

GISLAINE APARECIDA DA CUNHA

Investigação estrutural e potencialidades biológicas de espécies
ciclopaladadas contendo o ligante 2,6-lutidina.

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

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto.
Co-orientador: Prof. Dr. Antônio Eduardo Mauro.

Araraquara
2017

FICHA CATALOGRÁFICA

C972i Cunha, Gislaine Aparecida da
Investigação estrutural e potencialidades biológicas de espécies ciclopaladadas contendo o ligante 2,6-lutidina / Gislaine Aparecida da Cunha. – Araraquara : [s.n.], 2017
160 f. : il.

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

1. Paládio. 2. Química bioinorgânica. 3. Síntese.
4. Citotoxicidade. 5. Tuberculose. I. Título.

Elaboração: Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação
Biblioteca do Instituto de Química, Unesp, câmpus de Araraquara

GISLAINE APARECIDA DA CUNHA

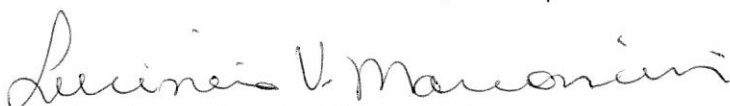
Tese apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Química.

Araraquara, 03 de março de 2017.

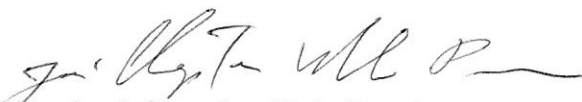
BANCA EXAMINADORA



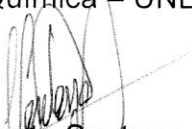
Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto (Orientador)
Instituto de Química – UNESP, Araraquara - SP



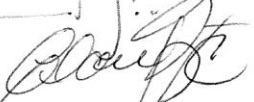
Dr.ª Lucinéia Vizzotto Marconcini
Instituto de Química – UNESP, Araraquara - SP



Prof. Dr. José Clayston Melo Pereira
Instituto de Química – UNESP, Araraquara - SP



Prof. Dr. Roberto Santana da Silva
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP, Ribeirão Preto -SP



Prof.ª Dr.ª Claudia Bincoletto Trindade
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo - SP

DADOS CURRICULARES

1. Dados Pessoais

Data de nascimento: 14/01/1986

Nacionalidade: brasileira.

Naturalidade: Ribeirão Preto.

Filiação: Dirley Ap. da Cunha.

Andréa de Cenço.

Endereço profissional:

Escola Técnica Estadual Dr. Adail Nunes da Silva.

R. Francisco Valzacchi, 51, Vila Rosa.

CEP: 15900-000 – Taquaritinga, SP – Brasil.

cunha.gislaine@yahoo.com.br

2. Formação Acadêmica.

2013-2017 Doutorado em Química – Área de concentração: Inorgânica.

Universidade Estadual Paulista – Júlio de Mesquita Filho – IQ-UNESP,
Araraquara –SP.

2011-2013 Mestrado em Química – Área de concentração: Inorgânica.

Universidade Estadual Paulista – Júlio de Mesquita Filho – IQ-UNESP,
Araraquara –SP.

2006-2011 – Licenciatura em Química.

Universidade Estadual Paulista – Júlio de Mesquita Filho – IQ-UNESP,
Araraquara –SP.

3. Atuação Profissional.

Vínculo: Servidor público – enquadramento funcional: professor.

Escola Técnica Estadual Dr. Adail Nunes da Silva.

4. Prêmios e títulos

Prêmio Lavoisier, conferido pela IV Região do Conselho Regional de Química em 2010.

5. Atividades Científicas.

5.1 Artigos Completos Publicados em Periódicos.

MORO, ANTONIO CARLOS; da CUNHA, GISLAINE APARECIDA; de SOUZA, RONAN FARIAS FREIRE; MAURO, ANTONIO EDUARDO; NETTO, ADELINO VIEIRA DE GODOY; CARLOS, IRACILDA ZEPPONI; RESENDE, FLÁVIA APARECIDA; VARANDA, ELIANA APARECIDA; PAVAN, FERNANDO ROGÉRIO; LEITE, CLARICE QUEICO FUJIMURA.

C²,N-dimethylbenzylamine cyclopalladated compounds: evaluation of cytotoxic, mutagenic and antitubercular activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, p. 2879-2888, 2015.

da SILVA, CRISTIANA; RIBEIRO, LEONARDO B.; FURUNO, CAIO C.; da CUNHA, GISLAINE A.; de SOUZA, RONAN F.F.; NETTO, ADELINO V.G.; MAURO, ANTONIO E.; FREM, REGINA C.G.; FERNANDES, JOSÉ A.; ALMEIDA PAZ, FILIPE A.; MARINO, LEONARDO B.; PAVAN, FERNANDO R.; LEITE, CLARICE Q.F. Pyrazolyl Pd(II) complexes containing triphenylphosphine: Synthesis and antimycobacterial activity. **Polyhedron**, v. 100, p. 1016, 2015.

SOUZA, RODRIGO A.; MAURO, ANTONIO E.; NETTO, ADELINO V. G.; CUNHA, GISLAINE A.; ALMEIDA, EDUARDO T. Synthesis, characterization, and thermal behavior of palladium(II) coordination compounds containing isonicotinamide. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, (Dordrecht Online), v.106, p. 375-378, 2011.

5.2 Trabalhos em Congressos e outros eventos.

1. CUNHA, GISLAINE A.; ADELINO VIERA DE GODOY NETTO; MAURO, A. E.; BRASSESCO, M. S.; GODOY, P. R. D. V.; ALMEIDA, E. T. Síntese e avaliação da citotoxicidade de ciclopaladados contendo o ligante 2,6-lutidina contra linhagens de glioblastoma. 2015. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

2. CUNHA, GISLAINE A.; LEGENDRE, A. O.; HÖRNER, M; RODRIGO ALVES DE SOUZA; MAURO, A. E.; PARAGINSKI, G. L. Coordenações distintas do ânion tiocianato em complexos de cobre(II)-isonicotinamida. 2012. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

3. ROGÉRIO, A. P.; ADELINO VIERA DE GODOY NETTO; MAURO, A. E.; LEMOS, S. C.; CUNHA, GISLAINE A.; SILVA, C. Ciclopaladados de oximas contendo ligantes derivados da tiouréia. 2012. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

