 <i>f</i>	vCC
1504	1516 <i>m</i>	vCC
1492	1494	vCC(phen)+δNH
1421	1429 <i>F</i>	vCC
1405	1404 <i>F</i>	vCC, vCN (LH ₂)
-	1393 <i>F</i>	δCH ₃ +βNH (LH ₂)
1294	1257 <i>f</i>	δNH+vCN+δNCN
-	1170 <i>f</i>	βNH
854	851 <i>F</i>	γCH
-	841 <i>F</i>	γCH
738	715 <i>m</i>	γCH

v_{as}=estiramento assimétrico, v_s= estiramento simétrico, δ=deformação angular, γ= deformação fora do plano: *F* = forte, *m* = média, *f* = fraca, *om* = ombro.

O espectro no IV do composto **11** (Figura 76) apresenta uma forte absorção localizada na região de 3400 cm⁻¹ associada aos estiramentos das ligações OH das moléculas de água de hidratação e das ligações NH do ligante imidazólico.

Figura 76 - Espectro vibracional na região de 4000-400 cm^{-1} no infravermelho para **11**.



Fonte: o autor.

A coordenação do ligante LH_2 no modo quelante neutro foi evidenciada pelo aparecimento de suas bandas típicas em 3125, 1393 e 1169 cm^{-1} , sendo essa última de baixa intensidade, devido sua sensibilidade ao estabelecimento de ligações de hidrogênio.

Com relação a 1,10-fenantrolina-5,6-diona, sugere-se a coordenação via nitrogênios piridínicos pelas seguintes evidências:

- i) deslocamento da banda em 1675 cm^{-1} atribuída ao modo νCO no ligante livre para frequência maior (1705 cm^{-1} , complexo **11**);
- ii) deslocamento das bandas com forte contribuição do modo νCN de 1587 cm^{-1} (phen) para 1604 cm^{-1} (complexo **11**), e
- iii) deslocamento das bandas com contribuição do modo γCH (pheno) de 854 para 821 cm^{-1} , e 738 cm^{-1} para 719 cm^{-1} (complexo **11**).

A Tabela 22 contempla as principais frequências no IV observadas no espectro do complexo **11**.

Tabela 22 - Principais frequências no IV (cm^{-1}) do composto **11** e suas atribuições [71, 112- 113].

pheno	11	Atribuições/ cm^{-1}
-	3416 <i>F</i>	νOH
-	3242 <i>m</i>	νNH
-	3083 <i>m</i>	νCH_3
1678	1705 <i>om</i>	νCO
1638	1637 <i>m</i>	νCC
1616	1616 <i>F</i>	$\nu\text{CN}(\text{phen})$
1587	1604 <i>m</i>	$\nu\text{CN}(\text{phen}), \beta\text{NH}+\nu\text{CC}(\text{LH}_2)$
1561	1573 <i>m</i>	νCC
1504	1516 <i>m</i>	νCC
1492	1486 <i>f</i>	$\nu\text{CC}(\text{phen})+\delta\text{NH}$
1421	1428 <i>m</i>	νCC
-	1392 <i>m</i>	$\delta\text{CH}_3+\beta\text{NH}(\text{LH}_2)$
1294	1293 <i>m</i>	νCC
-	1169 <i>om</i>	βNH
1036	1022 <i>m</i>	νCC
854	821 <i>F</i>	γCH
738	719 <i>m</i>	γCH

ν_{as} =estiramento assimétrico, ν_s = estiramento simétrico, δ =deformação angular, γ = deformação fora do plano. *F* = forte, *m* = média, *f* = fraca, *om* = ombro.

4.6.4 Espectroscopia de RMN

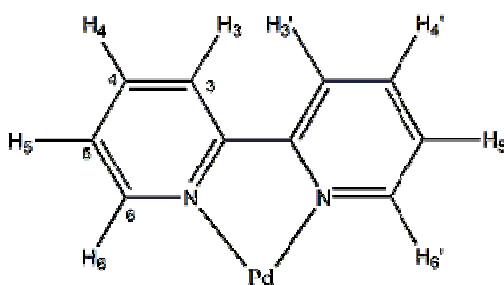
Para os compostos **9** e **10** foram obtidos espectros de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation), HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence), medidos em dimetilsulfóxido ($\text{DMSO}-d_6$) como solvente. Para o composto **11**, no entanto, foi obtido apenas o espectro de RMN de ^1H utilizando-se $\text{DMSO}-d_6$ como solvente devido sua baixa solubilidade.

Como característica de anéis aromáticos, os núcleos de hidrogênio ligados ao anel estão desblindados, uma vez que a nuvem eletrônica formada pelos elétrons π encontra-se acima e abaixo do plano do anel. Considerando que existe um heteroátomo mais eletronegativo no anel de seis membros, no caso o nitrogênio para as diiminas utilizadas, a ligação CN no anel possui caráter polar, se comparada com uma ligação CC. A polaridade da ligação CN aliada à desblindagem causada pela nuvem π fazem com que os núcleos de hidrogênio ligados ao anel tenham diferentes graus de blindagem magnética, notadamente os núcleos de hidrogênio ligados aos carbonos adjacentes ao

nitrogênio sendo os núcleos mais desblindados. Para o ligante 2,2'-bipiridina (Figura 77), esses núcleos mais desblindados encontram-se nas posições 6,6' do anel, seguido dos núcleos de hidrogênio ligados ao carbono C3,3' (*orto*), carbono C4,4' (*meta*) e o mais blindado na posição *para* (C5,5'). Para o ligante 1,10-fenantrolina (Figura 83), os núcleos de hidrogênio mais blindados encontram-se nas posições 5,6 e 3,8, com os núcleos mais desblindados nas posições 2,9 adjacentes aos heteroátomos de nitrogênio. No ligante 1,10-fenantrolina-5,6-diona (Figura 88), as posições 5 e 6 possuem grupos carbonila, cujo efeito magnético se faz sentir nos núcleos de hidrogênio nas posições vizinhas, 4 e 7. Porém, os núcleos de hidrogênio nas posições 2 e 9, vizinhas ao heteroátomo de nitrogênio, são aqueles que experimentam maior desblindagem magnética nessa molécula [72].

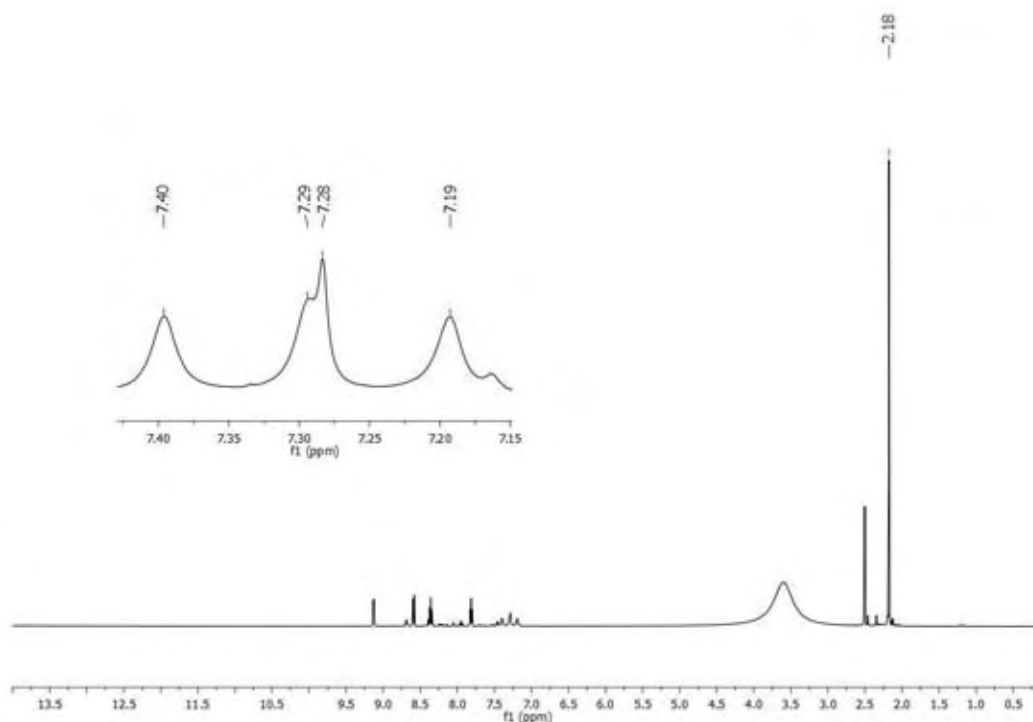
O espectro de RMN de ^1H do composto **9** está representado pela Figura 78 e os valores dos deslocamentos químicos serão atribuídos segundo o esquema de numeração indicado [114].

Figura 77 - Esquema de numeração adotado para **9**.



Fonte: o autor.

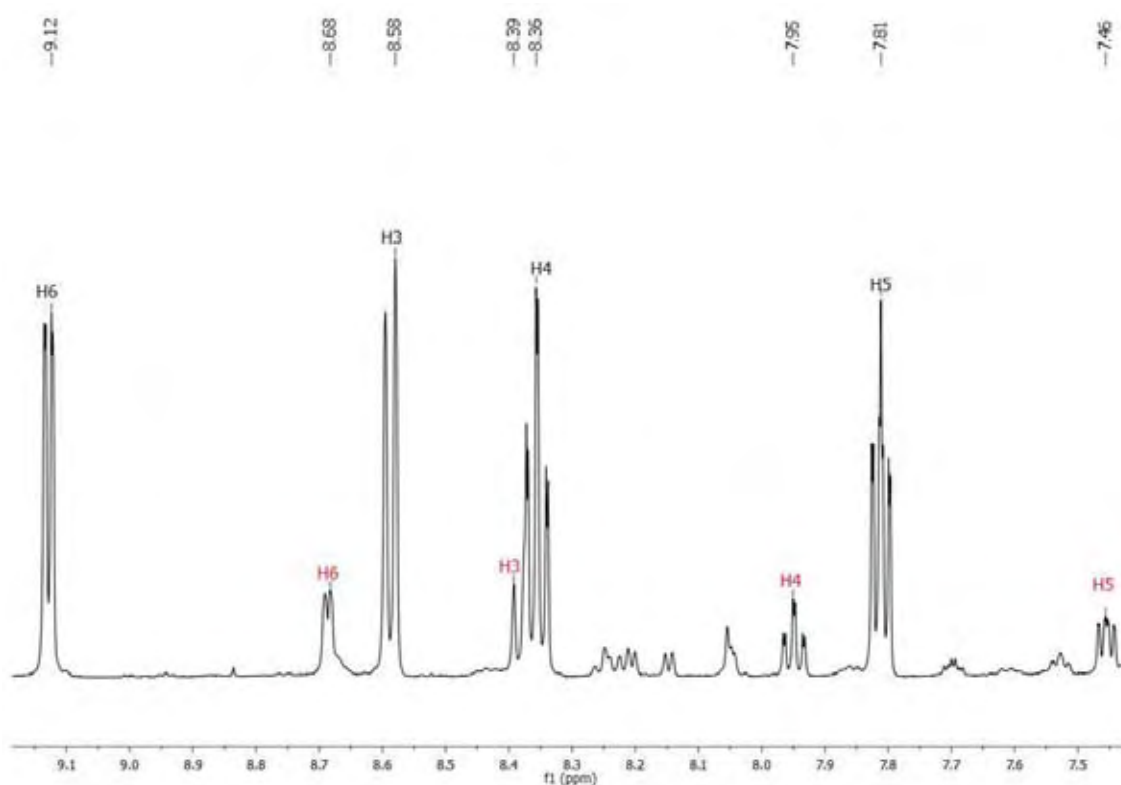
Figura 78 - Espectro de RMN-¹H do composto **9** a 500 MHz, solvente DMSO-*d*₆.



Fonte: o autor.

Analisando a ampliação da região entre δ 7,42 e δ 7,19, notam-se os três sinais separados por 50 Hz atribuídos a hidrogênio ligado a ¹⁴N [72], além do sinal em δ 7,28, atribuído ao clorofórmio presente na estrutura cristalina do complexo. O sinal em δ 2,18 é atribuído aos grupos -CH₃ do ligante 4,4'-5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol livre em solução. É importante destacar a existência de dois singletos de baixa intensidade em δ 2,05 e δ 2,30 que podem estar relacionados à espécie em solução na qual o ligante LH₂ está coordenado no modo quelante; porém a espécie é minoritária. A presença de clorofórmio na composição do complexo **9** foi detectada pelo aparecimento do sinal em δ 7,28.

Figura 79 - Ampliação da região do espectro de RMN- ^1H do composto **9**, com sinais relativos à 2,2'-bipiridina coordenada (em preto) e livre em solução (vermelho).



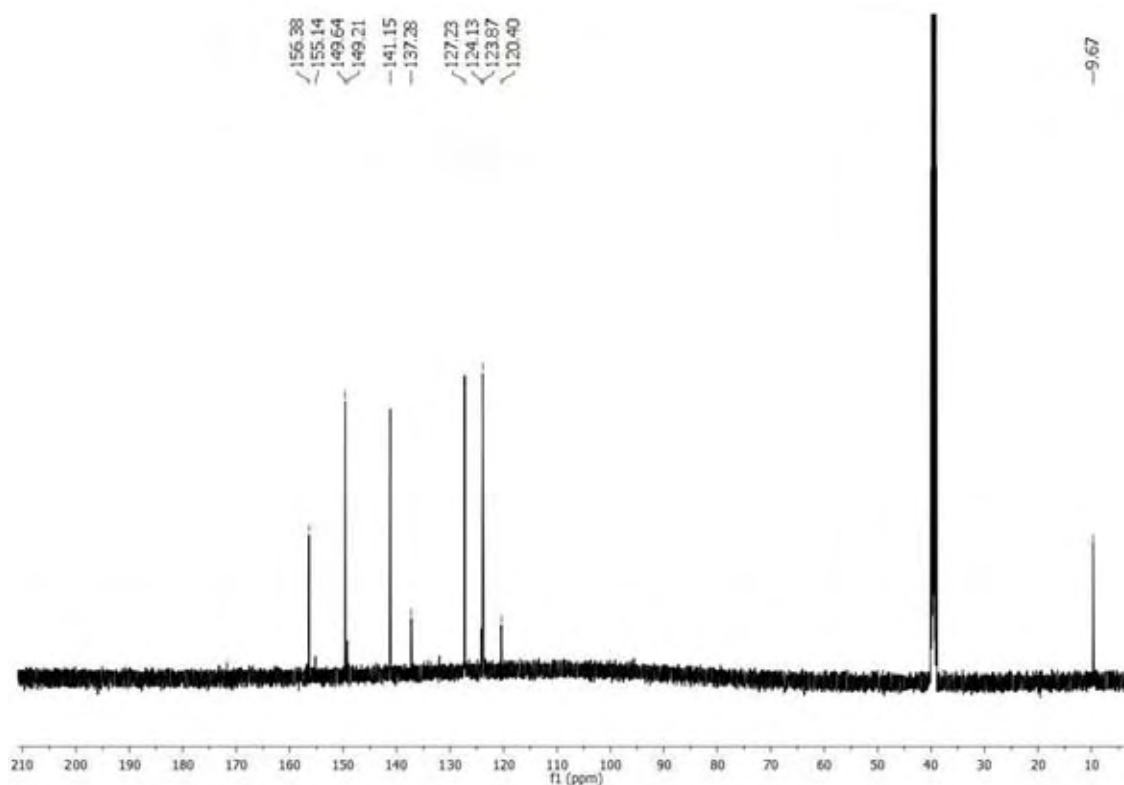
Fonte: o autor.

Nota-se um conjunto bem definido de quatro sinais entre $\delta 9,2$ e $\delta 7,7$, atribuídos aos núcleos de hidrogênio H3, H4, H5 e H6 do ligante 2,2'-bipiridina coordenado ao íon Pd(II). Os deslocamentos apresentados são coerentes com a coordenação quelante da 2,2'-bipy. Exemplificando, o deslocamento para campo baixo do hidrogênio H6 ($\delta 9,12$) em comparação do mesmo no ligante livre ($\delta 8,68$) se deve à desblindagem sofrida pela coordenação do nitrogênio piridínico na posição vizinha. Cabe mencionar ainda que, nessa mesma região espectral, é possível identificar um segundo conjunto de sinais de baixa intensidade associados possivelmente aos núcleos de hidrogênio do ligante 2,2'-bipy livre.

Os dados obtidos a partir da espectroscopia RMN mostram que o composto **9** também sofre processos de troca de ligantes em solução de DMSO- d_6 , resultando na dissociação do ligante LH₂ e, em menor extensão, da 2,2'-bipiridina.

No espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **9** (Figura 80) são observados dez sinais entre $\delta 160$ e $\delta 120$, sendo cinco deles (de maior intensidade) atribuídos aos núcleos de carbono da 2,2'-bipiridina coordenada e outros cinco relacionados atribuídos aos átomos da 2,2'-bipy livre em solução [115-116] (Tabela 23).

Figura 80 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **9** a 125 MHz, solvente DMSO- d_6 .



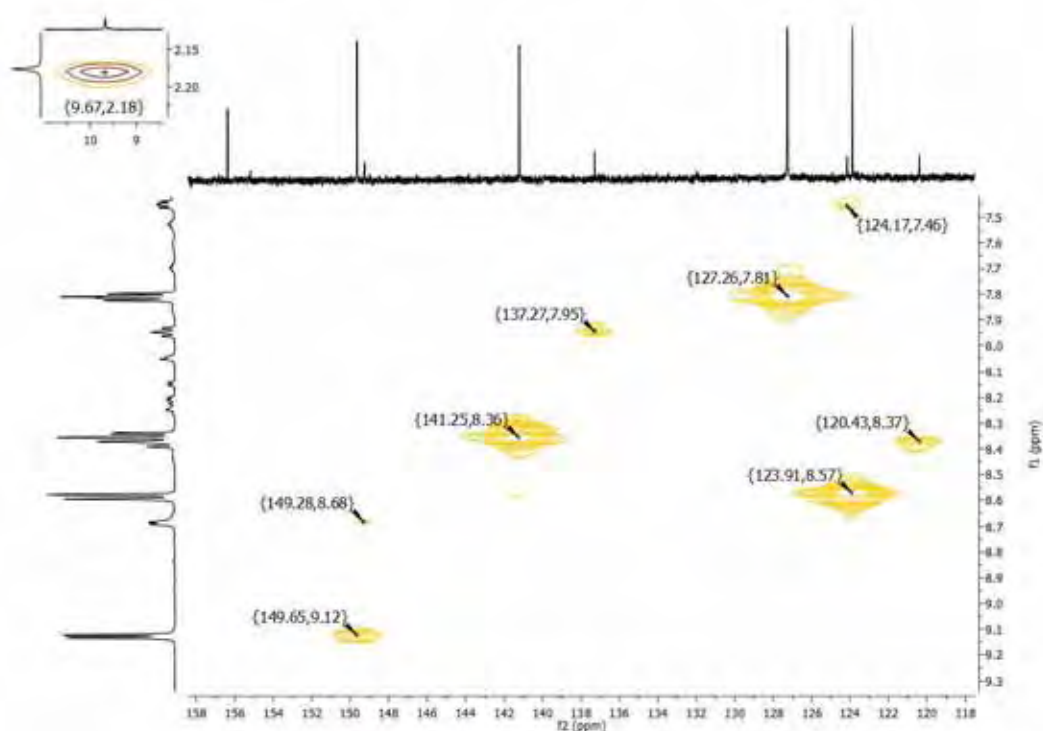
Fonte: o autor.

O sinal em δ 9,67 é atribuído à metila nas posições 4,4', 5,5' do ligante LH₂ dissociado em solução.

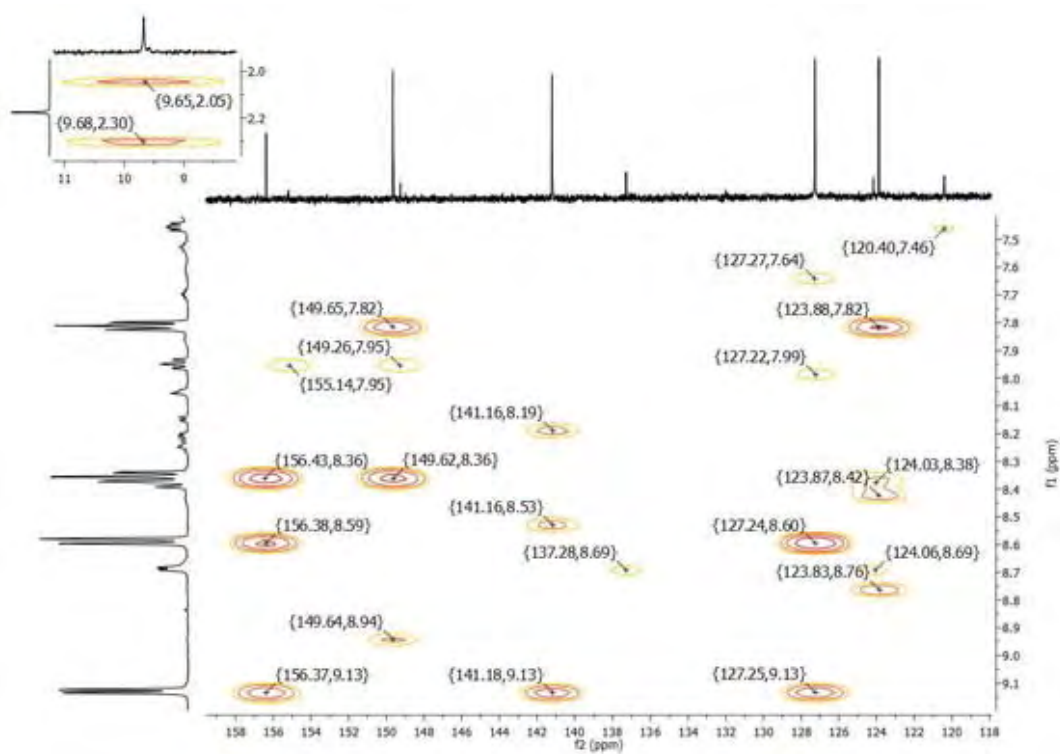
Tabela 23 - Deslocamentos químicos (ppm) para ^{13}C do composto **9** e respectiva atribuição [114-115].