4. LEGENDRE, A. O.; SANTOS, A.; CUNHA, GISLAINE A.; CASTELLANO, E. E.; MAURO, A. E. Estrutura tridimensional de um polímero de cobre(II) gerada pela coordenação em ponte de um dicarboxilato em forma de V. 2011. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
5. RODRIGO ALVES DE SOUZA; CUNHA, GISLAINE APARECIDA DA ; OSVALDO TREU FILHO; MAURO, A. E. Preparação, caracterização e estudo teórico dos complexos trans-[PdBr₂(isn)₂] e trans-[PdI₂(isn)₂] {isn= isonicotinamida}. 2010. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
6. RODRIGO ALVES DE SOUZA; MAURO, A. E.; ADELINO VIERA DE GODOY NETTO; CUNHA, GISLAINE APARECIDA; EDUARDO TONON DE ALMEIDA. Síntese e comportamento térmico de compostos de coordenação de paládio II contendo isonicotinamida. 2010. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
7. CUNHA, GISLAINE APARECIDA; RODRIGO ALVES DE SOUZA; MAURO, A. E.; LEGENDRE, A. O. Aspectos estruturais do polímero de coordenação supramolecular [Cu(N₃)₂(isn)₂]_n {isn = isonicotinamida}. 2010. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
8. CUNHA, GISLAINE APARECIDA; RODRIGO ALVES DE SOUZA; MAURO, A. E. Avaliação tuberculostática de compostos de cobre(ii) contendo isonicotinamida. 2010. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
9. CUNHA, GISLAINE APARECIDA; RODRIGO ALVES DE SOUZA; LEGENDRE, A. O.; CASTELLANO, E. E.; ANTONIO EDUARDO MAURO. Síntese e estrutura cristalina de polímero de coordenação de cobre(II) com os ligantes azida e isonicotinamida. 2009. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
10. CUNHA, GISLAINE APARECIDA; RODRIGO ALVES DE SOUZA; MAURO, A. E. Comportamento termocrômico de um complexo de cobre(ii) com os ligantes isonicotinamida e tiocianato. 2008. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
11. LEGENDRE, A. O.; SANTOS, A.; MAURO, A. E.; NOGUEIRA, V. M.; CUNHA, GISLAINE APARECIDA; CASTELLANO, E. E. Estrutura tridimensional de um polímero de cobre(II) gerada pela coordenação em ponte de um carboxilato em forma de "v". 2008. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
12. CUNHA, GISLAINE APARECIDA DA; ADRIANO DOS SANTOS; ANTONIO EDUARDO MAURO. "Síntese Mecanoquímica de um composto supramolecular de cobre(II) com isonicotinamida". 2007. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, primeiramente, às duas grandes mulheres da minha vida: minha mãe, Andréa e minha avó, Sonia (vó Maria). Elas são meus exemplos de perseverança e determinação os quais sempre me motivam a nunca desanimar dos meus objetivos.

Aos familiares, amigos e professores que contribuíram para minha formação pessoal e acadêmica, com grande carinho e admiração.

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus, que em sua infinita sabedoria, bondade e misericórdia permitiu experiências valiosas para o meu crescimento espiritual. Ele quem colocou em meu caminho pessoas maravilhosas que contribuíram imensamente para a minha formação pessoal e acadêmica.

Entre estas pessoas estão minha mãe que me presenteou com a vida e esteve sempre ao meu lado, nos bons momentos de felicidade e estimulando nos momentos de fraqueza e insegurança, para que nunca desistisse dos meus sonhos.

Ao meu marido e minha família pelo apoio nas fases difíceis e compreensão pelos momentos em que estive ausente.

À minha irmã que mesmo sem tempo me ajudou com as referências e as citações.

Aos meus orientadores Adelino e Mauro, pela amizade, atenção e conhecimentos compartilhados. Agradeço pelo aprendizado que me proporcionaram e pelas contribuições para minha formação acadêmica. A vocês expresso todo meu respeito e admiração, por terem me conduzido na realização deste trabalho.

Aos amigos que adquiro durante minha permanência no grupo organometálicos Adriano, Antonio, Alexandre, Alessandra, Ana Paula, Cristiana, Caio, Débora, Elaine, Carol, Fillipe, Francisco, Gabriela, Guilherme Jader, Jéssica, Katinha, Marcelo, Nathália, Noele, Patrícia, Renata, Ronan, Renan Lira, Renan, Ronaldo, Rodrigo, Saira, Silmar, Tâmara e Thales pelos momentos de descontração e pela colaboração com o conhecimento de vocês para o meu aperfeiçoamento e desenvolvimento do trabalho. Peço perdão se esqueci de alguém e que se considerem agradecidos, pois durante os 10 anos em que estive no grupo, várias pessoas passaram por lá e deixaram sua marca.

Aos técnicos do laboratório Rafael e Serginho e a sempre bem humorada e, também, grande amiga Irene, pela paciência e dedicação na realização das análises espectroscópicas no IV e pela disposição em manter o laboratório organizado para o sucesso do nosso trabalho.

À Valéria pela amizade, conversas e conselhos durante todos esses anos.

Ao Nivaldo e à Lucinéia pela obtenção e ajuda com os espectros de RMN.

Aos professores do departamento de Química Geral e Inorgânica.

Às minhas amigas Lucy, Daniely e Juliana que sempre estiveram por perto acompanhando meu trabalho.

Aos meus colegas de trabalho Célia, Amadeu, Andreza, Tatiana, Toninho, Laís, enfim a todos da Escola Técnica Estadual “Dr Adail Nunes da Silva” muito obrigada.

Aos professores Claudia Bincoletto Trindade, Eduardo Tonon de Almeida, Saulo Santesso Garrido, Victor Marcelo Deflon, Maria Sol Brassesco e Fernando Rogério Pavan pelas contribuições nos testes e análises deste trabalho.

Aos funcionários do instituto de química pela prestatividade e atenção.

À CAPES pela bolsa concedida.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Enfim, a todos minha gratidão e reconhecimento.

“Quem quiser ser líder deve ser primeiro servidor. Se você quiser liderar, deve servir.” – Jesus Cristo.

“O orgulho é a fonte de todas as fraquezas, por que é a fonte de todos os vícios” – Santo Agostinho.