δ - bipy coordenada	δ - bipy livre em solução	Atribuição
156,38	155,14	C2
149,64	149,21	C6
141,15	137,28	C4
127,23	124,13	C5
123,87	120,40	C3

Experimentos de correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C (HMBC, HMQC) foram realizados e estão expostos nas Figuras 81 e 82:

Figura 81 - Espectro HMQC do composto **9** a 11,7 T.

Fonte: o autor.

Figura 82 - Espectro HMBC do composto **9** a 11,7 T.

Fonte: o autor.

O espectro HMQC apresenta as correlações diretas ^1H - ^{13}C e na Figura 81 são apresentadas as figuras de correlação expandidas no espectro. Para a espécie em solução na qual a 2,2'-bipy está coordenada, o sinal em $\delta 149,65$ correlaciona-se com o duplete em $\delta 9,12$; o sinal em $\delta 141,21$ correlaciona-se com duplo duplete em $\delta 8,36$; o sinal em $\delta 127,28$ correlaciona-se com o duplo duplete em $\delta 7,81$ e finalmente, o sinal em $\delta 123,86$ correlaciona-se com o duplete em $\delta 8,57$. O carbono em $\delta 156,35$ não se correlaciona com nenhum hidrogênio, sendo atribuído como o carbono quaternário na posição 2,2'. A presença de 2,2'-bipy livre também é detectada nesse espectro de correlação, uma vez que o sinal em $\delta 149,20$ correlaciona-se com o sinal em $\delta 8,68$; os sinais em $\delta 137,29$ e $\delta 124,17$ correlacionam-se com os sinais em $\delta 7,95$ e $\delta 7,46$, respectivamente, além do sinal em $\delta 120,37$ correlacionar-se com o sinal em $\delta 8,37$. O carbono em $\delta 155,13$ não se correlaciona com nenhum núcleo de hidrogênio, sendo quaternário na posição 2,2'. Outra correlação possível de se observar encontra-se em torno de $\delta 9,5$ no espectro de ^{13}C , visto que esse sinal se correlaciona com o sinal em $\delta 2,18$ no espectro de ^1H . Esse sinal é atribuído às metilas nas posições 4,4',5,5' do ligante LH_2 livre.

No espectro de correlação indireta HMBC (Figura 82), observa-se um conjunto de sinais atribuídos segundo a Tabela 24:

Tabela 24 - correlações indiretas ^1H - ^{13}C para o composto 9.

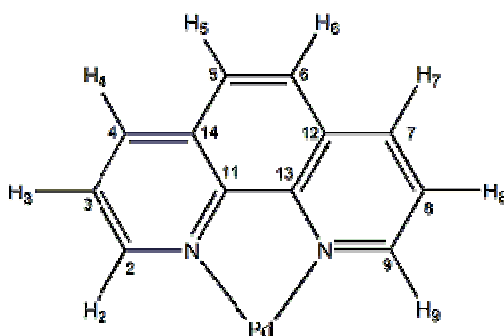
HMBC – bipy coordenada				HMBC - bipy livre			
núcleo	δ	núcleo	δ	núcleo	δ	núcleo	δ
C2	156,35	H6	9,13	C2	155,13	H4	7,95
		H3	8,59				
		H4	8,36				
C3	123,86	-	8,76*	C3	120,37	H5	7,46
		H4	8,42				
		H5	7,82				
C4	141,21	H6	9,13	C4	137,29	H6	8,69
		H3	8,53				
		-	8,19*				
C5	127,28	H6	9,13	C5	124,14	H6	8,69
		H3	8,60			H3	8,38
		-	7,99*				
		-	7,64*				
C6	149,65	-	8,94*	C6	149,20	H4	7,95
		H6	8,36				
		H5	7,82				

*correlações referentes a outras espécies em solução

Na Figura 82 há uma expansão onde se pode observar a figura de correlação entre o carbono em δ 9,65 com o hidrogênio em δ 2,05, associada às metilas na posição 5,5' do ligante LH₂, assim como o carbono em δ 9,68 com o hidrogênio em δ 2,30 atribuíveis às metilas nas regiões 4,4' mais blindadas do ligante LH₂, indicando, assim, que o composto [Pd(bipy)(LH₂)]²⁺ ainda está presente em solução.

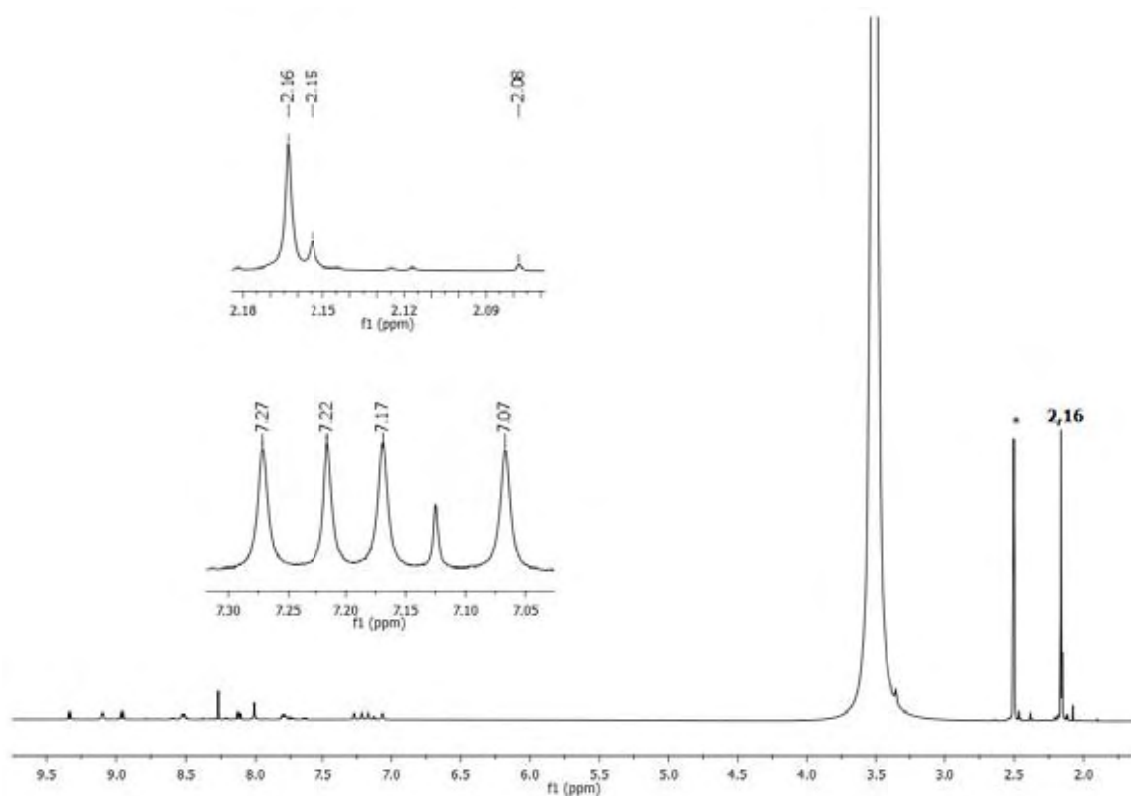
O espectro de RMN de ¹H do composto **10** encontra-se representado na Figura 84. Os valores dos deslocamentos químicos serão atribuídos segundo o esquema de numeração indicado:

Figura 83 - Esquema de numeração adotado para **10**.



Fonte: o autor.

Figura 84 - Espectro de RMN-¹H do composto **10** a 500 MHz, solvente DMSO-*d*₆.



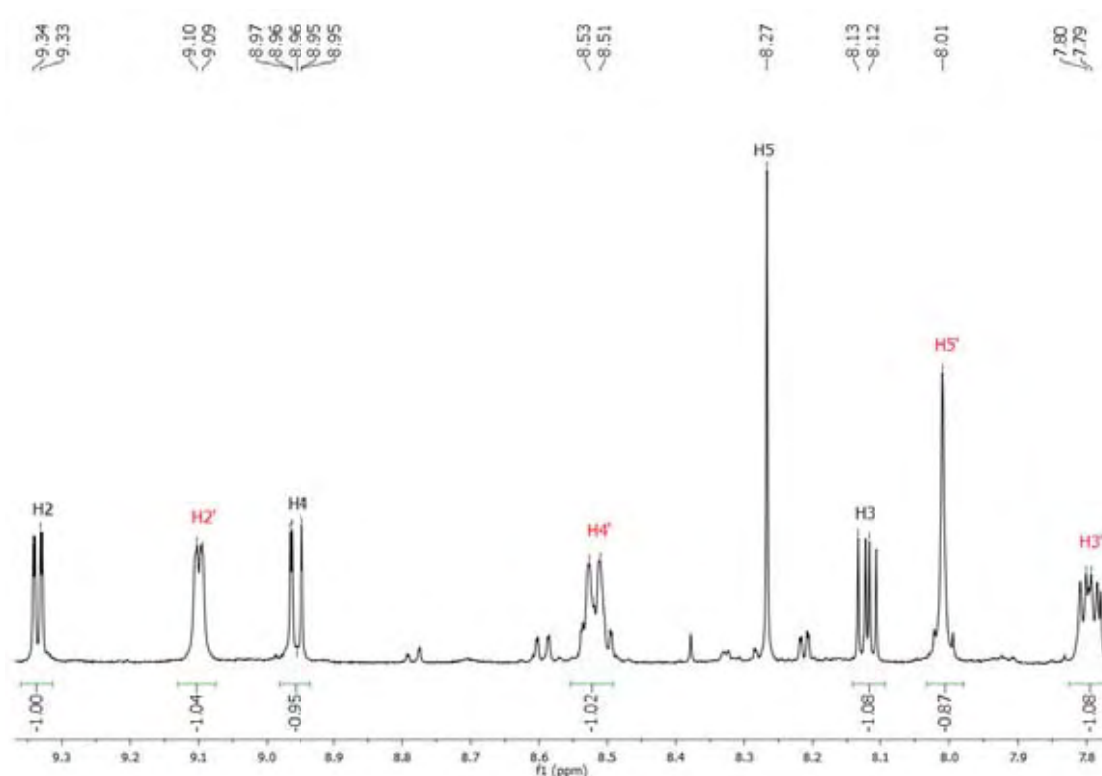
Fonte: o autor.

Na região de campo alto, observa-se um pico em δ 2,16 atribuído aos núcleos de hidrogênio dos grupos metila, do ligante LH₂ dissociado. Picos de menor intensidade nessa região espectral podem ser atribuídos a diferentes espécies em solução contendo o ligante LH₂.

O conjunto de sinais em destaque na região de δ 7,30 a δ 7,05 corresponde aos grupos NH, com o tripleto principal em δ 7,27, δ 7,17 e δ 7,07 (50 Hz) atribuído a núcleo de hidrogênio ligado a ¹⁴N [71]. O sinal em δ 7,22 é característico da presença de CHCl₃ na composição do composto **10**, o que concorda com os dados de análise elementar para esse composto.

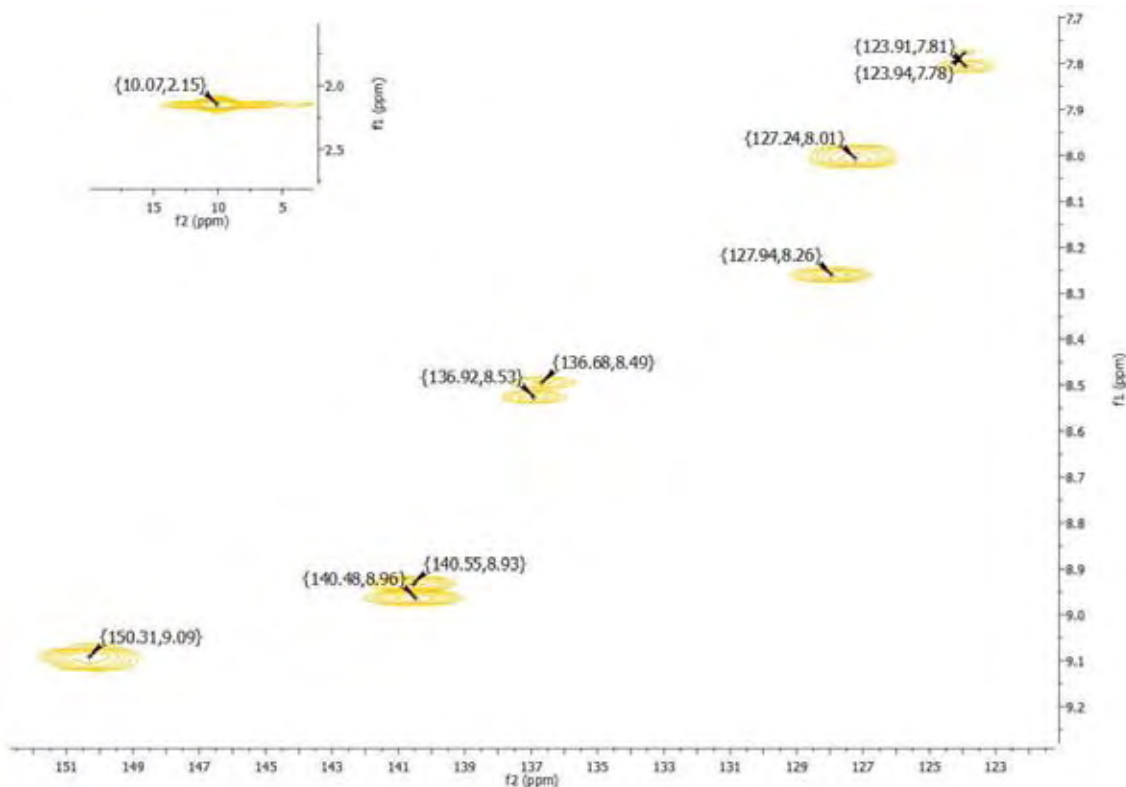
Nota-se um conjunto de sinais entre δ 9,5 e δ 7,5, atribuídos aos núcleos de hidrogênio nas posições H3, H4, H5 e H6 do ligante 1,10-fenantrolina coordenada; porém, nessa mesma região espectral é possível identificar um segundo conjunto de sinais relacionados aos núcleos de hidrogênio do ligante 1,10-phen livre (Figura 82) [116], como resultado de reações de troca de ligantes envolvendo o composto **10** em DMSO-*d*₆.

Figura 85 - Ampliação da região do espectro de RMN-¹H do composto **10**, com sinais relativos a 1,10-fenantrolina coordenada (em preto) e livre em solução (vermelho).



Fonte: o autor.

Os espectros de correlação ¹H-¹³C HMQC e correlação indireta ¹H-¹³C HMBC do composto **10** são apresentados nas Figuras 86 e 87, respectivamente.

Figura 86 - Espectro HMQC para **10**, a 11,7 T.

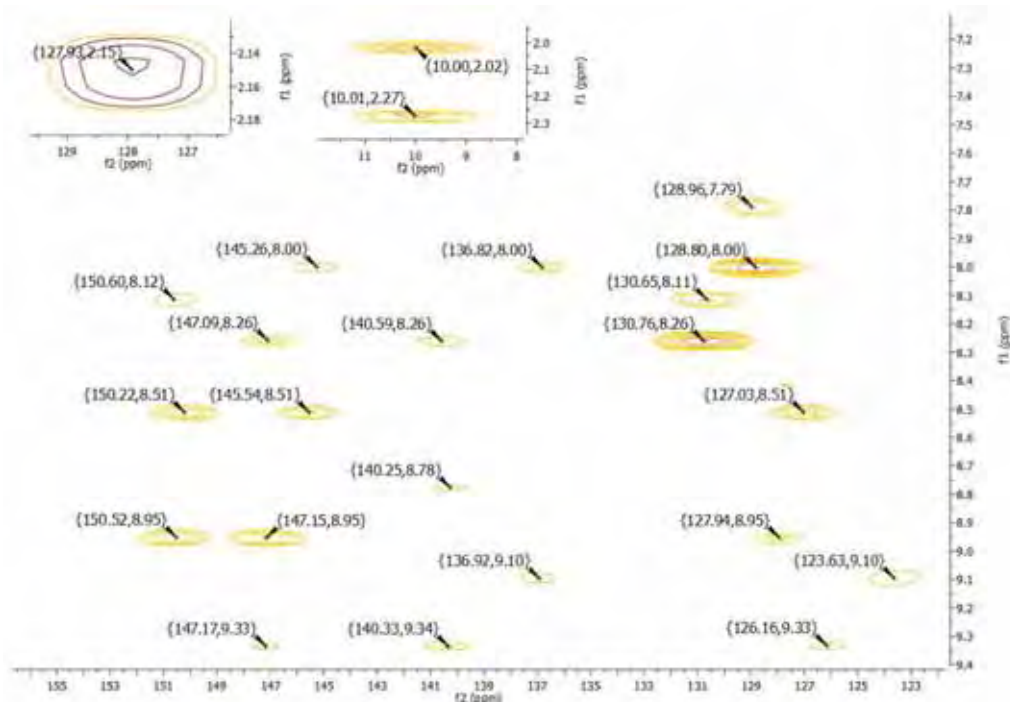
Fonte: o autor.

Na Figura 86 são apresentadas as figuras de correlação direta ^1H - ^{13}C , onde se observa um sinal em $\delta 150,31$ correlacionado com o sinal em $\delta 9,09$; o sinal em $\delta 140,48(55)$ correlaciona-se com o duplete em $\delta 8,95$. O sinal em $\delta 136,92$ correlaciona-se com o duplete em $\delta 8,53$, bem como o sinal em $\delta 136,68$ correlaciona-se com o sinal em $\delta 8,49$.

Os sinais em $\delta 127,94$ e $\delta 127,24$ se correlacionam com os singletos em $\delta 8,27$ e $\delta 8,00$, respectivamente. O aparecimento do singlete em $\delta 8,27$ e $\delta 8,00$ indica a presença de duas espécies principais em solução, cuja simetria torna equivalente magneticamente as posições 5 e 6.

Finalmente, o sinal em $\delta 123,94(91)$ correlaciona-se com o duplo duplo duplete em $\delta 7,88-7,81$. A ampliação mostra o sinal em $\delta 10,07$ correlacionado com o sinal em $\delta 2,15$, atribuído às metilas do ligante LH_2 totalmente dissociado em solução.

Nos espectros de correlação direta HMQC e indireta HMBC, apresentados nas Figuras 86 e 87, observam-se um conjunto de sinais atribuídos segundo a Tabela 25 [115-117]

Figura 87 - Espectro HMBC para **10**, a 11,7 T.

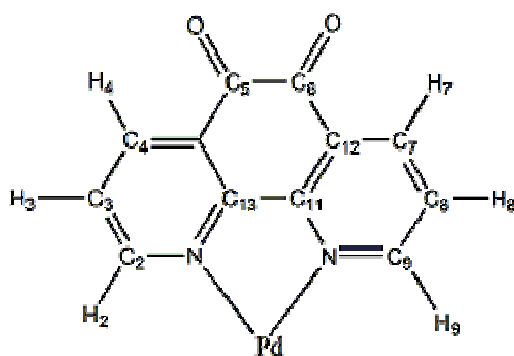
Fonte: o autor.

Tabela 25 - Correlações ^1H - ^{13}C para o composto **10** e suas respectivas atribuições.