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo sintetizar e caracterizar estruturalmente compostos ciclopaladados motivado pela possível aplicação dos mesmos como fármacos antitumorais. Os complexos foram sintetizados utilizando como precursores os compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{Cl})]_2$ (**1**) $\{\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa} = \text{S}_{(-)}\text{N,N-dimetil-1-feniletilamina}\}$ e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{Cl})]_2$, (**6**) $\{\text{C}^2, \text{N-dmba} = \text{N,N-dimetilbenzilamina}\}$ dos quais foram obtidos os dímeros $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})]$ ($\text{X} = \text{I}$ **2**, N_3 **3**, NCS **4** e NCO **5**) e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})]_2$ ($\text{X} = \text{I}$ **7**, N_3 **8**, e NCO **9**) pela reação com os sais KI , NaN_3 , KNCS e KNCO , respectivamente. Estes dímeros foram clivados com o ligante 2,6-lutidina obtendo-se os compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **10**, I **11**, N_3 **12** e NCO **13**) e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **14**, I **15**, N_3 **16**, e NCO **17**). As suas estruturas foram propostas com base em medidas de análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de RMN e por difração de raios X em monocristal.

As espécies **1-5**, **10**, **12**, **13**, **14**, **15** e **17** tiveram seus comportamentos térmicos investigados por termogravimetria e análise térmica diferencial.

Os ciclopaladados **10-13** tiveram seus efeitos citotóxicos avaliados frente às linhagens de glioblastomas U251 e T98G e de melanomas humanos HT144 e LB737 MEL. Os compostos **14-17** foram testados frente às linhagens celulares de melanoma murino B16F10-Nex2, melanoma humano A2058, Skmel-10 e Skmel-05, de carcinoma murino de mama 4T1. Estas linhagens de células representam modelos de tumores extremamente agressivos, evidenciando que os resultados da citotoxicidade *in vitro* dos compostos apresentam potencial para estudos biológicos mais aprofundados. A cisplatina — fármaco antitumoral inorgânico, empregado em aproximadamente 50% de todos os tratamentos de câncer — foi utilizada como padrão para fins de comparação. Os valores de IC_{50} (Concentração que inibe 50% do crescimento celular) mostraram que os compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **10**, I **11**, N_3 **12** e NCO **13**) foram tão citotóxicos quanto a cisplatina; e os compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **14**, I **15**, N_3 **16**, e NCO **17**) foram mais citotóxicos que a cisplatina, sendo cerca de 100 vezes mais ativos que a cisplatina. Além disso, foi realizado ensaio hemolítico para verificar a capacidade dos compostos em provocar

hemólise em células sanguíneas saudáveis. E o estudo de interação com DNA indicou que houve interação dos complexos 14-17 com a molécula do DNA.

A capacidade dos complexos em inibir o crescimento dos bacilos *Mycobacterium tuberculosis*, foi avaliada e os valores de CIM (concentração inibitória mínima) obtidos indicaram que em relação a pirazinamida os complexos **10 - 13** foram aproximadamente 12 vezes mais ativo.

ABSTRACT

The present study aimed to synthesize and characterize structurally cyclopalladated compounds motivated by their possible applications as antitumor drugs. The complexes were synthesized using as precursors the compounds $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{Cl})]_2$ (**1**) $\{\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa} = \text{S}_{(-)}\text{N,N-dimethyl-1-phenethylamine}\}$ e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{Cl})]_2$, (**6**) $\{\text{C}^2, \text{N-dmba} = \text{N,N-dimethylbenzylamine}\}$ which were obtained $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})]$ (X = I **2**, N₃ **3**, NCS **4** e NCO **5**) e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})]_2$ (X = I **7**, N₃ **8**, e NCO **9**) dimers by reaction with the salts KI, NaN₃, KNCS e KNCO, respectively.

These dimers were cleaved with 2,6-lutidine ligand producing $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl **10**, I **11**, N₃ **12** e NCO **13**) e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl **14**, I **15**, N₃ **16**, e NCO **17**).

Their structures were proposed based on measurements of elemental analysis, infrared and NMR spectroscopy and X-ray diffraction on single crystal.

The thermal behavior of compounds **1-5**, **10**, **12**, **13**, **14**, **15** and **17** was studied by thermogravimetry and differential thermal analysis.

The cytotoxicity effects of the cyclopalladated **10-13** were carried out using tumor cell lines glioblastoma (U251 and T98G) and human melanoma (HT144 and LB737 MEL). The compounds **14-17** were tested against tumor cell lines murine melanoma (B16F10-Nex2), human melanoma A2058, Skmel-10 and Skmel-05, and mammary carcinoma murine 4T1. These cell lines represent extremely aggressive tumor models, showing the *in vitro* cytotoxicity results of the compounds have potential for more detailed biological studies. The cisplatin — inorganic antitumor drug has been used in 50% of cancer treatment, were used as standart.

The IC₅₀ (concentration that inhibits 50% of cell growth) values showed that the compounds $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl **10**, I **11**, N₃ **12** e NCO **13**) are as cytotoxic as cisplatin; in contrast the compounds $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl **14**, I **15**, N₃ **16**, e NCO **17**) are more cytotoxic than cisplatin, being about one hundred times more active. Furthermore, was investigated their ability to cause hemolysis in healthy blood cells. The interaction DNA study reveals interactions of the compounds **14-17** with DNA molecule.

The ability of the complexes to inhibit the growth of *Mycobacterium tuberculosis* bacilli was evaluated and MIC (minimum inhibitory concentration) values obtained indicate that in relation to pyrazinamide the complexes **10-13** were approximately 12 times more active