HMQC/HMBC – [Pd(phen)(LH ₂)]Cl ₂				HMQC/HMBC - phen livre			
núcleo	δ	núcleo	δ	núcleo	δ	núcleo	δ
C2/C9	150,60	H4	8,95	C2/C9	150,31	H4	7,95
		H3	8,12			C3/C8	123,91
C3/C8	126,16	H2	9,33	C4/C7	136,92		
C4/C7	140,48	H2	9,33			C5/C6	127,24
		H5	8,27	C11/C13	145,54		
C5/C6	127,94	H4	8,95			C11/C13	145,54
		C11/C13	147,09	H2	9,33		
C12/C14	130,70			H4	8,95	C12/C14	128,80
		-CH ₃ ^{4/4'} (LH ₂)	10,00	-CH ₃ ^{4/4'} (LH ₂)	2,27		
-CH ₃ ^{5/5'} (LH ₂)	10,01					-CH ₃ ^{5/5'} (LH ₂)	2,02
		-CH ₃ ^{4/4'.5/5'} (LH ₂)	10,07	-CH ₃ ^{4/4'.5/5'} (LH ₂)	2,15		
-CH ₃ ^{5/5'} (LH ₂)	10,01	-CH ₃ ^{5/5'} (LH ₂)	2,02				

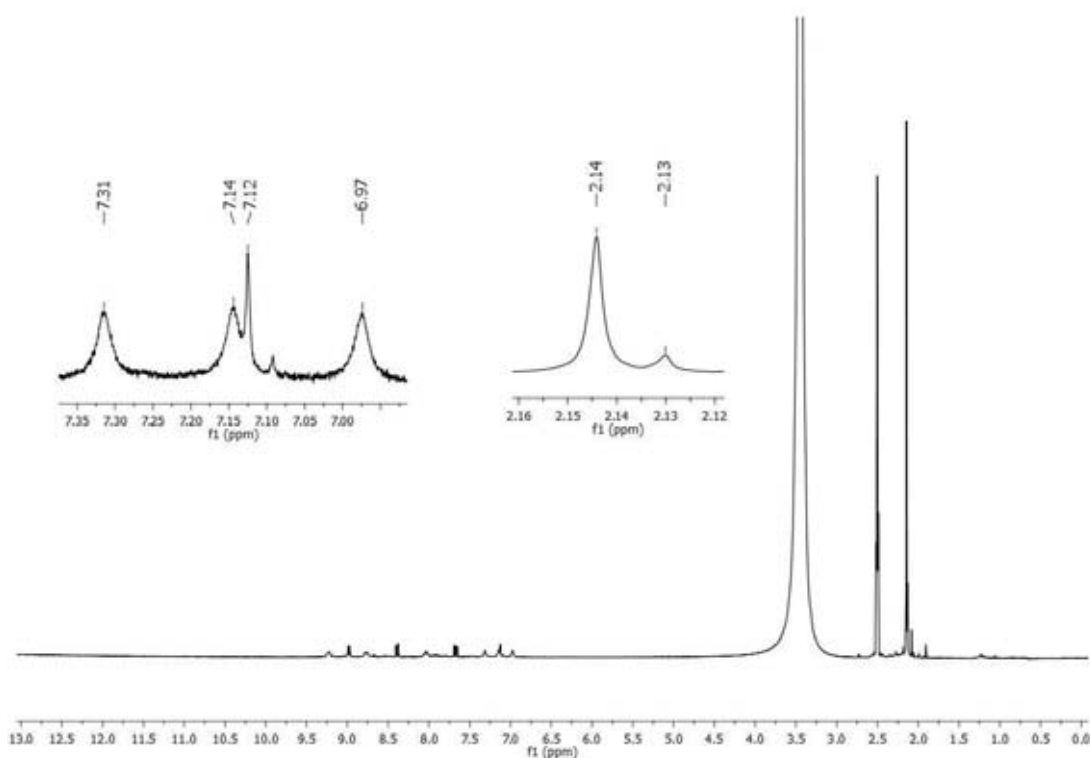
O espectro de RMN de ^1H do composto **11** foi obtido a 300 MHz e está representado na Figura 86; os valores dos deslocamentos químicos serão atribuídos segundo o esquema de numeração indicado.

Figura 88 - Esquema de numeração adotado para **11**.



Fonte: o autor.

Figura 89 - Espectro de RMN- ^1H do composto **11**, a 300 MHz, solvente $\text{DMSO}-d_6$.



Fonte: o autor.

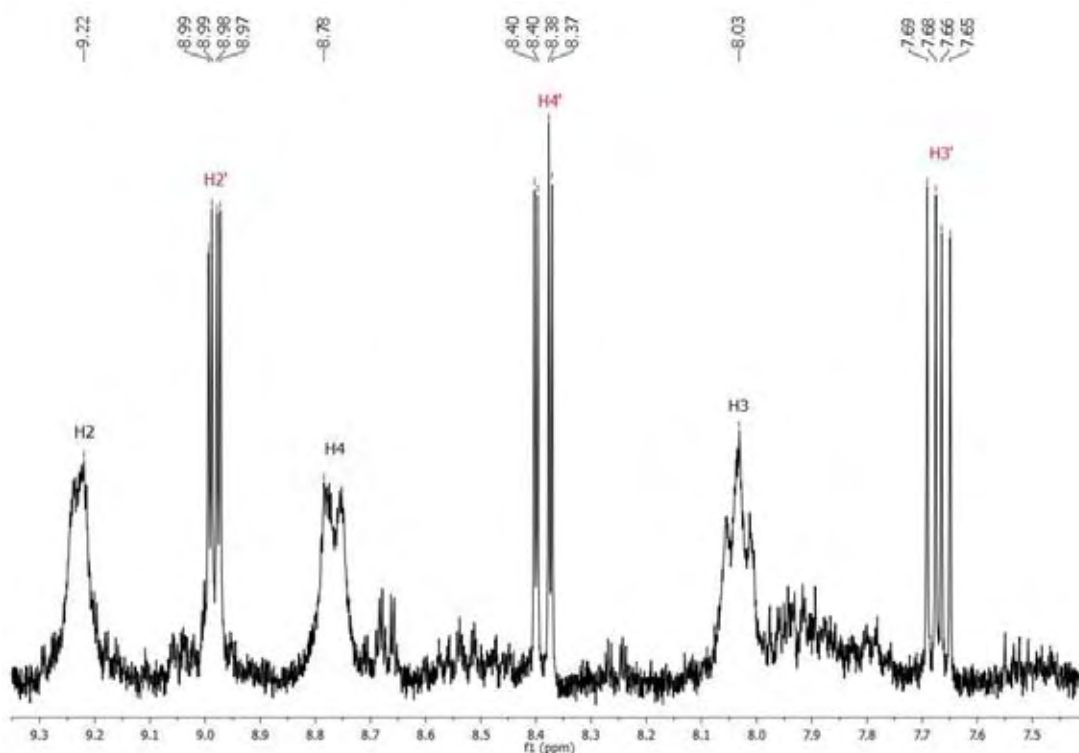
Nesse espectro observa-se um conjunto de sinais entre $\delta 7,4$ e $\delta 6,9$, separados em 50 Hz e atribuídos ao núcleo de hidrogênio ligado a ^{14}N [72] presente no ligante LH_2 . Os sinais em $\delta 2,14$ e

δ 2,13 referem-se aos grupos $-\text{CH}_3$ do ligante LH_2 , visto que o sinal em δ 2,14 de maior intensidade é relativo a esse ligante totalmente dissociado em solução. A presença de CHCl_3 na composição do complexo **11** foi detectada pelo aparecimento do seu sinal característico em δ 7,12.

Margiotta *et al.*, [118] atribuíram os sinais referentes aos núcleos de ^1H no complexo $[\text{PtCl}_2(\eta^2\text{-C}_2\text{H}_4)(\text{phedio})]$ em δ 9,60 (dd), δ 8,80 (dd) e δ 8,17 (dd). Já a atribuição dos sinais da 1,10-fenantrolina-5,6-diona livre em δ 9,12 (dd), δ 8,51 (dd) e δ 7,59 (dd) foi descrita por Amouyal e Homsí [119].

Considerando as atribuições acima, observa-se na Figura 90 dois conjuntos de sinais principais, sendo o primeiro em δ 8,99 (duplo duplo duplete), δ 8,40 (duplo duplete) e δ 7,66 (multiplete), referentes ao ligante pheno livre, e o segundo conjunto de sinais em δ 9,22, δ 8,78 e δ 8,03 referente à phendo coordenada, de acordo com a literatura. A Tabela 26 apresenta os principais deslocamentos químicos observados no espectro de RMN- ^1H do composto **11**.

Figura 90 - Ampliação da região do espectro de RMN- ^1H do composto **11**, com sinais relativos a 1,10-fenantrolina-5,6-diona coordenada (em preto) e livre em solução (vermelho).



Fonte: o autor.

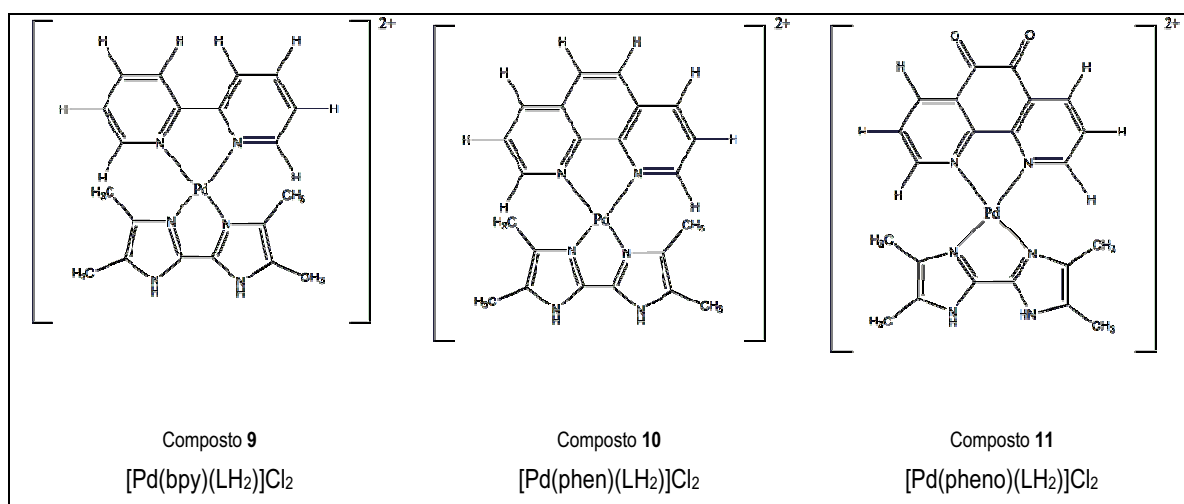
Tabela 26 - Deslocamentos químicos para ^1H do composto **11** e respectiva atribuição.

δ - pheno coordenada	δ - pheno livre em solução	Atribuição
9,22	8,99	H2
8,78	8,40	H4
8,03	7,66	H3

O deslocamento dos sinais de ^1H para campo mais baixo - se comparados com os sinais do ligante livre - é um indício da coordenação do ligante pheno.

Observou-se que a solubilidade desse composto não é apreciável nos solventes deuterados disponíveis, como CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ e D_2O , inviabilizando outros tipos de experimentos de RMN.

Com base nos dados espectrais e nos valores obtidos nos teores de C, H e N, propõem-se as seguintes estruturas para as compostos **9**, **10** e **11**, no estado sólido, sem considerar as moléculas de cristalização e contra-íons:

Figura 91 - Proposta estrutural para os compostos **9**, **10** e **11**.

Fonte: o autor.

Sugere-se a formação de espécies mononucleares nas quais os átomos de Pd(II) encontram-se em um ambiente quadrado planar com dois sítios de coordenação ocupados pelo 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol quelante e os outros ocupados pelas diiminas quelantes 2,2'-bipy (**9**), phen (**10**) e pheno (**11**). Todos os complexos são catiônicos e apresentam íons cloreto como contra-íon.

4.6.5 Atividade Citotóxica frente a linhagens tumorais murinas e promastigotas *Leishmania L. amazonensis*

A concentração de cada composto capaz de manter 50% das células tumorais vivas – índice de citotoxicidade 50% (IC₅₀) – não foi determinada devido à baixa solubilidade, havendo a precipitação dos complexos no meio de cultura.

A concentração de cada composto capaz de manter 50% das células parasitas vivas – índice de citotoxicidade 50% (IC₅₀) – foi determinada pela contagem dos parasitas vivos em Câmara de Neubauer após 72 horas de incubação. Os valores de IC₅₀ frente à forma promastigota de *Leishmania (L.) amazonensis* (MHOM/BR/71973/M2269) encontrados estão apresentados na Tabela 27. A determinação do IC₅₀ contra *Leishmania L. amazonensis* também foi prejudicada pela baixa solubilidade dos complexos no meio de cultura, sendo determinado o valor de IC₅₀ apenas para o composto **10**.

Tabela 27 - Valores de IC₅₀ frente às linhagens de células tumorais LM3, L929 e frente ao parasita *Leishmania L. amazonensis*, para os compostos [Pd(bpy)(LH₂)]Cl₂ (**9**), [Pd(phen)(LH₂)]Cl₂ (**10**), [Pd(pheno)(LH₂)]Cl₂ (**11**), e anfotericina B.

Composto	IC ₅₀ (μM)			Referência
	LM3	L929	<i>L. amazonensis</i>	
9	Precipitou	Precipitou	Precipitou	-
10	Precipitou	Precipitou	6,34	-
11	Precipitou	Precipitou	Precipitou	-
Anfotericina B	-	-	3,04	[120]

A despeito da precipitação dos compostos **9** e **11**, o composto **10** mostrou-se ativo contra promastigotas *L. amazonensis*. Esse composto, em particular, apresenta tanto o ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol quanto o ligante 1,10-fenantrolina, sendo o primeiro apreciado pela sua capacidade de transporte através da membrana celular [33]. Potencialmente, o composto **10** é o mais lipofílico, se comparado com **9** e **11**, o que pode ter influenciado positivamente em sua atividade [120].

4.7 Compostos $[Pd(P,P')LH_2]Cl_2$, (P,P' = difosfinas) e composto $\{[PdCl_2(PPh_3)]_2(\mu-LH_2)\}$

4.7.1 Análise elementar

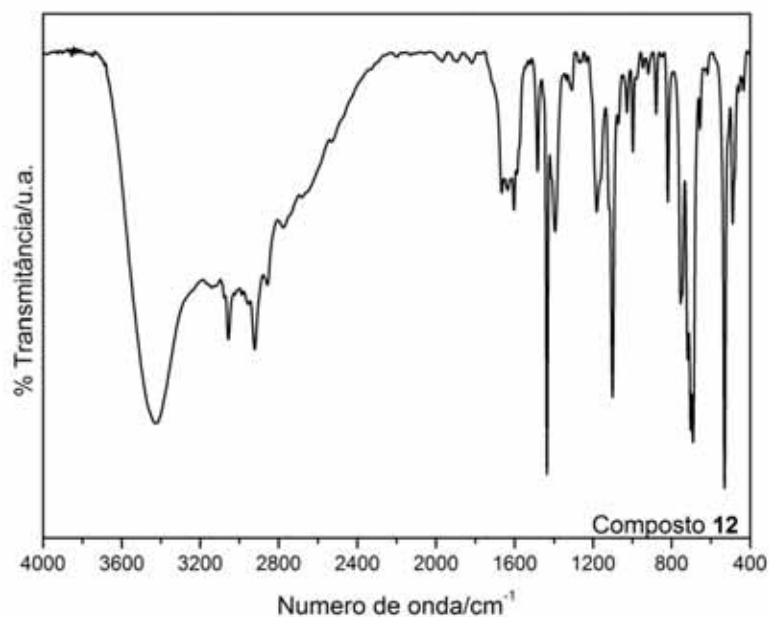
A análise elementar para C, H e N dos compostos **12** - **14** apresenta concordância com a estequiometria proposta (Tabela 28).

Tabela 28 - Resultados de análise elementar para os compostos **12** - **14**.

Compostos	%C		%H		%N	
	Obt.	Calc.	Obt.	Calc.	Obt.	Calc.
$[Pd(dppe)(LH_2)]Cl_2 \cdot 1,5H_2O \cdot 0,5CHCl_3$ (12):	51,2	53,1	5,0	4,7	7,0	6,8
$[Pd(dppet)(LH_2)]Cl_2 \cdot H_2O \cdot 0,5CHCl_3$ (13):	54,1	54,1	4,8	5,0	6,1	7,0
$[Pd(dppp)(LH_2)]Cl_2 \cdot 0,5H_2O \cdot 0,25CHCl_3$ (14):	54,2	54,6	5,4	5,1	7,0	6,8

4.7.2 Espectros vibracionais da família de compostos $[Pd(P,P')(LH_2)]Cl_2$

Na Figura 92 encontra-se o espectro vibracional na região do infravermelho para o composto **12**, com as bandas mais significativas atribuídas na Tabela 30. Notam-se bandas intensas ao longo do espectro, atribuídas aos modos vibracionais dos anéis aromáticos da difosfina dppe. Bandas alargadas na região de 3428-2500 cm^{-1} evidenciam a presença dos grupos OH (das moléculas de água de hidratação) e NH do ligante imidazólico envolvidos em ligação de hidrogênio, além da presença de grupos alifáticos ($-CH_3$, e $-CH_2-$) dos ligantes 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol e dppe.

Figura 92 - Espectro vibracional na região de 4000-400 cm^{-1} no infravermelho para **12**.

Fonte: o autor.

A coordenação do ligante LH_2 no modo quelante neutro no composto **12** foi evidenciada pelo aparecimento da banda em 1395 cm^{-1} ; a banda em 1170 cm^{-1} atribuída à deformação βNH do ligante LH_2 encontra-se parcialmente encoberta pelas bandas do ligante dppe. A coordenação da 1,2-bis-(difenílfosfina)etano de modo quelante foi detectada pelo deslocamento da banda com forte contribuição do modo $\nu\text{P-C}(\text{C}_6\text{H}_5)$ de 1122 cm^{-1} (dppe) para 1072 cm^{-1} (complexo **12**). Principais bandas atribuídas na Tabela 29.

Tabela 29 - Principais frequências no IV (cm^{-1}) do composto **12** e suas atribuições [33, 121]

12	Atribuições / cm^{-1}
3428-3141 <i>m</i>	νOH , νNH
3076-2922 <i>m</i>	νCH
1665 <i>f</i>	δHOH
1635 <i>f</i>	νCC
1604 <i>f</i>	νCN
1483 <i>f</i>	$\delta\text{CH}+\nu_{\text{anel}}$
1436 <i>F</i>	$\delta\text{CH}+\nu_{\text{anel}}$
1404 <i>om</i>	$\delta\text{P-CH}_2$
1395 <i>m</i>	$\delta\text{CH}_3+\beta\text{NH (LH}_2\text{)}$
1182 <i>m</i>	βCH
1170 <i>om</i>	βNH
1102 <i>F</i>	ϕ (dppe)
1072 <i>f</i>	modo q
1028 <i>f</i>	βCH , δCH , $\nu_{\text{anel (LH}_2\text{)}}$
879, 819 <i>f</i>	γCH
754, 747 <i>F</i>	γCH
718-691 <i>F</i>	γ_{anel}
531 <i>F</i>	modo y
489 <i>m</i>	modo t

ν =estiramento, δ =deformação angular, β =deformação no plano, γ = deformação fora do plano, ϕ =respiração de anel: *F* = forte, *m* = média, *f* = fraca, *om* = ombro.

O espectro vibracional na região do infravermelho do composto **13** está ilustrado na Figura 93. As bandas mais significativas foram atribuídas e encontram-se na Tabela 30.

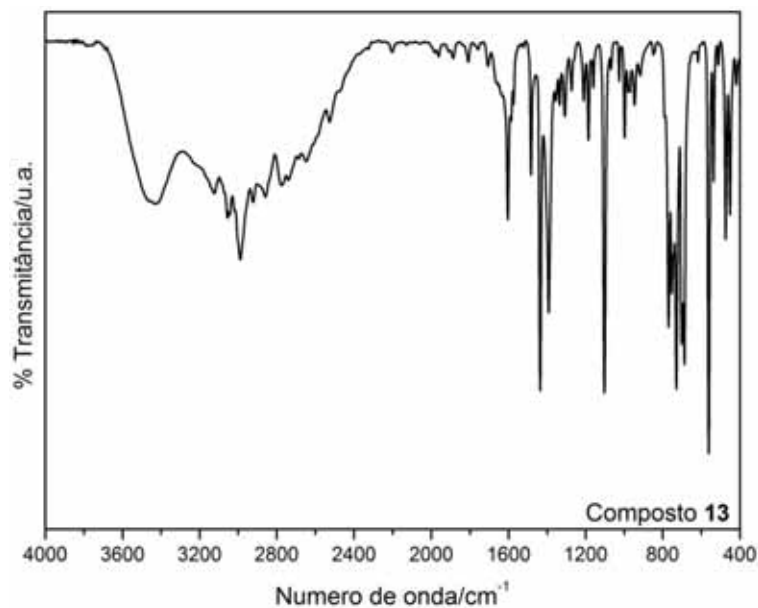
Observando-se o espectro no IV, nota-se a coordenação do ligante LH_2 no modo quelante neutro foi evidenciada pelo aparecimento de suas bandas típicas em 3123 (νNH) e 1392 cm^{-1} ($\delta\text{CH}_3+\beta\text{NH}$). A banda atribuída à deformação NH encontra-se totalmente encoberta pelas bandas do ligante dppe. Já a presença de moléculas de água na composição do complexo **13** foi evidenciada pelo aparecimento das bandas em 3421 (νOH) e 1660 cm^{-1} (δHOH).