Índice de Figura

Figura 1-Tumor glandular benigno (Adenoma)	13
Figura 2-Tumor glandular maligno (adenocarcinoma) e metástase.....	13
Figura 3-Incidência dos dez tipos de cânceres mais diagnosticados no mundo	14
Figura 4-Distribuição proporcional dos dez tipos de cânceres mais incidentes estimados entre brasileiros em 2016 por sexo, exceto pele não melanoma.....	15
Figura 5-Estrutura do complexo $[Pd_2(L)_2(Cl)_2(dppe)]$	23
Figura 6-Estrutura dos complexos $[Pd_2(C_{12}H_8NH_2)_2Cl_2(\mu-dppf)]$ (a) e $[Pd_2(C_{12}H_8NH_2)_2 Cl_2(\mu-bpp)]$ (b).....	23
Figura 7-Estrutura dos complexos de paládio $[Pd(phen)(L)_2]^{2+}$ (phen = 1,10-fenantrolina; L = Tiouréia, N-metiltiouréia e N,N'- dimetiltiouréia).....	24
Figura 8-Estratégia bioortogonal de ativação de pró-fármaco e modo de ação toxicogênico.	25
Figura 9-Estrutura do TOOKAD-soluble.....	26
Figura 10-Representação esquemática de ciclopaladados.	27
Figura 11-Representação estrutural dos paladociclos.	27
Figura 12-Representação de espécies ciclopaladadas diméricas: (a) dímero de cloro; (b) dímero de acetato; (c) conformação cisóide; (d) conformação transóide.	28
Figura 13-Eschema de obtenção das espécies ciclopaladadas diméricas $[Pd(C^2,N'-dmba)(X)]_2$ (X = NCO, NCS,CN).....	28
Figura 14-Exemplos de espécies ciclopaladadas catiônicas, bis-ciclopaladada, neutras e aniônicas.	29
Figura 15-Estrutura dos ciclopaladados sintetizados por Higgins e colaboradores.	30
Figura 16-Estrutura do ciclopaladado $[Pd_2(S_{(-)}-C^2,N-dmpa)(Cl)_2(\mu-dppe)]$	31
Figura 17-Representação esquemática dos complexos ciclopaladados $[Pd(C^2,N'-S_{(-)}-dmpa)(Cl)_2(\mu-dppf)]$ e $[Pd(C^2,N'-R_{(+)}-dmpa)(Cl)_2(\mu-dppf)]$	32
Figura 18-Estruturas dos complexos $[Pt(NH_3)(3-Mepy)(Cl)_2]$ e $[Pt(NH_3)(2-Mepy)(Cl)_2]$	34
Figura 19-Ilustração de troca de ligantes nos complexos $[Pt(NH_3)(Cl)_2(3-Mepy)]$ (I) e $[Pt(NH_3)(Cl)_2(2-Mepy)]$ (II)	35
Figura 20-Exemplos de ligantes nitrogenados (a) derivados da piridina, (b) isonicotinamida, (c) ácido nicotínico, (d) 4-aminopiridina e (e) 4,4'-bipiridina	36
Figura 21-Estrutura dos compostos do tipo $[PtCl_2LL']$ (L= L' = piridina (A) ou tiazol (B); L = quinolina e L' = sulfóxidos substituídos (C); e L = quinolina e L' = NH ₃ (D))	37
Figura 22-Eschema das sínteses dos complexos.	44
Figura 23-Configuração esquemática do preparo da placa para determinação da CIM utilizando Alamar Blue como revelador.	53
Figura 24-Modos de coordenação do íon azida.....	57
Figura 25-Modos de coordenação do íon tiocianato.	58
Figura 26-Modos de coordenação do íon cianato.	59
Figura 27-Estrutura dos ligantes $S_{(-)}$ -Hdmpa e Hdmba.....	59
Figura 28-Espectros no IV dos compostos $[Pd(S_{(-)}-C^2,N-dmpa)(\mu-X)]$ X = Cl 1 , I 2 , N ₃ 3 , NCS 4 , NCO 5	62

Figura 29-Estrutura proposta para o composto $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(\mu-NCS)]_2$	64
Figura 30-Esquema de numeração para a atribuição dos picos de RMN dos compostos $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(\mu-X)]_2$ (X = Cl (1), I (2), N ₃ (3), NCS (4) e NCO (5)).	65
Figura 31-Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 7,0T) do Hdmpa livre.....	68
Figura 32-Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 7,0T) do composto $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(\mu-NCS)]_2$	68
Figura 33-Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 7,0T) dos compostos $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(\mu-X)]_2$ (X = Cl 1 , I 2 , N ₃ 3 e NCO 5)	70
Figura 34-Representação dos isômeros	70
Figura 35-Representação ORTEP da estrutura do composto 3 $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(\mu-N_3)]_2$	72
Figura 36-Representação ORTEP da estrutura do composto 4 $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(\mu-NCS)]_2$	72
Figura 37-Representação ORTEP da estrutura do composto 5 $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(\mu-NCO)]_2$	72
Figura 38-Representação do ângulo resultante da distorção entre os planos de coordenação do paládio na estrutura $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(\mu-N_3)]$	73
Figura 39-Estruturas de ressonância do íon azida.	73
Figura 40-Interações de ligação de hidrogênio no composto $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(\mu-N_3)]_2$	74
Figura 41-Interações de hidrogênio no complexo $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(\mu-NCS)]_2$	75
Figura 42-Representação do ângulo resultante da distorção entre os planos de coordenação do paládio na estrutura $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(\mu-NCO)]$	76
Figura 43-Formas canônicas de ressonância do cianato	77
Figura 44-Representação das ligações de hidrogênio no complexo $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(\mu-NCO)]$	77
Figura 45-Possíveis produtos da clivagem de dímeros do tipo $[Pd(C^2,N-L)(\mu-X)]_2$	79
Figura 46-Espectros no IV dos compostos $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(X)(luti)]$ (X = Cl 10 , I 11 , N ₃ = 12 e NCO 13).	80
Figura 47-Esquema de numeração para atribuição dos picos de RMN dos compostos $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(X)(luti)]$ (X = Cl 10 , I 11 , N ₃ 12 e NCO 13)	81
Figura 48-Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 7,0T) do composto $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(N_3)(luti)]$ 12	82
Figura 49-Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 7,0T) da 2,6-lutidina livre.	83
Figura 50-Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 7,0T) do composto $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(N_3)(luti)]$ 12	85
Figura 51-Espectro COSY (CDCl ₃ , 7,0T) do composto $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(N_3)(luti)]$ 12	87
Figura 52-Espectro de RMN HSQC (CDCl ₃ , 7,0T) H e C alifáticos do composto $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(N_3)(luti)]$ 12	88
Figura 53-Espectro de RMN HSQC (a) e HMBC (b) (CDCl ₃ , 7,0T) de H e C aromáticos do composto $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(luti)(N_3)]$ 12	90
Figura 54-Principais correlações observadas pelo HMBC no sistema aromático do anel ortometalado para o composto 12	91
Figura 55-Principais correlações observados pelo HMBC no sistema aromático do 2,6-lutidina no composto 12	91
Figura 56-Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 7,0T) dos compostos $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(Cl)(luti)]$ 10	92