Tabela 30 - Principais frequências no IV (cm^{-1}) do composto **13** e suas atribuições [33, 121].

13	Atribuições / cm^{-1}
3421-3123 <i>m</i>	νOH , νNH
3056 <i>m</i>	νCH
2989 <i>m</i>	νCH
1604 <i>m</i>	νCN
1583 <i>m</i>	νCC
1574 <i>f</i>	νCC
1436 <i>F</i>	$\delta\text{CH} + \nu_{\text{anel}}$
1402 <i>om</i>	$\delta\text{P-CH}_2$
1392 <i>F</i>	$\delta\text{CH}_3 + \beta\text{NH (LH}_2\text{)}$
1186 <i>f</i>	βCH
1104 <i>F</i>	ϕ (dppet)
1069 <i>f</i>	modo q
1026 <i>f</i>	βCH
770-729 <i>F</i>	γCH
703-688 <i>F</i>	γ_{anel}
562 <i>F</i>	modo y
474 <i>m</i>	modo t

ν =estiramento, δ =deformação angular, β =deformação no plano, γ = deformação fora do plano, ϕ =respiração de anel: *F* = forte, *m* = média, *f* = fraca, *om* = ombro.

Figura 93 - Espectro vibracional na região de 4000-400 cm^{-1} no infravermelho para **13**.



Fonte: o autor.

A coordenação da *cis*-1,2-bis(difenilfosfina)etileno foi diagnosticada pelo deslocamento da banda com forte contribuição do modo $\nu\text{P-C}(\text{C}_6\text{H}_5)$ de 1122 cm^{-1} (dppet) para 1069 cm^{-1} (complexo **13**).

A Figura 94 representa o espectro vibracional na região do infravermelho do composto **14**. As frequências das bandas mais significativas foram atribuídas e estão listadas na Tabela 31.

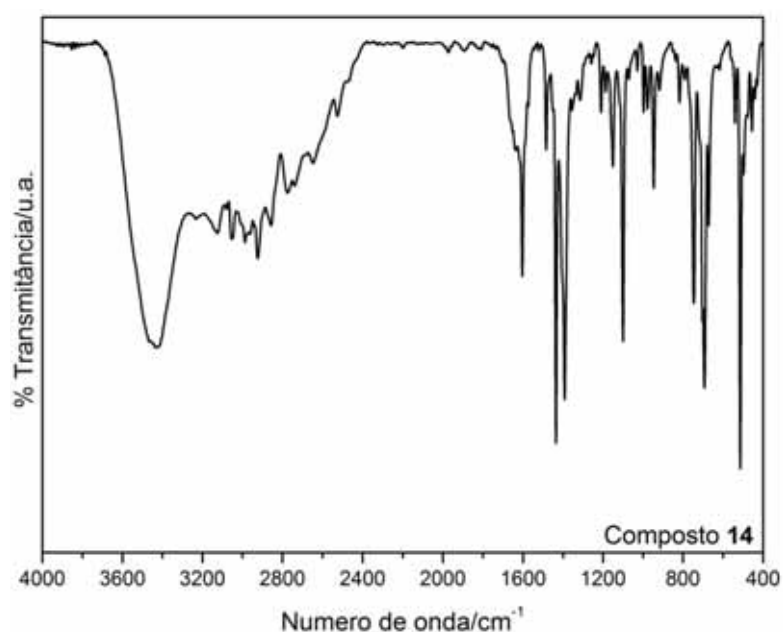
Tabela 31 - Principais frequências no IV (cm^{-1}) do composto **14** e suas atribuições [33, 121]

14	Atribuições / cm^{-1}
3429-3128 <i>F</i>	νOH , νNH
3054-2857 <i>m</i>	νCH
1652 <i>f</i>	δHOH
1603 <i>m</i>	νCN
1575 <i>f</i>	νCC
1483 <i>f</i>	$\delta\text{CH} + \nu_{\text{anel}}$
1435 <i>F</i>	$\delta\text{CH} + \nu_{\text{anel}}$
1404 <i>om</i>	$\delta\text{P-CH}_2$
1392 <i>F</i>	$\delta\text{CH}_3 + \beta\text{NH} (\text{LH}_2)$
1159 <i>om</i>	βNH
1152 <i>f</i>	βCH
1101 <i>F</i>	ϕ
1072 <i>f</i>	modo q
1029 <i>f</i>	βCH

948 <i>m</i>	β CH
746 <i>F</i>	γ CH
703-672 <i>F</i>	γ_{anel}
514 <i>F</i>	modo y
482 <i>f</i>	modo t

ν =estiramento, δ =deformação angular, β =deformação no plano, γ =deformação fora do plano, ϕ =respiração do anel: *F* = forte, *m* = média, *f* = fraca, *om* = ombro.

Figura 94 - Espectro vibracional na região de 4000-400 cm^{-1} no infravermelho para **14**.



Fonte: o autor.

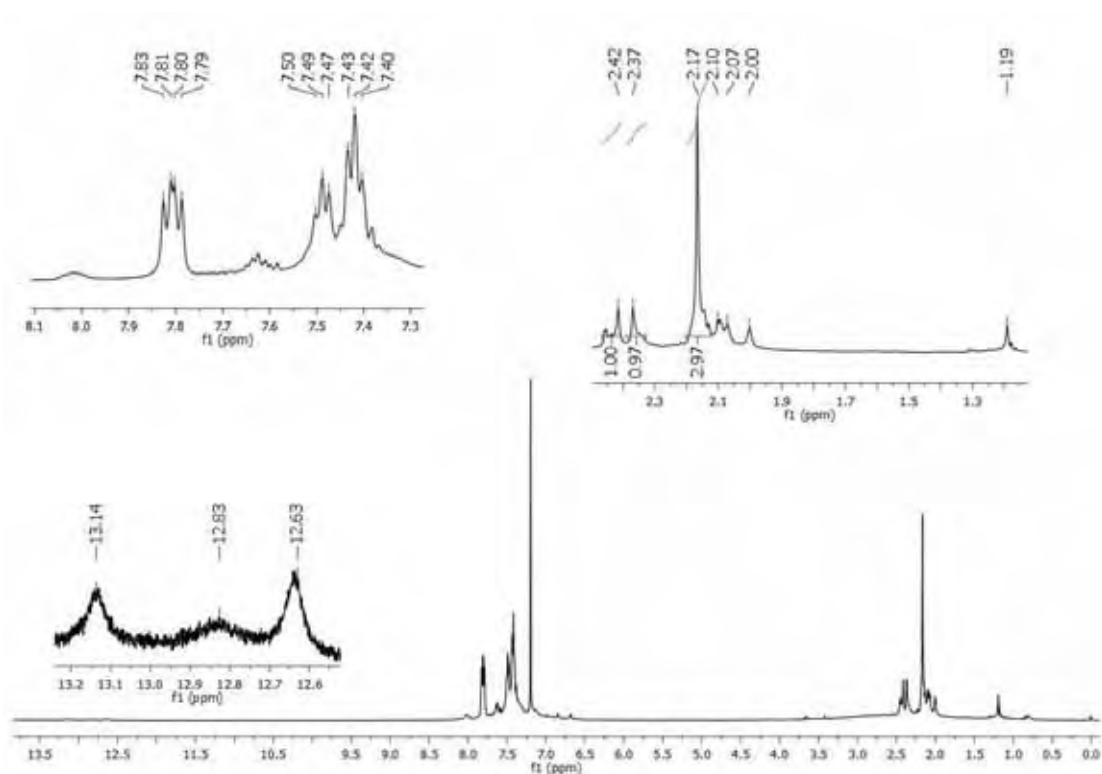
Analisando o espectro no IV do complexo **14**, constata-se a coordenação do ligante LH₂ no modo quelante neutro foi evidenciada pelo aparecimento de suas bandas típicas em 3234, 3128 e 1392 cm^{-1} . Não foi possível detectar a banda β NH na região de 1160 cm^{-1} devido à presença das bandas intensas do ligante dppp. As absorções em 3429 e 1652 cm^{-1} indicam a presença de água na composição do complexo **14**. A coordenação da 1,3-bis(difenilfosfina)propano foi evidenciada pelo

deslocamento da banda com forte contribuição do modo $\nu_{\text{P-C}}(\text{C}_6\text{H}_5)$ de 1122 cm^{-1} (dppp) para 1072 cm^{-1} (complexo **14**).

4.7.3 Espectroscopia de RMN

O espectro de RMN- ^1H do composto **12** (Figura 95) foi obtido em CDCl_3 (300 MHz).

Figura 95 - Espectro de RMN- ^1H do composto **12**, solvente CDCl_3 .



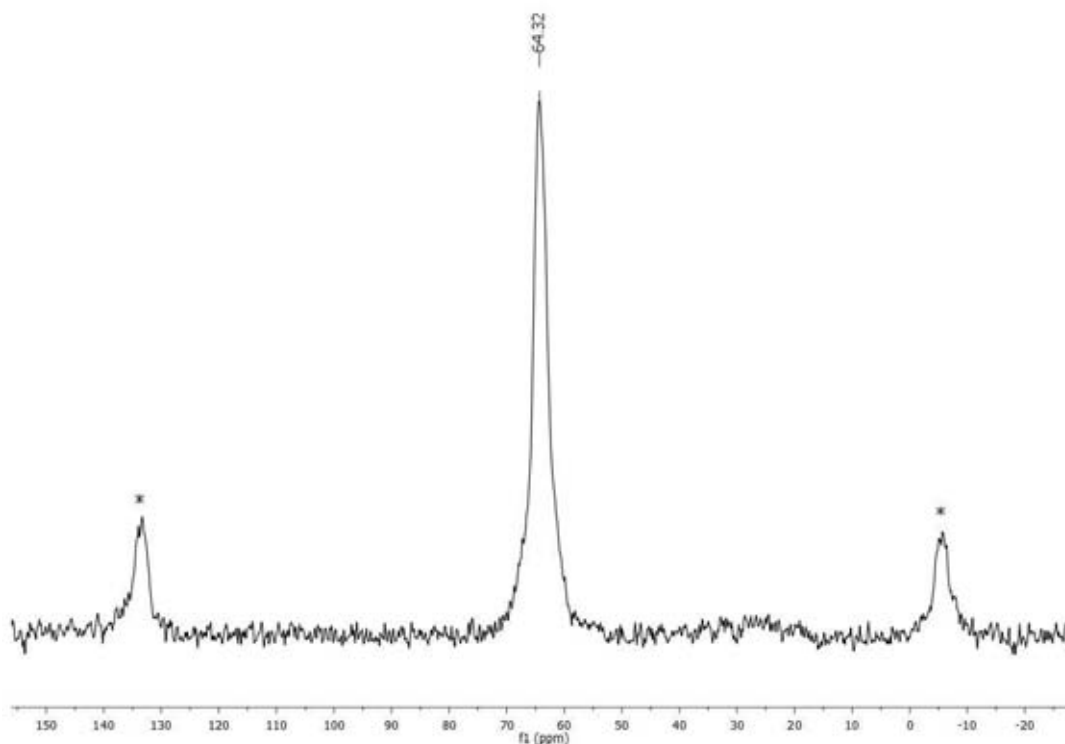
Fonte: o autor.

O espectro de RMN- ^1H do composto **12** apresenta um conjunto de sinais entre $\delta 8,1$ e $\delta 7,3$ referentes aos núcleos de hidrogênio dos grupos fenila pertencentes ao ligante dppe. Em $\delta 2,42$ e $\delta 2,37$ encontram-se os sinais referentes aos grupos $-\text{CH}_2$ da difosfina [122-123].

Entre $\delta 13,3$ e $\delta 12,5$ observam-se sinais referentes ao grupo NH do ligante bis-imidazólico. Observando-se a região de $\delta 2,5-1,0$, verifica-se a ocorrência da descoordenação do ligante LH_2 pelo aparecimento do sinal em $\delta 2,17$. Sinais de baixa intensidade são também observados nessa região, o que pode indicar a presença de outras espécies em solução.

Tendo em vista que o complexo **12** não mantém sua integridade estrutural em solução, empregou-se a espectroscopia de RMN em estado sólido com rotação no ângulo mágico (MAS-RMN) de ^{31}P . O espectro de MAS-RMN- ^{31}P do complexo **12** foi obtido e está representado pela Figura 96.

Figura 96 - Espectro de MAS-RMN- ^{31}P do complexo **12**. Os sinais destacados por * referem-se aos picos satélites.

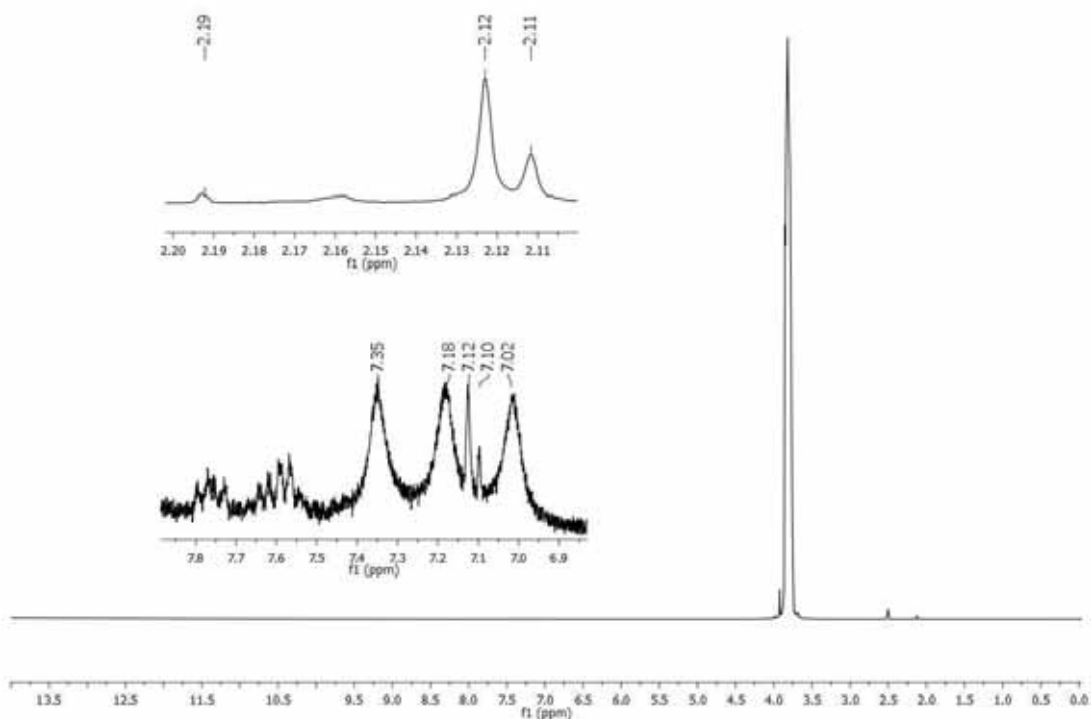


Fonte: o autor.

A presença de um único sinal de ^{31}P em $\delta 64,32$ no espectro de MAS-RMN indica que os ambientes químicos de ambos os átomos de fósforo são magneticamente equivalentes no estado sólido, sugerindo que a estrutura do complexo **12** tenha um caráter simétrico acentuado. Esses resultados mostram que os átomos de fósforo da dppe ocupam as posições *cis* junto ao íon Pd^{2+} enquanto que os sítios de coordenação remanescentes são ocupados pelos átomos de N do ligante LH_2 , evidenciando, assim, sua coordenação no modo quelante [123-125].

O espectro de RMN- ^1H do composto **13** (Figura 97) foi registrado em $\text{DMSO}-d_6$ (300 MHz).

Figura 97 - Espectro de RMN-¹H do composto **13**, a 300 MHz, solvente DMSO-d₆.

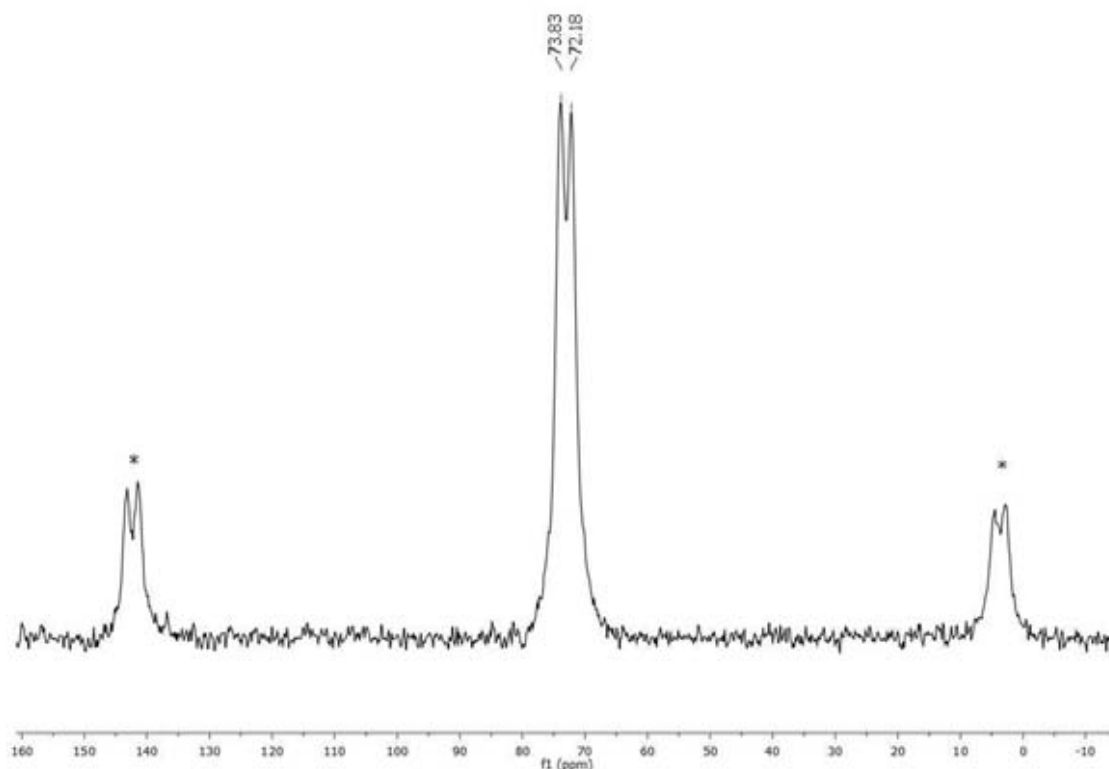


Fonte: o autor.

A baixa solubilidade desse composto em DMSO-*d*₆ resultou em uma diminuição considerável da definição do espectro. O espectro de RMN-¹H do composto **13** apresenta um conjunto de sinais entre δ 7,9 e δ 7,5 referentes aos núcleos de hidrogênio dos grupos fenila pertencentes ao ligante *cis*-dppet. O sinal referente ao núcleo de hidrogênio do grupo CH=CH encontra-se na região entre δ 7,5 e δ 6,9, sendo, provavelmente, o sinal em δ 7,10. A presença de clorofórmio na composição do complexo **13** foi detectada pelo aparecimento do sinal em δ 7,12. Com relação ao ligante bis-imidazólico, nota-se novamente a descoordenação do mesmo em solução pelo aparecimento do sinal em δ 2,17.

O espectro de MAS-RMN-³¹P do complexo **13** está ilustrado na Figura 98.

Figura 98 - Espectro de MAS-RMN-³¹P do complexo **13**. Os sinais destacados por * referem-se aos picos satélites.

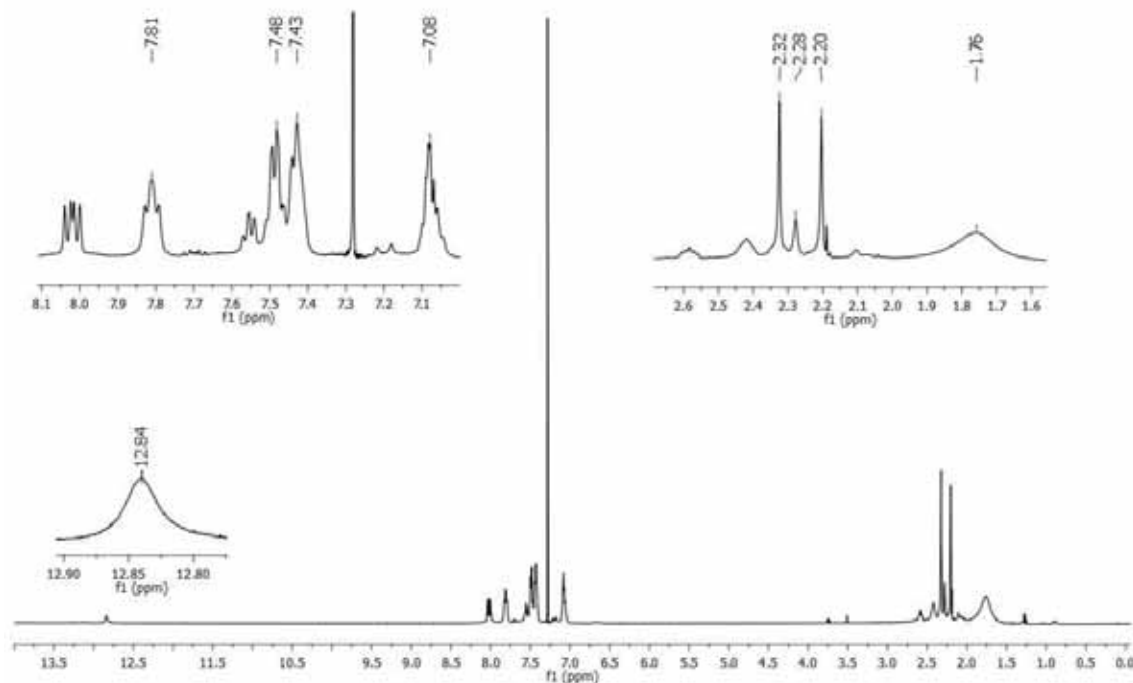


Fonte: o autor.

Na Figura 98 observam-se dois sinais relativos aos núcleos de fósforo da difosfina *cis*-dppet em δ 73,83 e δ 72,18. Curiosamente, a formação de quelatos a partir de *cis*-dppet e Pd²⁺ gera estruturas planares, sendo esperado, portanto, apenas um sinal [126-128]. O aparecimento de dois sinais muito próximos entre si sugere a existência de uma leve distorção no poliedro de coordenação ao redor do centro metálico, provocando uma perda da equivalência magnética dos átomos de fósforo.

A Figura 99 representa o espectro de RMN-¹H do composto **14** em CDCl₃ (300 MHz).

Figura 99 - Espectro de RMN-¹H do composto **14**, a 300 MHz, solvente CDCl₃.



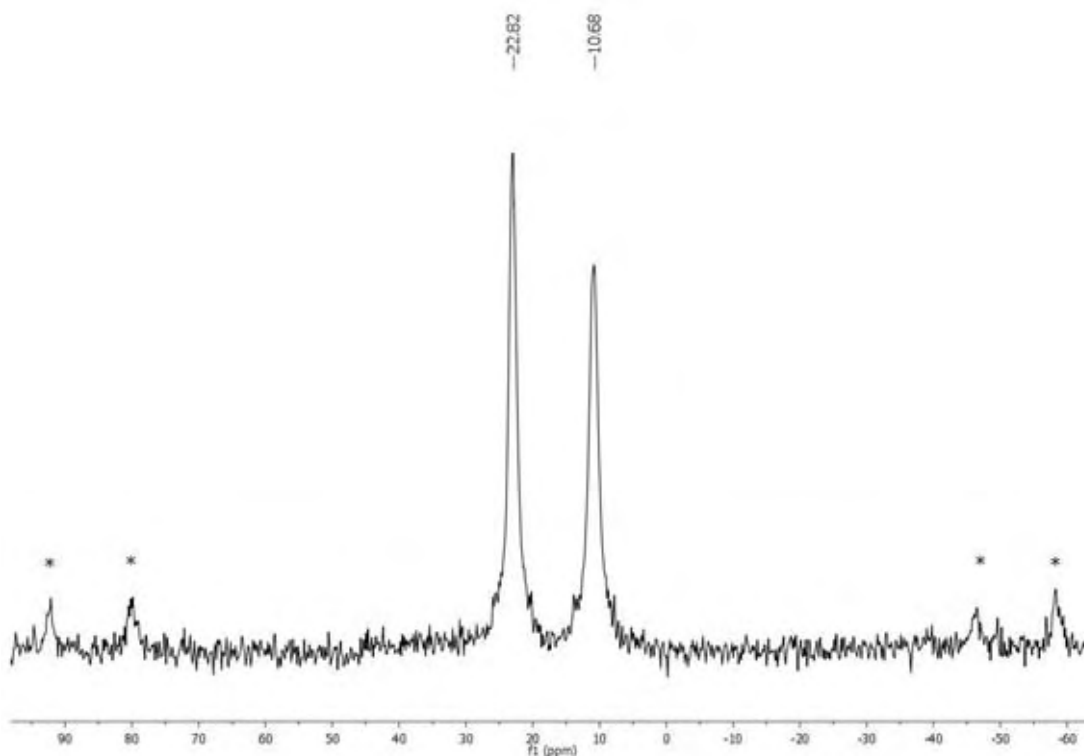
Fonte: o autor.

O espectro de RMN-¹H do complexo **14** (Figura 99) mostra os multipletos típicos dos núcleos de hidrogênio presentes nos anéis fenílicos do ligante dppp entre δ 8,1 e δ 7,0. Os simpletos atribuídos aos núcleos de hidrogênio dos grupos -CH₂ da difosfina são observados em δ 2,32 e δ 1,76 [26,129-130].

O sinal em δ 2,20 é atribuído aos grupos -CH₃ do ligante LH₂ livre em solução. A presença de sinais de baixa intensidade nessa região de campo alto sugere a existência de outras espécies em solução. O sinal alargado em δ 12,84 é atribuído aos grupos NH do ligante bis-imidazólico.

O espectro de MAS-RMN-³¹P do complexo **14** é mostrado na Figura 100.

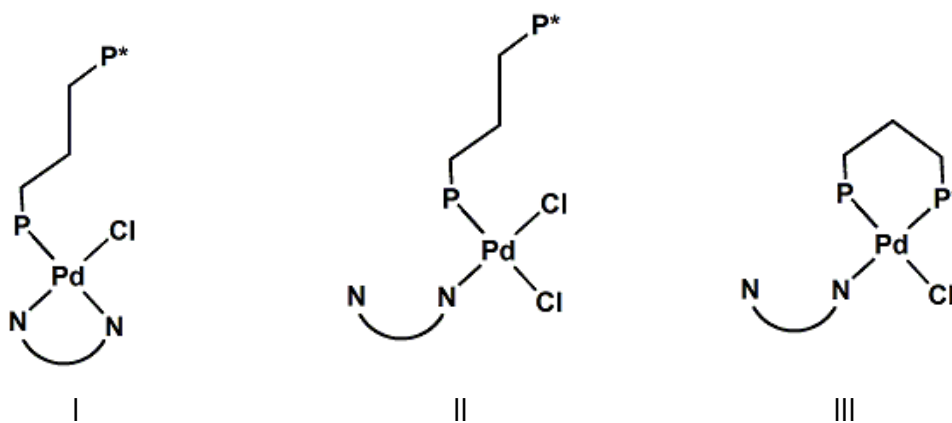
Figura 100 - Espectro de MAS-RMN- ^{31}P do complexo **14**. Os sinais destacados por * referem-se aos picos satélites.



Fonte: o autor.

Na Figura 100 observam-se dois sinais em $\delta 22,82$ e $\delta 10,68$ referentes aos núcleos de fósforo do ligante dppp. Diferentemente do comportamento observado para os complexos **12** e **13**, o aparecimento desses sinais indica que o ambiente químico dos átomos de fósforo da difosfina em **14** é significativamente diferente (P e P*). Nesse contexto, pode-se propor os seguintes arranjos ao redor do poliedro de coordenação do Pd(II):

Figura 101 - Possíveis arranjos ao redor do poliedro de coordenação do Pd(II) em **14**.

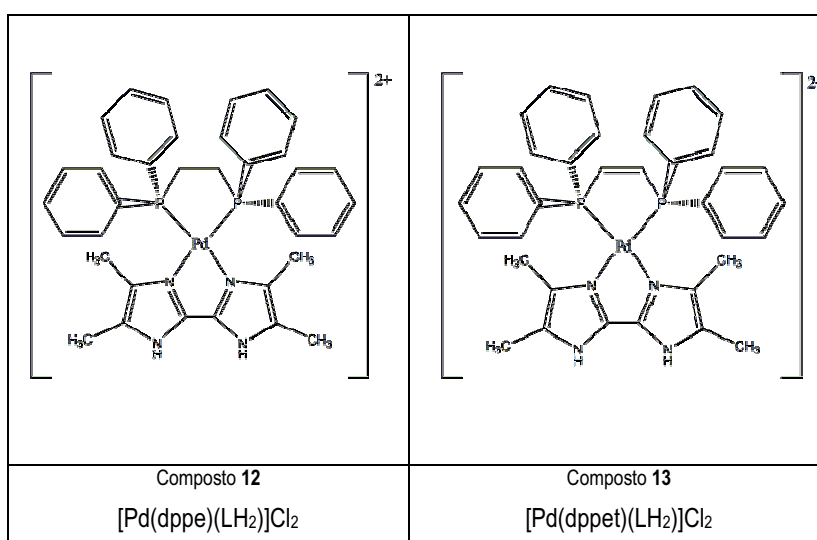


Fonte: o autor.

Dentre as propostas acima, a proposta I é a mais provável uma vez que sugere que o complexo **14**, no estado sólido, apresente o ligante dppp coordenado ao metal através de um único átomo de fósforo enquanto que o ligante LH₂ coordena-se no modo quelante bidentado (evidenciado pela espectroscopia no IV).

Com base nos dados espectrais e microanálise, propõe-se as seguintes estruturas para os compostos **12** e **13**, no estado sólido, sem considerar as moléculas de solvente de cristalização e contra-íons (Figura 102):

Figura 102 - Proposta estrutural para os compostos **12** e **13**.

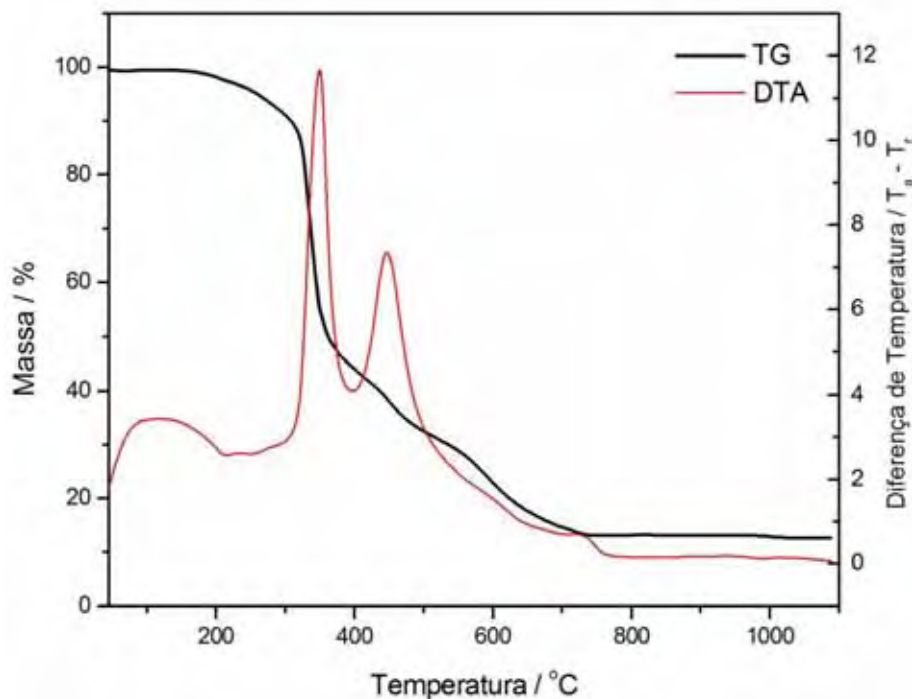


Fonte: o autor.

Sugere-se a formação de espécies mononucleares nas quais os átomos de Pd(II) encontram-se em um ambiente quadrado planar com dois sítios de coordenação ocupados pelo 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol quelante e os outros ocupados pelas difosfinas quelantes dppe (**12**) e *cis*-dppet (**13**).

4.7.4 Curvas TG-DTA

As perdas de massa e intervalos de temperaturas observados na curva TG/DTA do composto $[Pd(dppe)(LH_2)]Cl_2 \cdot 1,5H_2O \cdot 0,5CHCl_3$ (**12**) estão mostradas na Tabela 32. A Figura 103 representa a curva TG e DTA do complexo $[Pd(dppe)(LH_2)]Cl_2 \cdot 1,5H_2O \cdot 0,5CHCl_3$ ($m_i = 11,75936$) sob atmosfera dinâmica de ar sintético (100 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de $20 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$.

Figura 103 - Curva TG-DTA do composto $[\text{Pd}(\text{dppe})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{CHCl}_3$ (**12**).

Fonte: o autor.

Tabela 32 - Dados de TG e DTA do composto **12**.

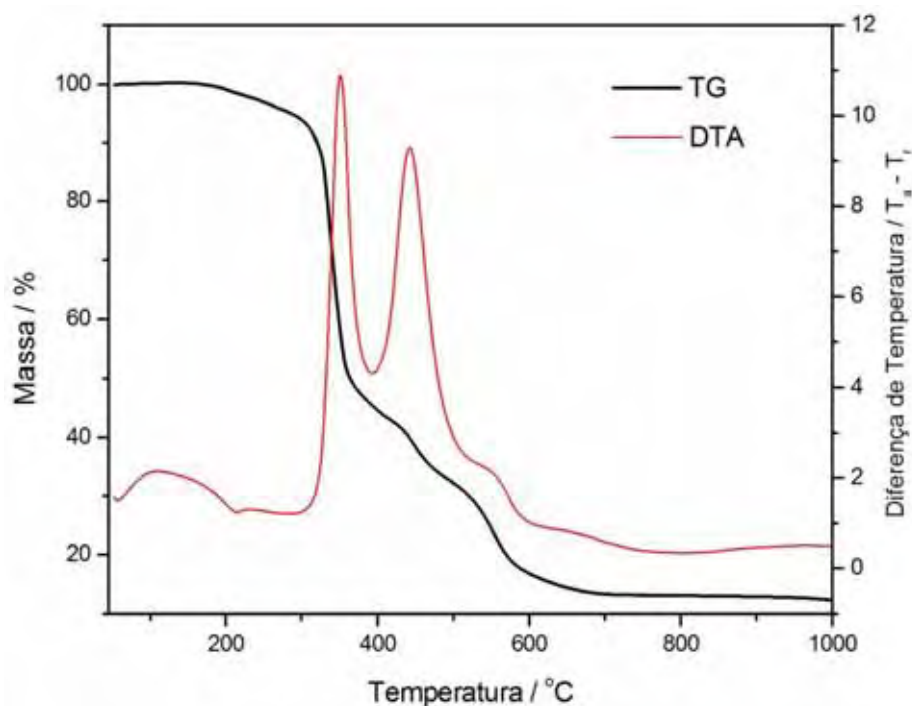
Composto	Etapa	$\Delta T / ^\circ\text{C}$	$\Delta m / \%$	Pico DTA / $^\circ\text{C}$	
				Endo	Exo
12	1	135-308	-9,90	214	-
	2	308-749	-76,96	-	350, 447, 728
	Resíduo		13,14		-

A curva TG indicou que $[\text{Pd}(\text{dppe})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{CHCl}_3$ é termicamente estável até 135 $^\circ\text{C}$. Em seguida, o processo de eliminação de moléculas de solvente ocorre entre 135-308 $^\circ\text{C}$ ($\Delta m_{\text{obt}} = -9,90\%$; $\Delta m_{\text{cal}} = -10,17\%$), acompanhado por um sinal endotérmico mal resolvido em 214 $^\circ\text{C}$. Em seguida, observou-se uma série de etapas consecutivas de perda de massa no intervalo de 308-749 $^\circ\text{C}$ ($\Delta m_{\text{obt}} = -76,96\%$) acompanhada por três eventos exotérmicos em 350, 447 e 728 $^\circ\text{C}$, relacionados à oxidação da matéria orgânica. O resíduo de paládio metálico (Calc. 12,48%, Obtido 13,13%) foi formado sem a geração do intermediário de PdO. Tal fato pode ser atribuído à formação de uma atmosfera redutora constituída pelos gases resultantes da decomposição térmica do complexo.

As perdas de massa e intervalos de temperaturas observados na curva TG/DTA do composto $[\text{Pd}(\text{dppet})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{CHCl}_3$ (**13**) estão apresentadas na Tabela 33. A Figura 104 representa a

curva TG e DTA do complexo $[\text{Pd}(\text{dppet})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{CHCl}_3$ ($m_i = 12,20726$) sob atmosfera dinâmica de ar sintético (100 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de $20 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$.

Figura 104 - Curva TG-DTA do composto $[\text{Pd}(\text{dppet})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{CHCl}_3$ (**13**).



Fonte: o autor.

Tabela 33 - Dados de TG e DTA do composto **13**.

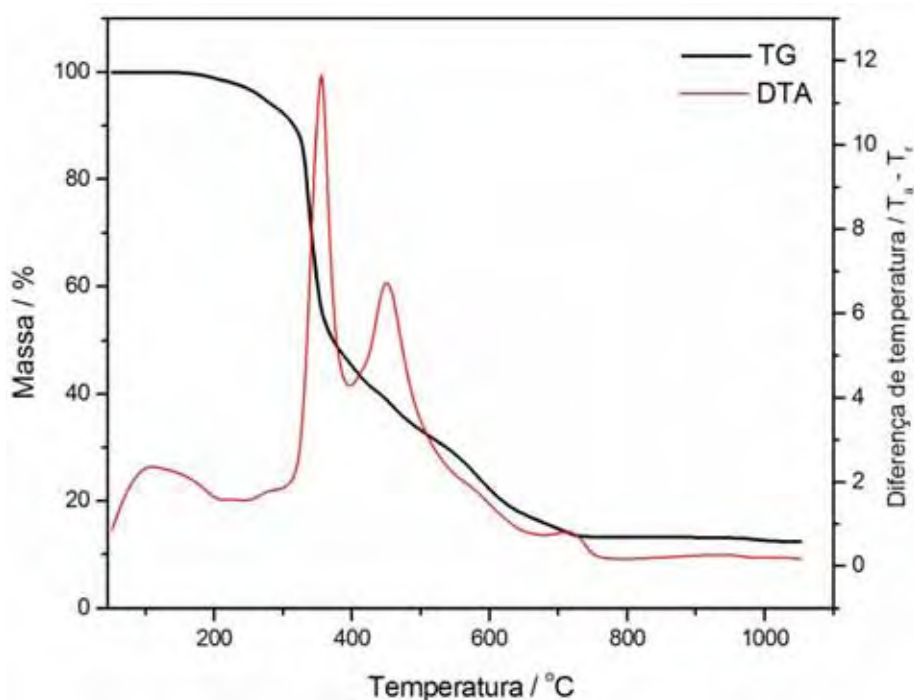
Complexo	Etapa	$\Delta T / ^\circ\text{C}$	$\Delta m / \%$	Pico DTA/ $^\circ\text{C}$	
				Endo	Exo
13	1	167-311	-7,83	214	-
	2	311-741	-79,02	-	351, 443, 543
	Resíduo		13,15		-

A curva TG indicou que o complexo $[\text{Pd}(\text{dppet})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{CHCl}_3$ é termicamente estável até $167 \text{ }^\circ\text{C}$. Um aumento de temperatura até $311 \text{ }^\circ\text{C}$ provocou uma perda de massa de $7,83\%$, acompanhado por um evento endotérmico em $214 \text{ }^\circ\text{C}$. Essa etapa é atribuída à liberação de parte das moléculas de solvente existente na composição da amostra ($\Delta m_{\text{cal}} = -9,23\%$). A próxima etapa de decomposição térmica é caracterizada por uma série perdas de massa consecutivas ($\Delta m_{\text{obt}} = -79,02\%$), acompanhada por três eventos exotérmicos em 350 , 447 e $543 \text{ }^\circ\text{C}$, associados à oxidação da matéria

orgânica. O resíduo de paládio metálico (Calc. 12,64%, Obtido 13,15%) foi formado sem a geração do intermediário de PdO de maneira semelhante ao observado no complexo **12**.

As perdas de massa e intervalos de temperaturas observados na curva TG/DTA do composto $[\text{Pd}(\text{dppp})\text{LH}_2]\text{Cl}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,25\text{CHCl}_3$ (**14**) são mostradas na Tabela 34. A Figura 105 representa a curva TG e DTA do complexo $[\text{Pd}(\text{dppp})\text{LH}_2]\text{Cl}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,25\text{CHCl}_3$ ($m_i = 12,20726$) sob atmosfera dinâmica de ar sintético (100 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de $20 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$.

Figura 105 - Curva TG-DTA do composto $[\text{Pd}(\text{dppp})\text{LH}_2]\text{Cl}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,25\text{CHCl}_3$ (**14**).



Fonte: o autor.

Tabela 34 - Dados de TG e DTA do composto **14**.