Figura 57-Espectro de RMNd e ¹ H (CDCl ₃ , 7,0T) dos compostos [Pd(S ₍₋₎ -C ² ,N-dmpa)(I)(luti)] 11	93
Figura 58-Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 7,0T) dos compostos [Pd(S ₍₋₎ -C ² ,N-dmpa)(NCO)(luti)] 13	93
Figura 59-Representação ORTEP do composto [Pd(S ₍₋₎ -C ² .N-dmpa)(N ₃)(luti)]......	95
Figura 60-Representação do ângulo formado entre o plano de coordenação do paládio e do anel do ligante luti no composto [Pd(S ₍₋₎ -C ² N-dmpa)(N ₃)(luti)]......	96
Figura 61-Etapas da reação de clivagem dos dímeros [Pd(C ² ,N-dmba)(μ-X)] ₂	97
Figura 62-Espectros no IV dos compostos [Pd(C ² ,N-dmba)(X)(luti)] (X = Cl 14 , I 15 , N ₃ 16 e NCO 17).....	98
Figura 63-Esquema de numeração para a atribuição dos picos de RMN dos compostos 14-17	99
Figura 64-Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 7,0T) dos compostos [Pd(C ² ,N-dmba)(Cl)(luti)] 14	101
Figura 65-Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 7,0T) do ligante dmba livre.....	101
Figura 66-Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 7,0T) dos compostos [Pd(C ² ,N-dmba)(I)(luti)] 15	102
Figura 67-Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 7,0T) dos compostos [Pd(C ² ,N-dmba)(N ₃)(luti)] 16	102
Figura 68-Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 7,0T) dos compostos [Pd(C ² ,N-dmba)(NCO)(luti)] 17	103
Figura 69-Representação ORTEP da estrutura do composto [Pd(C ² ,N-dmba)(luti)(Cl)]......	104
Figura 70-Representação ORTEP da estrutura do composto [Pd(NCO)(dmba)(luti)].....	104
Figura 71-Representação ORTEP da estrutura do composto [Pd(N ₃)(dmba)(luti)].....	105
Figura 72-Representação ORTEP da estrutura do composto [Pd(NCO)(dmba)(luti)].....	105
Figura 73-Estrutura do composto trans-[Pd(C ₆ H ₃ N ₂ To-2,Me-5)Cl(dppm)].	106
Figura 74-Representação de cargas em dipolos induzidos na ligação L-Pd-X.	107
Figura 75-Curva TG e DTA do composto [Pd(S ₍₋₎ -C ² ,N-dmpa)(μ-Cl)] ₂ (1).	109
Figura 76-Curva TG e DTA do composto [Pd(S ₍₋₎ -C ² ,N-dmpa)(μ-I)] ₂ (2).	110
Figura 77-Curva TG e DTA do composto [Pd(S ₍₋₎ -C ² ,N-dmpa)(μ-NCS)] ₂ (4).	110
Figura 78-Curva TG e DTA do composto [Pd(S ₍₋₎ -C ² ,N-dmpa)(μ-NCO)] ₂ (5).	111
Figura 79-Curva TG e DTA do composto [Pd(S ₍₋₎ -C ² ,N-dmpa)(Cl)(luti)] (10).	115
Figura 80-Curva TG e DTA do composto [Pd(S ₍₋₎ -C ² ,N-dmpa)(N ₃)(luti)] (12).	116
Figura 81-Curva TG e DTA do composto [Pd(S ₍₋₎ -C ² ,N-dmpa)(NCO)(luti)] (13).	116
Figura 82-Curva TG e DTA do composto [Pd(C ² ,N-dmpa)(Cl)(luti)] (14).	119
Figura 83-Curva TG e DTA do composto [Pd(C ² ,N-dmba)(I)(luti)] (15)	119
Figura 84-Curva TG e DTA do composto [Pd(S ₍₋₎ -C ² ,N-dmpa)(luti)(NCO)] (13).	120
Figura 85-Curva concentração-resposta obtida para o composto 14 frente à linhagem 4T1.	121
Figura 86-Imagem de citometria de fluxo da célula Skmel-05 com 6,5 μmol L ⁻¹ dos compostos 14-17 identificadas por Anexina V e Iodeto de propídeo (PI).	125
Figura 87-Representação gráfica da citometria de fluxo realizada após incorporação de Anexina-V-FITC e PI em células Skmel-05.	126
Figura 88-Microplaca contendo as amostras referentes ao teste hemolítico.	128
Figura 89-Espectros de absorção no UV-vis dos compostos 14-17 em DMSO.....	130
Figura 90-Espectro eletrônico na região do UV-vis do DNA em presença de crescentes concentrações do complexo Pd(C ² ,N-dmba)(Cl)(luti) 14 (r = [14]/[DNA])......	131

Índice de Tabela.