Complexo	Etapa	$\Delta T / ^\circ\text{C}$	$\Delta m / \%$	Pico DTA/ $^\circ\text{C}$	
				Endo	Exo
14	1	151-315	-9,76	204-214	-
	2	315-741	-76,89	-	356, 452, 722
	Resíduo		13,35		-

A curva TG indicou que o perfil da curva TG do complexo $[\text{Pd}(\text{dppp})\text{LH}_2]\text{Cl}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,25\text{CHCl}_3$ é semelhante ao dos compostos **12** e **13**. Nota-se uma perda inicial de 9,76% (151-315°C) associada a um sinal endotérmico alargado na faixa de 204-214 $^\circ\text{C}$. Essa etapa pode estar relacionada à eliminação

total de moléculas de solvente ($\Delta m_{\text{cal}} = -4,74\%$) e início da decomposição térmica do composto. Aumentando-se a temperatura até 741 °C, nota-se uma série de perdas de massa consecutivas ($\Delta m_{\text{obt}} = -76,89\%$) acompanhada por três eventos exotérmicos em 356, 452 e 722 °C. Essa etapa é atribuída a pirólise dos ligantes orgânicos e posterior formação de Pd metálico como resíduo final (Calc. 13,00%, Obtido 13,35%).

4.7.5 Atividade Citotóxica frente à promastigotas *Leishmania L. amazonensis*

A concentração de cada composto capaz de manter 50% das células parasitas vivas – índice de citotoxicidade 50% (IC₅₀) – foi determinada pela contagem dos parasitas vivos em Câmara de Neubauer após 72 horas de incubação. Os valores de IC₅₀ frente à forma promastigota de *Leishmania (L.) amazonensis* (MHOM/BR/71973/M2269) encontrados estão apresentados na Tabela 35.

Tabela 35 - Valores de IC₅₀ ao parasita *Leishmania L. amazonensis*, para os compostos [Pd(dppe)(LH₂)Cl₂ (**12**), [Pd(dppet)(LH₂)Cl₂ (**13**), [Pd(dppp)(LH₂)Cl₂ (**14**), e anfotericina B.

Composto	IC ₅₀ (μM)	Referência
	<i>L. amazonensis</i>	
12	15,95	-
13	44,91	-
14	10,51	-
Anfotericina B	3,04	[120]

Os compostos **12**, **13** e **14** mostraram-se ativos contra promastigotas *L. amazonensis*. Dentre os complexos testados, os compostos **12** e **14** demonstraram serem os mais tóxicos. Entretanto, ainda é prematuro propor uma relação entre estrutura-atividade a partir dos dados de citotoxicidade de um número limitado de compostos.

4.7.6 Composto {[PdCl₂(PPh₃)₂(μ-LH₂)}

A análise dos teores de C, H e N foram obtidas para o composto {[PdCl₂(PPh₃)₂(μ-LH₂)}·2H₂O (composto **15**) e estão presentes na Tabela 36.

Tabela 36: Resultados de análise elemental para o composto $\{[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)]_2(\mu\text{-LH}_2)\} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

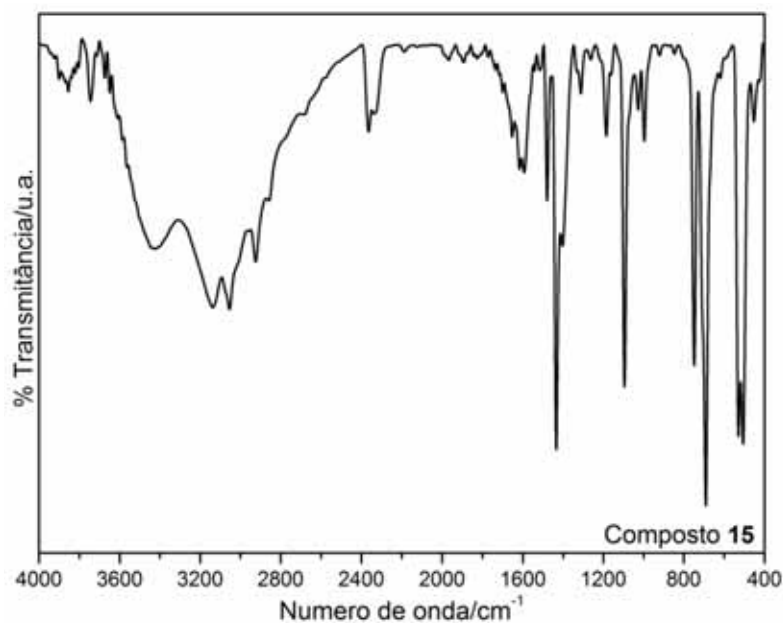
Composto	%C		%H		%N	
	Obt.	Calc.	Obt.	Calc.	Obt.	Calc.
$\{[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)]_2(\mu\text{-LH}_2)\} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (15)	50,3	50,0	5,6	4,4	4,2	5,1

Como a síntese desse composto foi feita a partir de um mol do dímero para um mol do ligante LH_2 , esperava-se como produto um composto com o ligante LH_2 atuando em ponte (bidentado) entre dois íons $\text{Pd}(\text{II})$ e não como um ligante quelante.

4.7.7 Espectroscopia vibracional na região do IV

Objetivando evitar uma atribuição equivocada dos dados espectroscópicos do composto **15**, foi medido o espectro no IV do complexo $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, visando identificar as bandas típicas da trifenilfosfina coordenada ao $\text{Pd}(\text{II})$.

O espectro na região do IV do composto **15** (Figura 106) foi obtido em pastilhas de KBr e a Tabela 37 apresenta as principais frequências observadas no espectro no IV dos compostos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ e $\{[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)]_2(\mu\text{-LH}_2)\} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e suas respectivas atribuições.

Figura 106 - Espectro vibracional na região de $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ no infravermelho para **15**.

Fonte: o autor.

Tabela 37 - Principais frequências no IV (cm⁻¹) do composto **15** e suas atribuições [22, 59, 132]

[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]	15	Atribuições / cm ⁻¹
-	3439 <i>m</i>	νOH
-	3137 <i>m</i>	νNH
3075 <i>f</i> , 3054 <i>m</i>	3054-2859 <i>m</i>	νCH
-	1654 <i>f</i>	δHOH
-	1593 <i>f</i>	βNH+νC=C (LH ₂)
1482 <i>m</i> ; 1437 <i>F</i> , 1310 <i>f</i>	1480 <i>m</i> , 1434 <i>F</i> , 1312 <i>f</i>	ν _{anel} (PPh ₃)
-	1404 <i>m</i>	δCH ₃ +βNH (LH ₂)
1189 <i>f</i> , 1029 <i>f</i>	1186 <i>f</i> , 1028 <i>f</i>	βCH
1098 <i>F</i>	1096 <i>F</i>	Modo q
999 <i>f</i>	998 <i>f</i>	ν _{anel} (PPh ₃)
748 <i>F</i>	749 <i>F</i>	γCH (PPh ₃)
693 <i>F</i>	691 <i>F</i>	γ _{anel} (PPh ₃)
520 <i>F</i> , 505 <i>F</i>	530 <i>F</i> , 506 <i>F</i>	Modo y
455 <i>f</i>	452 <i>f</i>	Modo t

ν_{as}=estiramento assimétrico, φ=respiração do anel, δ=deformação angular, β= deformação no plano, γ= deformação fora do plano, Intensidades: *F* = forte, *m* = média, *f* = fraca.

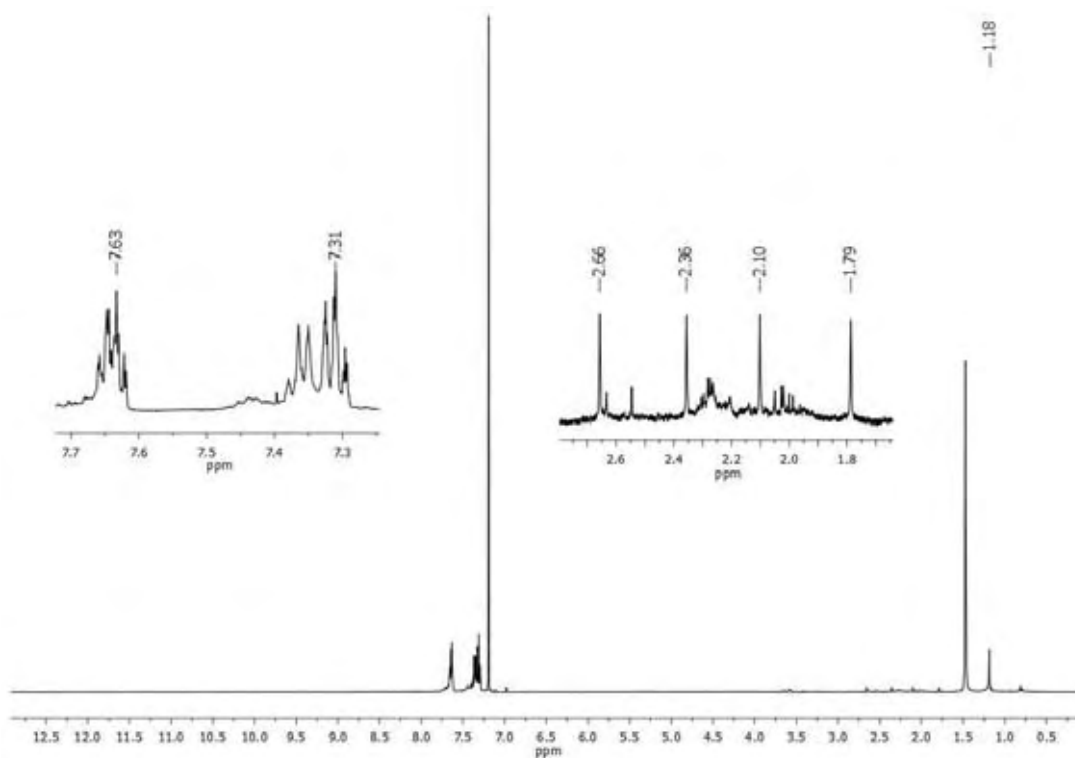
De acordo com Whiffen e colaboradores [132], os halobenzenos apresentam 30 modos vibracionais, dos quais 24 envolviam somente átomos de hidrogênio e carbono. O mesmo se aplica a moléculas polifenílicas do tipo E(Ph₃)_n, levando em consideração que os movimentos vibracionais destas espécies são resultantes das contribuições individuais das 24 vibrações de cada sistema EPh₃. Logo, os espectros no IV de halobenzenos e moléculas polifenílicas [E(Ph₃)_n] são semelhantes [132-133]. Dessa forma, a presença do ligante PPh₃ na esfera de coordenação do íon Pd(II) é evidenciada no espectro pela presença de suas bandas características de grande intensidade em 1434 (ν_{anel}), 1096 (q), 749 (γCH), 691 (γ_{anel}), 530 e 506 cm⁻¹ (y). Os modos q e t são vibrações que, além de envolverem movimentos dos átomos de carbono e hidrogênio, contem contribuições significativas de estiramento da ligação P-fenil enquanto que o modo y apresenta contribuições da deformação da ligação P-fenil.

Ainda de acordo com a Figura 106, pode-se observar que somente algumas bandas associadas ao ligante LH₂ foram observadas quando as mesmas não eram encobertas pelas absorções intensas da trifenilfosfina. As bandas em 3137 (νNH), 1593 (βNH+νC=C) e 1404 cm⁻¹ (δCH₃+βNH) indicam a presença do ligante LH₂ neutro coordenado, Entretanto, o seu modo de coordenação não pode ser proposto pelos resultados oriundos da espectroscopia no IV. Cabe destacar ainda a existência de moléculas de água de hidratação pelas bandas em 3439 e 1654 cm⁻¹.

4.7.8 Espectroscopia RMN

O espectro de RMN-¹H para o composto **15** encontra-se na Figura 107, sendo obtido a 300 MHz, utilizando-se CDCl₃ como solvente.

Figura 107 - Espectro de RMN-¹H do composto **15**, a 300 MHz, solvente CDCl₃.



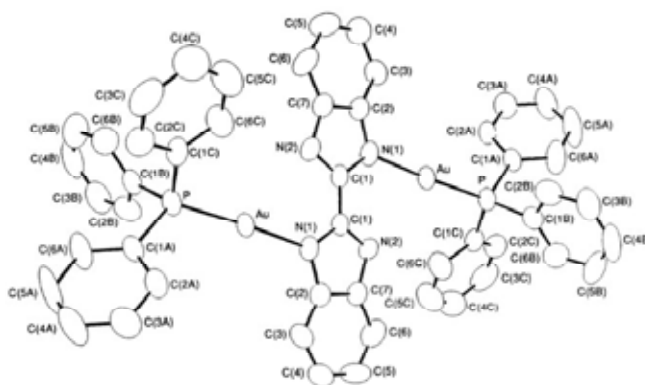
Fonte: o autor.

Observando-se o espectro de RMN-¹H para o composto **15** (Figura 107) observa-se a presença de dois multipletos na região de δ 7,25 - 7,70 atribuídos aos grupos fenílicos do ligante PPh₃. No que diz respeito ao ligante LH₂, é observado apenas um pico principal em δ 1,18 atribuído aos átomos de hidrogênio dos grupos -CH₃. O aparecimento de um único sinal para as metilas 4/4' e 5/5' indica que essas posições apresentam equivalência magnética. Para o caso do composto **15**, os resultados provenientes da espectroscopia RMN indicam que o ligante LH₂ está coordenado de modo diferente daquele observado para os demais compostos descritos até aqui.

Uma espécie minoritária está presente em solução, com sinais entre δ 2,7 e δ 1,7 indicando a inequivalência magnética dos grupos -CH₃, fruto da rotação da ligação C-C na posição 2,2' do ligante LH₂.

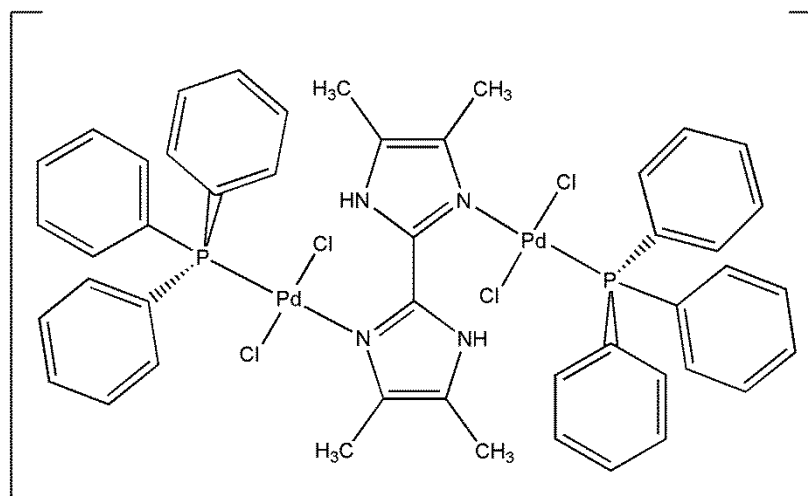
Os dados de análise elementar sugerem que a composição do composto apresenta uma relação de 2 PPh₃ para 1 LH₂. Um levantamento bibliográfico minucioso sobre sistemas análogos foi então realizado objetivando coletar informações espectroscópicas que pudessem auxiliar na interpretação dos resultados obtidos para o composto **15** e/ou corroborar para a proposição de uma estrutura. A formação de espécies binucleares cuja composição 2 PPh₃ / 1 LH₂ foi evidenciada no trabalho de Tzeng *et al.*, [134], no qual o complexo $[\{Au(PPh_3)_2\}(\mu\text{-bbzim})]$ (bbzim = 2,2'-bibenzimidazolato) foi sintetizado e caracterizado cristalograficamente (Figura 108).

Figura 108 - Estrutura molecular do complexo $[\{Au(PPh_3)_2\}(\mu\text{-bbzim})]$ determinada por difração de raios X de monocristal.



Fonte: [134].

Entretanto, o espectro de RMN do complexo $[\{Au(PPh_3)_2\}(\mu\text{-bbzim})]$ não foi apresentado pelos autores. Abaixo, segue uma proposta estrutural para o composto $[\{PdCl_2(PPh_3)_2\}(\mu\text{-LH}_2)]$ (**15**) no estado sólido, sem considerar as moléculas de cristalização, que concorda com os dados de análise elementar e leva em consideração a estrutura molecular do complexo $[\{Au(PPh_3)_2\}(\mu\text{-bbzim})]$ [134]:

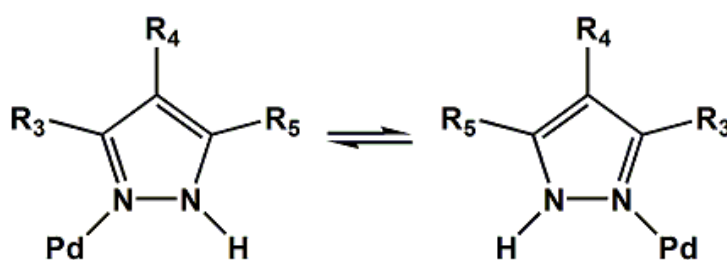
Figura 109 - Proposta de estrutura para $\{[PdCl_2(PPh_3)]_2(\mu-LH_2)\}$ (**15**).

Fonte: o autor.

Nessa proposta, sugere-se a formação de uma espécie binuclear na qual o ligante LH_2 atua como ponte entre duas unidades do tipo “ $PdCl_2(PPh_3)$ ”. Observando-se a proposta acima, a coordenação em ponte resultaria também no aparecimento de dois sinais referentes aos grupos das posições 4/4' e 5/5' do ligante LH_2 .

Por outro lado, a ocorrência de um comportamento dinâmico do bis-imidazol coordenado em solução poderia explicar o aparecimento de um único sinal para os grupos metílicos do composto **15**. Tal comportamento já foi evidenciado em solução de complexos de Pd(II) contendo ligantes azólicos. Por exemplo, Bushnell *et al.* [135] descreveram que alguns complexos pirazólicos encontram-se em um equilíbrio dinâmico, no qual a transferência do hidrogênio pirrólico torna-se necessária em contrapartida a permuta do metal entre os átomos de nitrogênio e, se o anel heterocíclico conter ligações duplas, então a reorganização eletrônica será necessária durante a transferência, conforme ilustrado no esquema a seguir:

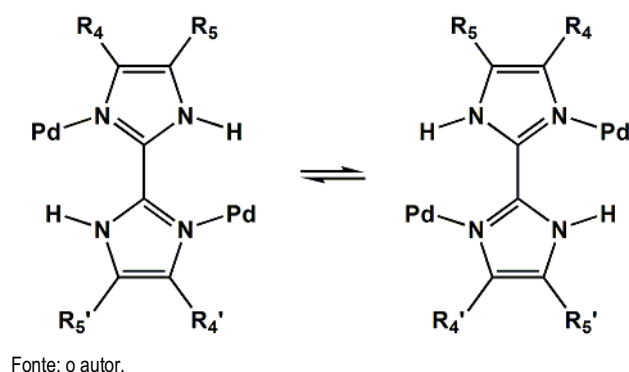
Figura 110 - Equilíbrio dinâmico em pirazóis.



Fonte: o autor.

Nessa situação, os grupos situados nas posições 3 e 5 do anel pirazólico são magneticamente equivalentes. Se o mesmo fenômeno ocorrer com o ligante LH₂ coordenado no modo em ponte, os grupos metílicos das posições 4/4' e 5/5' absorveriam na mesma frequência.

Figura 111 - Possível equilíbrio dinâmico no 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol.

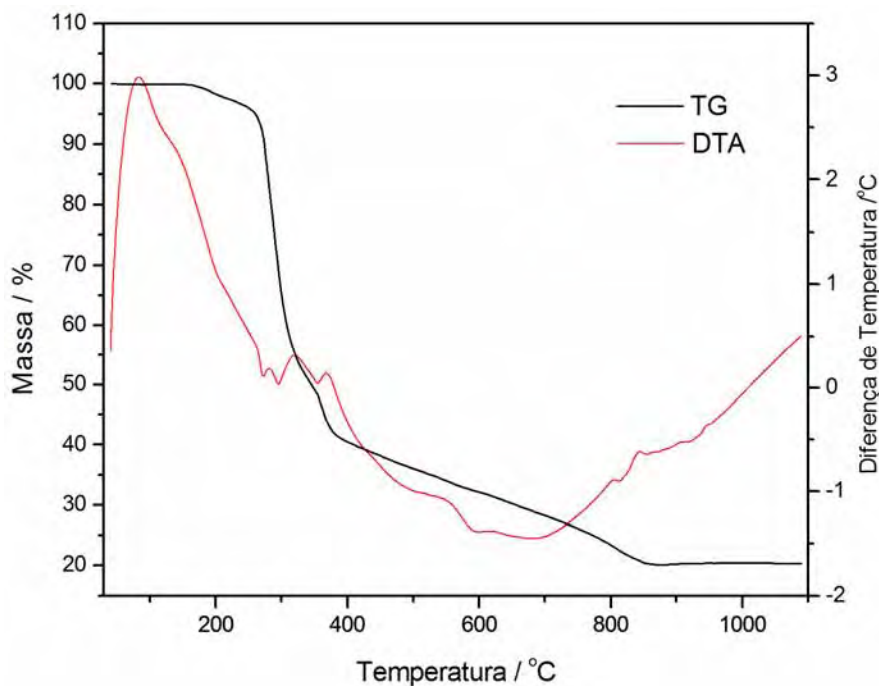


Entretanto, medidas de RMN com variação de temperatura seriam necessárias para confirmar esse comportamento dinâmico em solução.

O composto **15** foi testado frente a linhagens celulares LM3 e L929, não sendo ativo ($IC_{50} > 300$).