Tabela 1-Dose inibitória 50%(IC ₅₀) em $\mu\text{mol L}^{-1}$ dos compostos ciclotmetalados de paládio(II). _____	33
Tabela 2-Reagentes e solventes utilizados. _____	41
Tabela 3-Resultados de análise elemental (C/H/N). _____	56
Tabela 4-Principais bandas (cm^{-1}) e atribuições para os compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2]$ (X = Cl (1), I (2), N ₃ (3), NCS (4) e NCO (5)). _____	65
Tabela 5-Dados de RMN de ¹ H e atribuições dos complexos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2]$ {X = Cl (1), I (2), N ₃ (3), NCS (4), NCO (5)} em CDCl ₃ . Dados δ (¹ H) ppm (multiplicidade; constante de acoplamento (Hz); número de hidrogênio). _____	71
Tabela 6-Principais distâncias (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2]$ X = N ₃ 3 , NCS 4 e NCO 5 . _____	77
Tabela 7-Distância (Å) e ângulos ($^\circ$) para as ligações de hidrogênio dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2]$ X = N ₃ 3 , NCS 4 , NCO 5 . _____	78
Tabela 8-Principais bandas (cm^{-1}) e atribuições para os compostos $[\text{Pd}(\text{dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl (6); N ₃ (7); NCO (8); I (9)). _____	81
Tabela 9-Dados de RMN de ¹ H e atribuições do ligante luti livre e no complexo $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ (12) em CDCl ₃ . Dados δ ¹ H ppm (multiplicidade; constante de acoplamento; número de hidrogênios). _____	83
Tabela 10-Dados de RMN de ¹ H (ppm) e atribuições do ligante Hdmpa livre e no complexo $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ (12) em CDCl ₃ . Dados δ ¹ H ppm (multiplicidade; constante de acoplamento; número de hidrogênios). _____	85
Tabela 11-Dados de RMN de ¹ H, ¹³ C e HMBC (ppm) e atribuições do $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})(\text{N}_3)]$ (12) em CDCl ₃ . Dados δ ¹ H ppm (multiplicidade, integração); constante de acoplamento. _____	92
Tabela 12-Dados de RMN de ¹ H e atribuições dos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl 10 , I 11 e NCO 13) em CDCl ₃ . Dados δ ¹ H ppm (multiplicidade; constante de acoplamento Hz; número de hidrogênio). _____	94
Tabela 13-Principais distâncias (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$. _____	96
Tabela 14-Distâncias (Å) e ângulos ($^\circ$) para as ligações de hidrogênio composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ _____	97
Tabela 15-Principais bandas (cm^{-1}) e atribuições para os compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl 14 , I 15 , N ₃ 16 , NCO 17). _____	99
Tabela 16-Dados de RMN de ¹ H e atribuições dos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl 14 , I 15 , N ₃ 16 , NCO 17) em CDCl ₃ . Dados δ ¹ H ppm (multiplicidade; constante de acoplamento; número de hidrogênio). _____	103
Tabela 17-Principais distâncias (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação dos compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ X = Cl 14 , I 15 , N ₃ 16 e NCO 17 . _____	108
Tabela 18-Dados de análise térmica dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2]$ {X = Cl (1), I (2), NCS (4), NCO (5) } _____	113
Tabela 19-Dados de análise térmica dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl 10 , N ₃ 12 , NCO 13) _____	115

Tabela 20-Dados de análise térmica dos compostos [Pd(C ² ,N-dmba)(X)(luti)] (X = Cl 14 , I 15 , NCO 17)	118
Tabela 21-IC ₅₀ (μmol L ⁻¹) dos complexos de [Pd(S ₍₋₎ -C ² ,N-dmpa)(X)(luti)] (X = Cl 10 ; I 11 , N ₃ 12 ; NCO 13) para as linhagens U251, T98G, HT144 e LB373 após 72h de incubação.	121
Tabela 22-Valores de IC ₅₀ (μmol L ⁻¹) dos complexos [Pd(C ² ,N-dmba)(X)(luti)] (X = Cl 14 , I 15 , N ₃ 16 , NCO 17) após 24 h incubação.	122
Tabela 23-Resultados obtidos para porcentagem de hemólise dos compostos 10-17.	128
Tabela 24-Concentrações inibitórias mínimas (CIM) dos compostos 10-17 frente aos bacilos M. tuberculosis	132

Lista de abreviaturas e siglas

KB	Carcinoma de colo de útero
T47D	Tumor humano de mama
SW949	Adenocarcinoma de cólon humano caucasiano
HeLa	Carcinoma de colo humano negroide
A549	Carcinoma de pulmão humano caucasiano
HEL 299	Pulmão embrionário de humano negroide
Hep-2	Carcinoma de colo humano negroide
RD	Rabdomiossarcoma do embrião humano
LM3	Adenocarcinoma mamário murinho
LP07	Adenocarcinoma de pulmão murinho
MCF-7	Adenocarcinoma de mama humano caucasiano
HT-29	Adenocarcinoma de colo humano caucasiano
A2780/S	Carcinoma de ovário humano
T98G	Glioblastoma de humano caucasiano
U251	Glioblastoma
HT144	Melanoma humano
LB737	Melanoma humano
A2058	Melanoma humano
Skmel-10	Melanoma humano
Skmel-05	Melanoma humano
B16F10-Nex	Melanoma murinho
4T1	Carcinoma murino de mama
SCLC	Carcinoma de pequenas células pulmonares
GSH	Tripeptídeo de glutatona
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ATP	Adenosina trifosfato
ROS	Espécies reativas de oxigênio
EB	Brometo de etídio
Hdmpa	<i>N,N</i> -dimetil-1-feniletilamina
dmpa	Ânion gerado pela perda de 1 hidrogênio da <i>N,N</i> -dimetil-1-feniletilamina
Hdmba	<i>N,N</i> -dimetilbenzilamina
dmba	Ânion gerado pela perda de 1 hidrogênio da <i>N,N</i> -dimetilbenzilamina
luti	2,6-dimetilpiridina (2,6-lutidina)
TB	Tuberculose
PBS	Tampão fosfato salino
MDR-TB	Cepas de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistentes a fármacos conhecidos
XDR-TB	Cepas de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> extensivamente resistentes a fármacos contra TB

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
1.1	Desenvolvimento da Química Bioinorgânica.....	7
1.2	Câncer.....	11
1.3	Desenvolvimento de fármacos para o tratamento do câncer	16
1.4	Compostos de paládio como agentes antitumorais.....	20
1.5	Papel do paládio na estrutura do candidato à metalofármaco	22
1.6	Ciclopaladados	26
1.6.1	Potencialidades antitumorais de ciclopaladados.	29
1.7	Uso de ligantes piridínicos volumosos no planejamento de compostos quadrático planares biologicamente ativos.....	34
2	OBJETIVOS	40
3	PARTE EXPERIMENTAL	41
3.1	Reagentes e solventes utilizados.....	41
3.2	Técnicas utilizadas na caracterização dos compostos.	41
3.2.1	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho.....	41
3.2.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	42
3.2.3	Análise elementar	42
3.2.4	Difratometria de raios-X: método do monocristal.	42
3.2.5	Análise termogravimétrica.	42
3.3	Preparação dos compostos.	43
3.3.1	Síntese do precursor $[Pd(S_{(j)}-C^2, N'-dmpa)(\mu-Cl)]_2$ 1	45
3.3.2	Obtenção dos compostos $[Pd(S_{(j)}-C^2, N'-dmpa)(\mu-X)]$ X = I (2) N ₃ (3); NCS (4); NCO (5).	45
3.3.3	Síntese do precursor $[Pd(C^2, N'-dmba)(\mu-Cl)]_2$ (6)	45
3.3.4	Obtenção dos compostos $[Pd(C^2, N'-dmba)(\mu-X)]_2$ X= I (7); N ₃ (8); NCO (9).	46
3.3.5	Obtenção dos compostos: $[Pd(S_{(j)}-C^2, N'-dmpa)(X)(luti)]$ X = Cl (10), I (11), N ₃ (12), NCO (13).	46
3.3.6	Obtenção dos compostos: $[Pd(C^2, N'-dmba)(X)(luti)]$ X = Cl (14), I (15), N ₃ (16), NCO (17).	47
3.4	Ensaio biológicos.....	48
3.4.1	Atividade citotóxica	48
3.4.2	Estudos de vias de indução de morte celular em células de melanoma pelos compostos 14-17.	49
3.4.3	Investigação da atividade antimicrobacteriana	51
3.4.4	Ensaio hemolítico	53
3.4.5	Estudo da interação com DNA	55
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	56
4.1	Análise elementar C, H e N.....	56