4.7.9 Curvas TG-DTA

As perdas de massa e intervalos de temperaturas observados na curva TG/DTA do composto $\{[PdCl_2(PPh_3)_2(\mu-LH_2)] \cdot 2H_2O$ (**15**) estão mostradas na Tabela 38. A Figura 112 apresenta a curva TG e DTA do complexo $\{[PdCl_2(PPh_3)_2(\mu-LH_2)] \cdot 2H_2O$ ($m_i = 6,93216$) sob atmosfera dinâmica de ar sintético (100 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de $20 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$.

Figura 112 - Curvas TG-DTA do composto $\{[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)]_2(\mu\text{-LH}_2)\} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Fonte: o autor.

Tabela 38 - Dados de TG e DTA do composto $\{[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)]_2(\mu\text{-LH}_2)\} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Composto	Etapa	$\Delta T / ^\circ\text{C}$	$\Delta m / \%$	Pico DTA/ $^\circ\text{C}$	
				Endo	Exo
15	1	164-235	-3,22	204	-
	2	235-394	-55,94	272, 297	322, 370
	3	394-868	-20,65	-	550
	Resíduo		20,19		-

A curva TG indicou que $\{[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)]_2(\mu\text{-LH}_2)\} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ é termicamente estável até 164 $^\circ\text{C}$. Em seguida, o processo de desidratação ocorre entre 164-235 $^\circ\text{C}$, ($\Delta m_{\text{obt}} = -3,22\%$; $\Delta m_{\text{cal}} = -3,26\%$), acompanhado por um sinal endotérmico mal resolvido 204 $^\circ\text{C}$. Em seguida, observou-se uma perda de massa brusca entre 235-394 $^\circ\text{C}$ ($\Delta m_{\text{obt}} = -55,94\%$) acompanhada por uma série de eventos endotérmicos e exotérmicos. Essa etapa deve estar relacionada à eliminação de parte da matéria orgânica. A última etapa de decomposição é caracterizada por uma perda de massa gradual no intervalo de 394-868 $^\circ\text{C}$, atribuída à queima do material carbonáceo restante na amostra pela presença de um sinal exotérmico em 550 $^\circ\text{C}$. O resíduo de paládio metálico (Calc. 19,25%, Obtido 20,19%) foi

formado sem a geração do intermediário de PdO. Tal fato pode ser atribuído à formação de uma atmosfera redutora resultante da decomposição térmica do complexo.

5 Conclusões

O complexo $[\text{PdCl}_2(\text{LH}_2)]$ (**1**), $\text{LH}_2 = 4,4',5,5'$ -tetrametil-2,2'-bis-imidazol (LH_2), demonstrou ser um precursor adequado para a preparação dos compostos inéditos **2-15** por sua alta reatividade perante a grupos aniônicos (Br^- , SCN^-), tiouréias, ligantes diimínicos ou fosfinas. As sínteses apresentaram boa reprodutibilidade e não exigiram condições especiais como atmosfera inerte e controle da temperatura. Todos os complexos apresentaram diferentes graus de hidratação e/ou teor de moléculas de solventes na sua composição devido à elevada capacidade dos grupos NH do ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol em estabelecer ligações de hidrogênio muito fortes com moléculas de solvente e contra-íons.

As reações entre o precursor $[\text{PdCl}_2(\text{LH}_2)]$ (**1**) e os sais KBr e KSCN conduziram a formação dos complexos $[\text{PdBr}_2(\text{LH}_2)]$ (**2**) e $[\text{Pd}_2(\mu\text{-}1,3\text{-SCN})_2(\text{SCN})_2(\text{LH}_2)]$ (**3**), respectivamente. A análise comparativa entre os espectros no IV experimentais e os teóricos (calculados utilizando a metodologia DFT com a mesma função de base empregada na otimização da geometria dos complexos) auxiliaram na proposição de um critério espectroscópico para diagnosticar o modo de coordenação neutro bidentado do ligante 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol utilizado nesse trabalho. O modo de coordenação quelante bidentado do ligante foi diagnosticado em todos os complexos pelo deslocamento das bandas com forte contribuição do modo βNH em 1206 e 1379 cm^{-1} para frequências significativamente maiores que aquelas observadas no espectro no IV do ligante (1104 cm^{-1} e 1353 cm^{-1} , respectivamente). O espectro na região do IV para o composto **3** apresenta duas bandas referentes ao modo de coordenação S-terminal e *end-to-end* para o pseudohaleta SCN^- .

A descoordenação do ligante LH_2 em solução foi detectada em todos os complexos apresentados nesse trabalho, o que muito dificultou a caracterização pela técnica de RMN. Atribuiu-se essa instabilidade dos complexos de Pd(II) em solução à existência de tensões angulares originadas da formação do anel quelato com a participação do 4,4',5,5'-tetrametil-2,2'-bis-imidazol e à capacidade coordenante dos solventes utilizados.

Assim, os testes de citotoxicidade frente às linhagens celulares tumorais e frente ao parasita causador da Leishmaniose devem ser interpretados com cuidado, uma vez que, em solução, os complexos não mantêm sua integridade estrutural, não sendo possível estabelecer nenhuma relação direta entre estrutura e atividade, a não ser nos casos específicos onde os complexos portadores de tiouréias com maior impedimento estérico se mostraram mais citotóxicos, de acordo com o que está descrito na literatura.

Os complexos $[\text{Pd}(\text{tu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**4**), $[\text{Pd}(\text{metu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**5**), $[\text{Pd}(\text{ftu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**6**), $[\text{Pd}(\text{dmtu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**7**) e $[\text{Pd}(\text{dftu})_2(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**8**) foram sintetizados a partir da reação entre o precursor **1** e as tiouréias apropriadas, na razão molar de 1:2, respectivamente. As técnicas espectroscópicas permitiram evidenciar a coordenação das R-tiouréias via átomo de enxofre bem como auxiliaram na atribuição de suas respectivas fórmulas estruturais. No que diz respeito à citotoxicidade dos complexos **4-8**, nenhum foi ativo frente à linhagem de adenocarcinoma pulmonar murino LP07. Contra as células LM3 (adenocarcinoma mamário murino), observou-se que o composto **8**, portador do ligante com maior impedimento estérico (dftu), foi cerca de dez vezes mais ativo que o composto **6** (109,5 μM) e três vezes mais ativo que a cisplatina. Com relação aos efeitos citotóxicos frente às células L929, foi verificado um aumento progressivo na citotoxicidade em função do impedimento estérico da tiouréia empregada, seguindo a ordem: $\text{tu} < \text{mtu} < \text{dmtu} < \text{ftu} \ll \text{dftu}$. O composto **8** não somente apresentou a maior atividade dentre todos os complexos de Pd(II) testados (7,3 μM) mas também foi mais ativo que a cisplatina (65,3 μM).

Pode-se afirmar que os compostos testados não são seletivos frente às linhagens celulares tumorais, uma vez que a citotoxicidade frente à LM3 é similar à apresentada frente à linhagem L929 (fibroblastos murinos). Para que houvesse seletividade, os compostos testados deveriam ser citotóxicos frente à linhagem celular tumoral e não citotóxicos frente à linhagem celular que simula “células saudáveis”, a L929.

A interação entre o composto precursor **1** e os ligantes diimínicos 2,2'-bipiridina (bpy), 1,10-fenantrolina (phen) e 1,10-fenantrolina-5,6-diona (pheno) conduziu a formação dos complexos $[\text{Pd}(\text{bpy})\text{LH}_2]\text{Cl}_2$ (**9**), $[\text{Pd}(\text{phen})\text{LH}_2]\text{Cl}_2$ (**10**) e $[\text{Pd}(\text{pheno})\text{LH}_2]\text{Cl}_2$ (**11**), respectivamente. Os dados espectroscópicos e de análise elementar para os compostos **9-11** concordam com as fórmulas propostas. Ensaios de atividade antiproliferativa em culturas de promastigotas de *Leishmania amazonensis* mostraram que apesar do complexo **10** ter apresentado um índice de citotoxicidade de 6,34 μM , ele foi menos ativo que o fármaco padrão (Anfotericina B).

Já a reação entre o complexo **1** e as difosfinas 1,2-bis(difenilfosfina)etano (dppe), *cis*-1,2-bis(difenilfosfina)etileno (dppet) e 1,3-bis(difenilfosfina)propano (dppp) conduziu a formação de complexos de fórmula $[\text{Pd}(\text{dppe})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**12**), $[\text{Pd}(\text{dppet})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**13**) e $[\text{PdCl}(\text{dppp})(\text{LH}_2)]\text{Cl}_2$ (**14**), respectivamente. Entretanto, o composto $\{[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)]_2(\mu\text{-LH}_2)\}$ (**15**) foi sintetizado a partir do precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{Cl})(\text{PPh}_3)]_2$. Considerando a baixa estabilidade dos complexos em solução, empregou-se a espectroscopia de RMN de ^{31}P em estado sólido com rotação no ângulo mágico (MAS-RMN). Os espectros de MAS-RMN- ^{31}P dos complexos **12-14** foram de grande importância pois permitiram evidenciar o modo de ligação da difosfina nos complexos em questão. Cabe mencionar

ainda que os dados envolvendo a inibição do crescimento das culturas de promastigotas *L. amazonensis* pelos complexos fosfínicos indicaram que o microorganismo é sensível ao potencial tóxico dos compostos **12** e **14**.

As curvas TG/DTA mostraram que os complexos **1**, **2**, **3**, **12**, **13**, **14** e **15** decompõem-se em Pd⁰ sob atmosfera oxidante de ar sintético e não formam o intermediário de PdO. Tal fato pode ser atribuído à formação de uma atmosfera redutora constituída pelos gases resultantes da decomposição térmica do complexo. As curvas TG também auxiliaram significativamente na proposição da fórmula estequiométrica e na quantificação do grau de hidratação/teor de solventes na composição dos complexos. Os resíduos obtidos após as termodecomposições indicam que os teores de Pd⁰ estão em concordância com os valores calculados para todos os compostos caracterizados por essa técnica.

5.1 Perspectivas

Considerando os índices de citotoxicidade obtidos fica evidente que a coordenação dos ligantes ao átomo de paládio produz espécies com atividade citotóxica frente a algumas linhagens de células tumorais substancialmente maiores que as dos ligantes livres. Sendo assim, destaca-se o potencial promissor dos quelatos de paládio(II) em aplicações biológicas, portanto, testes utilizando estes compostos e análogos ainda deverão ser continuados objetivando estabelecer relações estrutura-atividade preliminares e investigar a sua ação frente a alvos farmacológicos específicos como, por exemplo, o DNA e cisteíno proteases (catepsina B).

Deve-se, ainda, realizar os testes de citotoxicidade frente a macrófagos para os compostos **1**, e **4** a **14**.

Referências

- 1 BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **O que é o câncer?** Disponível em: http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>. Acesso em: 07 mar. 2013.
- 2 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Health Statistics 2010**. Disponível em: <http://www.who.int/whosis/whostat/2010/en/index.html>>. Acesso em: 07 mar. 2013.
- 3 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2012**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2011. 118 p. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 07 mar. 2013.
- 4 AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer facts and figures 2013**. Atlanta, 2013. 62 p. Disponível em: www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-facts-figures-2013>. Acesso em: 07 mar. 2013.
- 5 ORVIG, C.; ABRAMS, M. J. Medicinal inorganic chemistry: introduction. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2201-2209, 1999.
- 6 ROSENBERG, B. et al. Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. **Nature**, v. 222, p. 385-386, 1969.
- 7 KLEIN, A. V.; HAMBLEY, T. W. Platinum drug distribution in cancer cells and tumors. **Chemical Reviews**, v. 109, p. 4911-4920, 2009.
- 8 CEPEDA, V. et al. Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, p. 3-18, 2007.
- 9 FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H. A química inorgânica na terapia do câncer. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, v. 6, p. 13-18, 2005.
- 10 JUNG, Y.; LIPPARD, S. J. Direct cellular responses to platinum-induced DNA damage. **Chemical Reviews**, v.107, p.1387-1403, 2007.
- 11 FUERTES, M. A.; ALONSO, C.; PÉREZ, J. M. Biochemical modulation of cisplatin mechanisms of action: enhancement of antitumor activity and circumvention of drug resistance. **Chemical Reviews**, v. 103, p. 645-662, 2003.
- 12 GONZALEZ, V. M. et al. Is cisplatin-induced cell death always produced by apoptosis? **Molecular Pharmacology**, v. 59, p. 657-663, 2001.
- 13 AHMAD, S.; ISAB, A. A.; ALI, S. Structural and mechanistic aspects of platinum anticancer agents. **Transition Metal Chemistry**, v. 31, p.1003-1016, 2006.
- 14 KELLAND, L. R. Cisplatin-based anticancer agents. In: _____. **Uses of inorganic chemistry in medicine**. Richmond: Royal Society of Chemistry, 1999. p. 110.

15 ABU-SURRAH, A. S.; KETTUNEN, M. Platinum group antitumor chemistry: design and development of new anticancer drugs complementary to cisplatin. **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 1337-1357, 2006.

16 BUTOUR, J. L. et al. Palladium(II) compounds with potential antitumor properties and their platinum analogs: a comparative study of the reaction of some orotic acid derivatives with DNA *in vitro*. **Chemico-Biological Interactions**, v. 104, p. 165-178, 1997.

17 RUIZ, J. et al. New palladium(II) and platinum(II) complexes with the model nucleobase 1-methylcytosine: antitumor activity and interactions with DNA. **Inorganic Chemistry**, v. 44, p. 7365-7376, 2005.

18 BRODIE, C. R.; COLLINS, J. G.; ALDRICH-WRIGHT, J. R. DNA binding and biological activity of some platinum(II) intercalating compounds containing methyl-substituted 1,10-phenanthrolines. **Dalton Transactions**, n. 8, p. 1145-1152, 2004.

19 ATENCIO, R. et al. Modular assembly between biimidazole complexes and chloride anions. Crystal structures of $[\text{Cu}(\text{biimidazole})_2]\text{Cl}_2$ and $[\text{Zn}(\text{Cl})(\text{biimidazole})_2]\text{Cl}$. **Inorganica Chimica Acta**, v. 358, p. 520-526, 2005.

20 JIN, Q-H et al. Synthesis, characterization and crystal structures of supramolecular complexes of copper(II)(2,2'-biimidazole) induced by inorganic counter anions. **Polyhedron**, v. 29, p. 317-327, 2010.

21 LORENTE, M. A. M. et al. New ferrous complexes based on the 2,2'-Biimidazole ligand: structural, Mössbauer, and magnetic properties of $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{bimH}_2)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{OAc}_2$, $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{bimH}_2)_3]\text{CO}_3$, $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{bimH})_2]_n$, and $\{\text{Fe}^{\text{II}}(\text{bim})\}_n$. **Inorganic Chemistry**, v. 34, p. 5346-5357, 1995.

22 MACHURA, B. et al. Tricarbonyl rhenium complex of 2,2'-bis(4,5-dimethylimidazole) - Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure and DFT calculations. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 13, p. 1317-1320, 2010.

23 SANG, R-L; XU, L. Counteranion-induced formation of cis and trans singly and doubly H_2biim -bridged di-, hexa-, and polymeric $\text{Ag}-\text{H}_2\text{biim}$ complexes. **European Journal of Inorganic Chemistry**, n. 6, p. 1260-1267, 2006.

24 CUI, Y. et al. Anion-selective interaction and colorimeter by an optical metalloreceptor based on Ruthenium(II) 2,2'-biimidazole: hydrogen bonding and proton transfer. **Inorganic Chemistry**, v. 46, p. 6427-6436, 2007.

25 MAYBORODA, A. et al. Heterotrinnuclear complexes of the platinum group metals with 2,2'-biimidazole as a bridging ligand. **European Journal of Inorganic Chemistry**, n. 9, p. 1703-1710, 2003.

26 MAIBORODA, A.; RHEINWALD, G.; LANG, H. Synthesis and X-ray structure of the homobinuclear 2,2'-biimidazole-bridged palladium(II) complex $[\{\text{Pd}(\text{dppp})\}_2(\mu\text{-biim})](\text{OTf})_2$. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 4, p. 381-383, 2001.

27 KAMAR, K. K. et al. Designed synthesis of a multimetallic system having Ru_4Cu_2 core using trimetallic coordination of 2,2'-biimidazolate ion. **Dalton Transactions**, n. 12, p. 1827-1831, 2004.

- 28 TAN, Y-H. et al. Spontaneous resolution of novel Zn complexes in the formation of 3D metal-organic frameworks based on 2,2'-biimidazole ligand. **Inorganica Chimica Acta**, 2013. In press.
- 29 TADOKORO M.; NAKASUJI, K. Hydrogen bonded 2,2'-biimidazolate transition metal complexes as a tool of crystal engineering. **Coordination Chemical Reviews**, v. 198, p. 205-218, 2000.
- 30 INDUMATHY, R.; WEYHERMULER, T.; NAIR, B. U. Biimidazole containing cobalt(III) mixed ligand complexes: crystal structure and photonuclease activity. **Dalton Transactions**, n. 39, p. 2087–2097, 2010.
- 31 TAN, C. et al. Synthesis, characterization, antiproliferative and anti-metastatic properties of two ruthenium-DMSO complexes containing 2,2'-biimidazole. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 1555-1563, 2011.
- 32 CASAS, J. S. et al. Pd(II) and Pt(II) complexes of 2,2'-biimidazole and its *N,N'*-dimethyl derivative. The crystal structure of $[\{PtBr(DMSO)\}_2(Me_2bim)]$ ($Me_2bim = N,N'$ -dimethyl-2,2'-biimidazole). **Polyhedron**, v. 22, p. 1113-1121, 2003.
- 33 STRINGFIELD, T. W. et al. 1H NMR and electrospray mass spectrometry of the mono-ionized bis(2,2'-bis(4,5-dimethylimidazole)chloronitrosylruthenium(II) complex $[\{Ru(NO)Cl(LH_2)_2\}]^+$, $LH_2 = 2,2'$ -bis(4,5-dimethylimidazole). **Inorganica Chimica Acta**, v. 343, p. 317-328, 2003.
- 34 CUSUMANO, M. et al. The intercalation to DNA of bipyridyl complexes of platinum(II) with thioureas. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 99, p. 560-565, 2005.
- 35 MARVERTI, G. et al. Studies on the anti-proliferative effects of novel DNA-intercalating bipyridyl–thiourea–Pt(II) complexes against cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian cancer cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, p. 699-712, 2008.
- 36 AROCKIASAMY, D. L. et al. Synthesis and DNA-binding studies of two ruthenium(II) complexes of an intercalating ligand. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 2044-2051, 2009.
- 37 CAIRES, A. C. F. et al. Síntese e atividade citotóxica de alguns azido-ciclopaladados estabilizados com ligantes bifosfínicos. **Química Nova**, v. 22, p. 329-334, 1999.
- 38 FERREIRA, J. G. et al. Structure and antimycobacterial activity of the novel organometallic $[Pd(Cbz)(SCN)(dppp)]$ compound. **Inorganic Chemical Communications**, v. 23, p. 63-66, 2012.
- 39 PALADI, C. S. et al. *In vitro* and *in vivo* activity of a palladacycle complex on *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. **Public Library of Science**, v. 6, p. 1-7, 2012.
- 40 BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. **Leishmaniose**. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=353&sid=6>. Acesso em: 08 mar. 2013.
- 41 FRANCO, L. P. et al. Palladium(II) imine ligands cyclometallated complexes with a potential leishmanicidal activity on *Leishmania (L.) amazonensis*. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, p. 1049-1056, 2013.

42 HOSSAIN, A. G. M.; NAGAOKA, T.; OGURA, K. Electrocatalytic reduction of carbon dioxide by substituted pyridine and pyrazole complexes of palladium. **Electrochimica Acta**, v. 41, p. 2773-2780, 1996.

43 BARBIERI, R. S.; MASSABNI, A. C.; BELLATO, C. R. Método rápido, simples e eficiente de preparação de catalisadores: tetraquis (trifenilfosfina)paládio (0) e tetraquis(trifenilfosfina)platina (0). **Química Nova**, v. 14, p. 212-214, 1991.

44 YAMADA, M. et al. Synthesis and properties of diamino-substituted dipyrido [3,2-a: 2',3'-c]phenazine. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 65, p. 1006-1011, 1992.

45 SOUZA, R. A. de. et al. Antimycobacterial and antitumor activities of Palladium(II) complexes containing isonicotinamide (isn): X-ray structure of *trans*-[Pd(N₃)₂(isn)₂]. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 4863-4868, 2010.

46 MOSSMAN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, p. 55-63, 1983.

47 STEVANATTO, A. **Investigação estrutural e efeitos imunológicos e tuberculostáticos de complexos de paládio(II)**. 2009. 179 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2009.

48 ZECCHINA, A. et al. A vibrational assignment for pyrazole. **Journal of the Chemical Society B: Physical Organic**, v. 12, p. 1363-1368, 1967.