4.2 Considerações sobre as técnicas espectroscópicas empregadas na determinação estrutural dos compostos.	56
4.2.1 Discussões espectroscópicas dos compostos 1- 5.	62
4.2.2 Discussões espectroscópicas dos compostos 10 – 13.....	78
4.2.3 Discussões espectroscópicas dos compostos 14 – 17	97
4.3 Análise térmica.....	109
4.3.1 Comportamento térmico dos compostos 1, 2, 4 e 5.	109
4.3.2 Comportamento térmico dos compostos 10, 12 e 13.	113
4.3.3 Comportamento térmico dos compostos 14, 15 e 17.	117
4.4 Atividade citotóxica dos ciclopaladados	120
4.4.1 Atividade citotóxica dos compostos 10, 11, 12 e 13 contra linhagens tumorais U251, T98G, HT 144 e LB373 MEL.....	121
4.4.2 Atividade citotóxica dos compostos 14, 15, 16 e 17 contra linhagens tumorais 4T1, B16F10-nex2, A2058, Skmel-110 e Skmel-05.	122
4.5 Detecção de Apoptose Celular por citometria de fluxo simultânea com PI (iodeto de propídeo) e anexina V.....	124
4.6 Ensaio hemolítico	127
4.7 Estudo de interação com DNA com os complexos 14-17.....	129
4.8 Investigação da atividade antimicrobacteriana	131
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	134
Referências	138

1 INTRODUÇÃO

No presente estudo apresentar-se-á a discussão estrutural de novas espécies ciclopaladadas, cujos ensaios preliminares de citotoxicidade frente a diversas linhagens tumorais sugerem que são promissoras como agentes anti-neoplásicos. A seguir são expostas algumas considerações que justificam o estudo de compostos metálicos, especialmente os de paládio, como agentes antitumorais.

1.1 Desenvolvimento da Química Bioinorgânica

Muitos metais desempenham funções únicas e indispensáveis à manutenção da vida em diversos organismos vivos, tais como transporte e ativação de O_2 , transporte de elétrons, centro catalítico em processos redox, em processos ácido-bases e função estrutural (BARAN, 2005; BERALDO, 2005, THOMPSON; ORVIG, 2003).

Metais perdem elétrons com facilidade, formando íons carregados positivamente e é na forma catiônica que executam suas funções em sistemas vivos, devido a melhor solubilidade em fluidos biológicos (ORVIG; ABRAMS 1999).

A atração destes cátions por moléculas, tais como proteínas e DNA, ricas em elétrons, define a tendência de íons metálicos a se ligarem e interagirem com moléculas biológicas (ORVIG; ABRAMS, 1999; BERALDO, 2005). O mesmo princípio aplica-se à afinidade de íons metálicos por moléculas pequenas e íons cruciais para a vida, como o oxigênio (O_2), óxido nítrico (NO), entre outros (ORVIG; ABRAMS, 1999; LIPPARD, 2006).

Esta versatilidade dos metais associada a sua disponibilidade foram fatores essenciais para a incorporação dos mesmos, durante evolução natural, em processos bioquímicos celulares.

Ainda que o conhecimento sobre as funções biológicas dos metais seja recente, seu uso em medicina tem registros milenares. Misturas contendo ferro eram usadas no Egito 1500 anos antes de Cristo. No século XVI o médico suíço Theophrastus Paracelsus desenvolvia e usava compostos a base de mercúrio para o tratamento da sífilis (ORVIG; ABRAMS, 1999; BERALDO, 2005).

No entanto, a química bioinorgânica estruturada nos moldes atuais teve suas origens em meados do século XX. Seu marco inicial foi com a divulgação de estudos

conduzidos com metaloproteínas e metaloenzimas, biomoléculas que possuem metais em seus sítios ativos, na primeira conferência de pesquisa de Gordon sobre Metais em biologia realizada na escola de New Hampton, em New Hampshire, e originalmente denominada “Metais e ligação metálica em biologia” (GRAY, 2003; NGUYEN et al., 2007).

Importantes contribuições para o desenvolvimento desta área do conhecimento foram feitas por Paul Ehrlich, introduzindo as primeiras ideias da relação entre a estrutura e a atividade e o conceito de índice terapêutico. Empregou compostos de arsênio no tratamento contra a sífilis, obtendo o primeiro composto organometálico bioativo bem sucedido no tratamento antisifilítico, o cloridrato de 4,4'-(1,2-diarsenil)bis[2-aminofenol], o Salvarsan (NGUYEN et al., 2007). Destacou-se, também, o trabalho de Alfred Werner, considerado o pai da Química de Coordenação por propor uma explicação para a estrutura e a ligação química nos complexos metálicos (BERALDO, 2005).

Embora houvesse melhor compreensão das funções biológicas exercidas pelos metais e os trabalhos de Ehrlich e Werner tivessem contribuído imensamente para os avanços nesta área, o uso de compostos inorgânicos para fins medicinais foi muito limitado até o final do século XX. A preocupação com a toxicidade, principalmente pelo uso de metais não essenciais, era a principal restrição. Mas a descoberta das propriedades antitumorais da cisplatina, *cis*-[Pt(NH₃)₂(Cl)₂], e a melhor compreensão do conceito dose-resposta, introduzido por Ehrlich renovaram o interesse de pesquisadores na química medicinal baseada em metais (NGUYEN et al., 2007; THOMPSON; ORVIG 2003).