49 BILLES, F.; ENDRÉDI, H.; JALSOVSZKY, G. Vibrational spectroscopy of diazoles. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 465, p. 157-172, 1999.

50 TOMKINSON, J. Reassignment of the vibrational spectrum of benzimidazole. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 112, p. 6115-6119, 2008.

51 KAISER, S. W. et al. Rhodium and iridium complexes of biimidazole. 1. Mononuclear and dinuclear species. **Inorganic Chemistry**, v. 15, p. 2681-2688, 1976.

52 BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **Journal of Chemical Physics**, v. 98, p. 5648-5652, 1993.

53 LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physics Reviews B**, v. 37, p. 785-789, 1988.

54 CROMER, D. T.; RYAN, R. R.; STORM, C. B. Structure of 2,2'-biimidazole. **Acta Crystallographica C**, v. 43, p. 1435-1437, 1987.

55 CAUSEY, C. P.; ALLEN, W. E. Anion binding by fluorescent biimidazole diamides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 67, p. 5963-5968, 2002.

56 GONZÁLEZ, A. S. et al. Diorganotin dihalide complexes of 2,2'-biimidazole. A preliminary study of their inhibitory effects on cell division. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 39, p. 227-235, 1990.

- 57 KAISER, S. W.; SAILLANT, R. B.; RASMUSSEN, P. G. Rhodium(I) and iridium(I) complexes of anions of 2,2'-biimidazole. **Journal of the American Chemical Society**, v. 97, p. 425-426, 1975.
- 58 USÓN, R. et al. Bi-imidazole (H₂bim) and bibenzimidazole η_3 -allylic complexes of palladium(II). Mono- and tetra-nuclear palladium(II) and heteronuclear palladium(II)-rhodium(I) complexes. Crystal structure of [Pd₄(η_3 -C₃H₅)₂(μ -bim)₂].CH₂Cl₂. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 8, p. 1729-1737, 1983.
- 59 DEROSI, S.; ADAMS, H.; WARD, M. D. Hydrogen-bonded assemblies of ruthenium(II)-biimidazole complex cations and cyanometallate anions: structures and photophysics. **Dalton Transactions**, n. 1, p. 33-36, 2007.
- 60 NAKAMOTO, K. **Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds**. 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 1986. 484 p.
- 61 GOLUB, A. M.; KOHLER, H.; SKOPENKO, V. V. **Chemistry of pseudohalides**. Amsterdam: Elsevier, 1986. 479 p.
- 62 BAILEY, R. A. et al. Infrared spectra of complexes of the thiocyanate and related ions. **Coordination Chemical Reviews**, v. 6, p. 407-445, 1971.
- 63 NORBURY, A. H. Coordination chemistry of cyanate, thiocyanate, and selenocyanate ions. **Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry**, v.17, p. 231-386, 1975.
- 64 PEARSON, R. G. Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: fundamental principles. **Journal of Chemical Education**, v. 45, p. 581-587, 1968.
- 65 MIESLLER, G. L.; TARR, D. A. **Inorganic chemistry**. 3th ed. Upper Saddle River: Pearson Prentice Hall, 2004. 706 p.
- 66 MORSALI, A. Mercury(II) and Lead(II) complexes with 2,2'-Bis(4,5-dimethylimidazole) – syntheses, characterization and crystal structures of [M(DmImH)(SCN)₂], (M=Hg²⁺ and Pb²⁺). **Journal of Coordination Chemistry**, v. 59, p. 1015-1024, 2006.
- 67 DATTA, A. et al. End-to-end thiocyanato-bridged zig-zag polymers of Cu^{II}, Co^{II} and Ni^{II} with ahydrazone ligand: EPR, magnetic susceptibility and biological study. **Polyhedron**, v. 44, p. 77-87, 2012.
- 68 KARGOL, J. A.; CRECELY, R. W.; BURMEISTER, J. L. ¹³C nuclear magnetic resonance spectra of coordinated thiocyanate. **Inorganica Chimica Acta**, v. 25, p. 109-110, 1977.
- 69 COYER, M. J.; HERBER, R. H.; COHEN, S. Pt(II)[(2,2'-bpy)(NCO)₂] (2,2'-bpy = 2,2'-bipyridyl): an X-ray structure, NMR and FT-IR determination of pseudohalide bonding. **Inorganica Chimica Acta**, v. 175, p. 47-55, 1990.
- 70 KIRCHNER, C.; KREBS, B. Pentacoordinate zinc complexes of imidazole nitrogen donors as structural models for the active site in enzymes: preparation and crystal structures of (μ -2,2'-

Biimidazole)e trakis(2,2'-biimidazole)dizinc(II) tetraeperchlorate trihydrate and bis(2,2'-biimidazole)(formato)zinc(II) perchlorate. **Inorganic Chemistry**, v. 26, p. 3569-3576, 1987.

71 GRUIA, L. M.; ROCHON, F. D.; BEAUCHAMP, A. L. Synthesis, characterization and crystal structures of Cd(II) and Zn(II) complexes with 2,2'-biimidazole. **Inorganica Chimica Acta**, v. 360, p. 1825-1840, 2007.

72 SILVERSTEIN, R. M. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2006. 490 p.

73 BURMEISTER, J. L.; HASSEL, R. L.; PHELAS, R. J. Solvent-induced linkage isomerizations. **Inorganic Chemistry**, v. 10, p. 2032-2038, 1971.

74 KLOPMAN, G. Chemical reactivity and the concept of charge- and frontier-controlled reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 90, p. 223-234, 1968.

75 CASAS, J. S. et al. (1,1'-Dimethyl-2,2'-biimidazole-*N3,N3'*)diiodoplatinum(II). **Acta Crystallographica C**, v. 54, p. 1777-1779, 1998.

76 BENCINI, A.; MANI, F. Copper(II) complexes with 2,2'-biimidazole. Preparation and crystal structure determination of a complex of stoichiometry $\text{Cu}_{1.5}\text{Cl}_3(\text{H}_2\text{bim})_2$ (H_2bim =2,2'-biimidazole). **Inorganica Chimica Acta**, v. 154, p. 215-219, 1988.

77 DIACONU, C. V. et al. Broken-symmetry unrestricted hybrid density functional calculations on nickel dimer and nickel hydride. **Journal of Chemical Physics**, v. 121, p. 10026-10040, 2004.

78 HOCKING, R. K.; DEETH, R. J.; HAMBLEY, T. W. DFT study of the systematic variations in metal-ligand bond lengths of coordination complexes: the crucial role of the condensed phase. **Inorganic Chemistry**, v. 46, p. 8238-8244, 2007.

79 ADRIAN, R. A. et al. Synthesis and X-ray crystal structure determination of monomeric *cis*-Pd(2,2'-bipyridine)(NO₃)₂. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 10, p. 1527-1530, 2007.

80 FORTIN, S.; BEAUCHAMP, A. L. Preparation and characterization of oxorhenium(V) complexes with 2,2'-biimidazole: the strong affinity of coordinated biimidazole for chloride ions via N-H...Cl- hydrogen bonding. **Inorganic Chemistry**, v. 39, p. 4886-4893, 2000.

81 INTERNATIONAL CENTRE FOR DIFFRACTION DATA. **Powder diffraction file**: Sets 1-32. Swarthmore, 1982.

82 KUMLER, W. D.; FOHLEN, G. M. The dipole moment and structure of urea and thiourea. **Journal of the American Chemical Society**, v. 64, p. 1944-1948, 1942.

83 BIERBACH, U.; HAMBLEY, T. W.; FARRELL, N. Modification of platinum(II) antitumor complexes with sulfur ligands. 1. Synthesis, structure, and spectroscopic properties of cationic complexes of the types [PtCl(diamine)(L)]NO₃ and [{PtCl(diamine)}₂(LL)](NO₃)₂ (l = monofunctional thiourea derivative; l-l = bifunctional thiourea derivative). **Inorganic Chemistry**, v. 37, p. 708-716, 1998.

- 84 AHMAD, S.; ISAB, A. A.; AHMAD, S. ^1H , ^{13}C , ^{15}N NMR And IR spectroscopic studies of a Rh(II) complex of thiourea. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 56, p. 1587-1595, 2003.
- 85 SINGH, B.; THAKUR, K. P. Thioamide bands and nature of bonding—II. **Journal of Inorganic Nuclear Chemistry**, v. 36, p. 1735-1737, 1974.
- 86 NADEEM, S. et al. Synthesis and characterization of palladium(II) complexes of thioureas. X-ray structures of $[\text{Pd}(\text{N},\text{N}'\text{-dimethylthiourea})_4]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Pd}(\text{tetramethylthiourea})_4]\text{Cl}_2$. **Transition Metal Chemistry**, v. 34, p. 197-202, 2009.
- 87 UR-REHMAN, H. et al. Crystal structure of a silver(I) complex $\{[\text{Ag}(\text{N-methylthiourea})_2]\text{NO}_3\}_n$ exhibiting infinite chains of AgS_4 tetrahedra. **Journal of Structural Chemistry**, v. 52, p. 160-165, 2011.
- 88 BENCIVENNI, L.; NUNZIANTE CESARO, S.; PIERETTI, A. Matrix and ab initio infrared spectra of thiourea and thiourea- d_4 . **Vibrational Spectroscopy**, v. 18, p. 91-102, 1998.
- 89 FUKS, L. et al. Experimental and quantum chemical studies of structure and vibrational spectra of platinum(II) and palladium(II) thiourea chlorides. **Journal of Molecular Structure**, v. 740, p. 229-235, 2005.
- 90 MIDO, Y. et al. Vibrational spectra and normal coordinate analysis of *N*-methylthiourea and three deuterated analogues. **Spectrochimica Acta A**, v. 55, p. 2623-2633, 1999.
- 91 BADAWI, H. M. Structural stability, C–N internal rotations and vibrational spectral analysis of non-planar phenylurea and phenylthiourea. **Spectrochimica Acta A**, v. 72, p. 523-527, 2009.
- 92 DEVI, K. R. G.; SATHYANARAYANA, D. N. Assignment of fundamental vibrations of *N,N'*-dimethylthiourea. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 53, p. 2990-2994, 1980.
- 93 PANICKER, C. Y. et al. FT-IR, FT-Raman and ab-initio studies of 1,3-diphenyl thiourea. **European Journal of Chemistry**, v.1, p. 173-178, 2010.
- 94 MIDO, Y. et al. Trans-cis conformation of *N,N'*-dimethylthiourea as proved by selected deuteration. **Spectrochimica Acta**, v. 42, p. 807-809, 1986.
- 95 ARANTES, F. C. C. **Síntese, caracterização e investigação da atividade biológica de complexos de cobre e paládio contendo ligantes N,S doadores**. 2009. 96 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2009.
- 96 LEOVAC, V. M. et al. Synthesis, characterization and antitumor activity of polymeric copper(II) complexes with thiosemicarbazones of 3-methyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-carboxaldehyde and 5-oxo-3-phenyl-3-pyrazolin-4-carboxaldehyde. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 105, p. 1413-1421, 2011.
- 97 ZHANG, J. et al. Synthesis, characterization and cytotoxicity of mixed-ligand complexes of palladium(II) with aromatic diimine and 4-toluenesulfonyl-l-amino acid dianion. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 5337-5344, 2010.

- 98 EDWARDS, D. A.; RICHARDS, R. Complexes of copper(I) acetate. Part I. Complexes with σ -donor ligands. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 7, p. 637-643, 1975.
- 99 VARSHAVSKY, J. S. et al. Dimethylformamide carbonylation of platinum group metals under mild homogeneous conditions. Reactions of carbonyl-containing complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 31, p. 119-122, 1971.
- 100 PATEL, R. N. et al. Synthesis, structure and biological activities of mixed ligand copper(II) and nickel(II) complexes of *N'*-(1*E*)-[(5-bromo-2-hydroxyphenyl)methylidene]benzoylhydrazone. **Inorganica Chimica Acta**, v. 392, p. 283-291, 2012.
- 101 CALDERAZZO, F.; PAMPALONI, G.; PASSARELLI, V. 1,10-Phenanthroline-5,6-dione as a building block for the synthesis of homo- and heterometallic complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 330, p. 136-142, 2002.
- 102 GIRGS, A. Y.; SOHN, Y. S.; BALCH, A. L. Preparation and oxidation of some quinone adducts of transition metal complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 14, p. 2327-2331, 1975.
- 103 CALDERAZZO, F. et al. Co-ordination properties of 1,10-phenanthroline-5,6-dione towards group 4 and 5 metals in low and high oxidation states. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 24, p. 4389-4398, 1999.
- 104 MURPHY, D. M. et al. Electrochemical and spectroelectrochemical studies of complexes of 1,10-phenanthroline-5,6-dione. **Inorganica Chimica Acta**, v. 374, p. 435-441, 2011.
- 105 MANIKANDAMATHAVAN, V. M. et al. Cytotoxic copper (II) mixed ligand complexes: crystal structure and DNA cleavage activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 4537-4547, 2011.
- 106 GHOSH, S. et al. Synthesis, characterization, X-ray structure and DNA photocleavage by *cis*-dichloro bis(diimine) Co(III) complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 100, p. 331-343, 2006.
- 107 SONG, Y-M. et al. Syntheses, characterization and biological activities of rare earth metal complexes with curcumin and 1,10-phenanthroline-5,6-dione. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 103, p. 396-400, 2009.
- 108 REDDY, P. R. et al. Synthesis, structure, DNA binding and cleavage properties of ternary amino acid Schiff base-phen,bipy Cu(II) complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.105, p. 1603-1612, 2011.
- 109 ANDREEV, G. B. et al. Interaction of transuranium elements with biologically relevant ligands. Synthesis, crystal structure, IR and electronic spectra of neptunium glycolate $[\text{NpO}_2(\text{C}_2\text{O}_3\text{H}_3)(\text{Bipy})] \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 12, p. 109-111, 2009.
- 110 PAPADOPOULOS, C. D. et al. Synthesis and characterization of new addition compounds of bis(substituted-salicylaldehyde) cobalt(II) with 2,2'-bipyridine (bipy). Crystal and molecular structures of $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{3-methoxy-salicylaldehyde})_2(\text{bipy})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (1) and $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{bipy})_3]\text{Br}_2 \cdot 0.5(5\text{-chloro-salicylaldehyde}) \cdot 1.5\text{CH}_3\text{OH}$ (5). **Polyhedron**, v. 26, p. 1077-1086, 2007.

- 111 MAKEDONAS, C.; MITSOPOULOU, C. A. A vibrational and DFT study of M(diimine)(dithiolate) complexes and their complexation route. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 64, p. 918-930, 2006.
- 112 GOSS, C. A.; ABRUÑA, H. D. Spectral, electrochemical, and electrocatalytic properties of 1,10-phenanthroline-5,6-dione complexes of transition metals. **Inorganic Chemistry**, v. 24, p. 4263-4267, 1985.
- 113 LARSSON, K.; ÖHRSTRÖM, L. X-ray and NMR study of the fate of the Co(1,10-phenanthroline-5,6-diketone)₃³⁺ ion in aqueous solution: supramolecular motifs in the packing of 1,10-phenanthroline-5,6-diketone and 1,10-phenanthroline-5,6-diol complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 357, p. 657-664, 2004.
- 114 SHEN, W-Z.; TRÖTSCHER-KAUS, G.; LIPPERT, B. ¹H NMR spectroscopic identification of binding modes of 2,2'-bipyridine ligands in complexes of square-planar d⁸ metal ions. **Dalton Transactions**, n. 39, p. 8203-8214, 2009.
- 115 RETONDO, A. et al. Structural and dynamic NMR characterization of [Pd(bipy)(R-thiourea)₂]²⁺ and [Pd(phen)(R-thiourea)₂]²⁺ cations. **Polyhedron**, v. 45, p. 23-29, 2012.
- 116 PAZDERSKI, L. et al. The crystal and molecular structure of potassium aquapentachloroiridate(III) and the ¹H, ¹³C, ¹⁵N NMR coordination shifts in iridium(III) chloride complexes with 2,2'-bipyridine or 1,10-phenanthroline. **Polyhedron**, v. 27, p. 3067-3078, 2008.
- 117 SHARMA, R. P. et al. Syntheses, characterization, thermal properties and single crystal structure determination of cobalt(III) complexes with 2,2'-biimidazole and 1,10-phenanthroline ligands. **Polyhedron**, v. 30, p. 2759-2763, 2011.
- 118 MARGIOTTA, N. et al. Influence of steric and electronic factors in the stabilization of five-coordinate ethylene complexes of platinum(II): X-ray crystal structure of [PtCl₂(2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline-5,6-dione)]. **Inorganica Chimica Acta**, v. 357, p. 149-158, 2004.
- 119 AMOUYAL, E.; HOMSI, A. Synthesis and study of a mixed-ligand ruthenium(II) complex in its ground and excited states: bis(2,2'-bipyridine)(dipyrido[3,2-a:2',3'-c]phenazine-*N*⁴*N*⁵)ruthenium(II). **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 6, p. 1841-1845, 1990.
- 120 PEREIRA, I. O. et al. Leishmanicidal activity of benzophenones and extracts from *Garcinia brasiliensis* Mart. Fruits. **Phytomedicine**, v. 17, p. 339-345, 2010.
- 121 BENIAL, A. M.; RAMAKRISHNAN, V.; MURUGESAN, R. Infrared and laser Raman studies of [Ni(II)(dppe)Cl₂] and [Co(III)(dppe)₂Cl₂]PF₆ (dppe=1,2-bis(diphenylphosphino)ethane). **Spectrochimica Acta Part A**, v. 58, p. 1703-1712, 2002.
- 122 SIVASANKAR, C.; NETHAJI, A.; SAMUELSON, A. G. Synthesis of the first polymeric Cu(I) dppe (dppe=1,2-bis(diphenylphosphino)ethane) complexes. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 7, p. 238-240, 2004.
- 123 AL-MASOUDI, N. A. et al. Platinum and palladium-triazole complexes as highly potential antitumor agents. **Archiv der Pharmazie, Chemistry in Life Sciences**, v. 343, p. 222-227, 2010.

- 124 OWEN, G. R. et al. Influence of chelating phosphines on the insertion of isocyanides into palladium-methyl bonds in (P-P)Pd(Me)Cl complexes. **Organometallics**, v. 21, p. 4799-4807, 2002.
- 125 SANGER, A. R. Diphosphine complexes of iridium(I), palladium(II), and platinum(II). **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 20, p. 1971-1976, 1977.
- 126 OBERHAUSER, W. et al. Nickel(II), palladium(II), platinum(II) and platinum(IV) complexes of *cis*-1,2-bis(diphenylphosphino) ethene and nitrogen-containing heterocycles or sulfur ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 274, p. 143-154, 1998.
- 127 OBERHAUSER, W. et al. Structural differences in nickel(II) and palladium(II) complexes containing *cis*-1,2-bis(diphenylphosphino)ethene or 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane. **Polyhedron**, v. 16, p. 2827-2835, 1997.
- 128 LUH, L-S.; LIU, L-K. A structural study on bis{*trans*-[bis(diphenylphosphino)ethylene]}-tricarbonyliron(0) and *cis*-[bis(diphenylphosphino)ethylene]-tricarbonyliron(0). **Inorganica Chimica Acta**, v. 206, p. 89-95, 1993.
- 129 LEÓN, A.; AYLLÓN, J. A.; PONS, J. Tuning the hemilabile behaviour of a thioetheropyrazole ligand on Pd(II) complexes with diphosphines. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 696, p. 475-480, 2012.
- 130 BENETOLLO, F. et al. Synthesis, characterization and X-ray structure of [Pd(dppp)(H₂O)(TsO)][TsO] (dppp = 1,3-bis(diphenylphosphino)propane; TsO = p-CH₃C₆H₄SO₃), a catalytic species in CO-C₂H₄ copolymerization. **Inorganica Chimica Acta**, v. 233, p. 5-9, 1995.
- 131 GODOY NETTO, A. V. **Compostos mono e polinucleares de paládio(II): síntese, investigação espectroscópica e aplicações**. 2003. 125 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2003.
- 132 WHIFFEN, D. H. Frequencies and thermodynamic properties of fluoro-benzene, chloro-benzene, bromo-benzene, and iodo-benzene. **Journal of the Chemical Society**, v. 1956, p. 1350-1356, 1956.
- 133 FREM, R. C. G. **Complexos de níquel(0): síntese, reatividade e fotoluminescência**. 1992. 252 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 1992.
- 134 TZENG, B-C. et al. Photoluminescent properties and molecular structure of [{Au(PPh₃)₂(μ-bbzim)}] and [{Au(PPh₃)₄(μ-bbzim)][ClO₄]₂ (bbzim = 2,2'-bibenzimidazolate). **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 15, p. 2365-2371, 1993.
- 135 BUSHNELL, G. W. et al. Cationic pyrazole complexes of palladium and platinum. Characterization of dynamic stereochemistry by hydrogen-1 and phosphorus-31 NMR and the crystal and molecular structure of *cis*-chlorobis(triethylphosphine)(3,5-dimethylpyrazole)palladium(II) tetrafluoroborate. **Inorganic Chemistry**, v. 20, p. 1545-1552, 1981.