No entanto, o emprego de qualquer composto, seja ele, orgânico ou inorgânico, como um agente medicinal necessita a avaliação de alguns critérios. O requerimento mais trivial é que o agente químico apresente um efeito benéfico do ponto de vista médico e efeitos colaterais mínimos. O benefício relativo de um fármaco comparado a sua toxicidade é expresso em termos do seu índice terapêutico. Isto é, a razão entre a dose necessária para matar 50% dos animais testados (LD_{50%}) e a dose requerida para produzir uma resposta terapêutica efetiva em 50% dos animais testados (ED_{50%}), LD_{50%}/ED_{50%}. Um índice terapêutico alto é notavelmente desejável, indicando que uma dose relativamente alta é necessária para a observação de efeitos tóxicos, em relação à dose requerida na obtenção dos

efeitos terapêuticos. Contudo, este parâmetro deve ser empregado apenas para fins comparativos entre os diferentes compostos avaliados, uma vez que nestes resultados não é considerado a escala de tempo que o fármaco leva para ser processado pelo organismo e excretado. Sendo assim, apesar do composto apresentar um índice terapêutico alto, o que indica que o aumento da dose aumenta seus benefícios terapêuticos, haverá um momento em que os efeitos benéficos serão superados pelos tóxicos, pois sua concentração torna-se tão alta quanto a que é prejudicial ao paciente. Logo, há uma faixa de concentração particular, associada a um regime de dosagem, os quais mantêm os efeitos terapêuticos desejáveis (JONES; THORNBACK, 2007).

Um composto farmacêuticamente útil deve possuir biodisponibilidade e biodistribuição apropriados, permitindo que ultrapasse barreiras tal como, a membrana celular, a qual delimita o mundo exterior do sítio de ação dos fármacos. As taxas de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de um fármaco determina sua farmacocinética(JONES; THORNBACK, 2007).

Portanto, para ser efetivo um fármaco deve permanecer estável *in vivo* por tempo suficiente para que exerça seu efeito no alvo específico, sem se acumular irreversivelmente, de modo que os efeitos tóxicos se manifestem (JONES; THORNBACK, 2007).

A distribuição primária do fármaco pelo organismo ocorre via corrente sanguínea. Portanto, o primeiro desafio a ser superado pelo composto farmacêutico é ser suficientemente solúvel no ambiente aquoso salino do sangue. Em segundo, as interações com proteínas e outras espécies presentes no sangue devem ser consideradas. Estas considerações são particularmente importantes para metalofármacos, uma vez que proteínas podem competir pela ligação ao metal e, então, influenciar sua biodistribuição e propriedade. Em alguns casos este pode ser um efeito desejável em outros não. Como exemplo, gálio radiotivo é facilmente convertido a uma forma insolúvel em água, portanto é injetado como citrato de gálio, forma mais estável. No sangue proteínas de transporte de ferro, transferrina, competem pelo gálio e transferem-no para outros sítios em que é depositado. Por outro lado, a ligação a proteínas séricas do sangue podem levar a uma distribuição indesejável do metal, portanto pode ser necessário injetá-lo numa forma mais resistente a ligação competitiva pelas proteínas séricas. Um desafio adicional é

fornecido por processos metabólicos naturais que influenciam a quebra de substâncias químicas no corpo. No caso de metalofármacos, este processo pode libertar o metal e permitir que ele seja convertido a uma forma que se acumule no organismo(JONES; THORNBACK, 2007).

A natureza do alvo a ser atingido por qualquer fármaco depende, obviamente, de interações específicas entre ele e a biomolécula. Muitos complexos metálicos citotóxicos têm como alvo o DNA, devido a sua importância na replicação e viabilidade celular. Compostos de coordenação demonstram muitos modos de interação aos polinucleotídeos, incluindo ligações não covalentes de esfera externa, coordenação do metal às nucleobases ou ao grupo fosfato, bem como, pela clivagem da fita induzida pelo uso de centros metálicos redox ativos. Os metais de transição, como a platina e o rutênio, favorecem a ligação aos nitrogênios das bases, especialmente a guanina. Titânio e outros metais podem se ligar tanto as nucleobases quanto ao esqueleto de fosfatos (FARREL, 2003).

Portanto, o entendimento das funções que metais e complexos metálicos desempenham nos sistemas biológicos fornece uma plataforma versátil para o design de novos fármacos, principalmente no que concerne a sua utilização para o tratamento do câncer, uma vez que a cisplatina, fármaco derivado da platina, é o mais amplamente empregado no tratamento desta doença. (ALLARDYCE; DYSON 2016).

O câncer é, segundo o documento *World Cancer Report 2014 da International Agency for Reaserch on Cancer (Iarc)*, um problema de saúde pública. Estima-se, no Brasil, que uma entre cada 80 pessoas tem câncer (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

Far-se-á algumas considerações sobre esta patologia considerada a principal causa de morbidade e mortalidade em todas as regiões do mundo.

1.2 Câncer

Câncer é o nome geral dado ao conjunto de mais de 100 doenças, que têm em comum o crescimento desordenado de células, que tendem a invadir tecidos e órgãos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2011).

De acordo com Alberts et al., (2004, p. 1313) “As células cancerosas violam as regras mais básicas de comportamento pela qual os organismos multicelulares são construídos e mantidos e exploram todos os tipos de oportunidades para fazer isso”.

Suponha as células como organismos constituintes de uma sociedade ou ecossistema, que se reproduzem por divisão celular e organizam-se em conjuntos que colaboram entre si (os tecidos). Contudo, nesta sociedade em particular dois aspectos são regras gerais e essenciais para a existência do indivíduo sadio, as células somáticas sofrerem auto-sacrifício e não deixarem descendentes. Sendo assim, toda a sua existência é dedicada a manter as células germinativas, que são as únicas com chance de sobrevivência. Para isso as células enviam, recebem e interpretam um conjunto muito sofisticado de sinais que servem para o controle social que diz a cada uma como deve atuar repousando, dividindo-se, diferenciando-se ou morrendo quando necessário (ALBERTS et al., 2004).

Alterações moleculares que perturbem esse equilíbrio e mutações que ocasionem certas vantagens seletivas para determinadas células, possibilitando que se dividam mais vigorosamente que suas vizinhas são problemáticos para a sociedade multicelular.

Repetidos ciclos de mutação, de competição e de seleção natural ocorrendo em populações de células somáticas são os ingredientes básicos do câncer, uma doença na qual certos clones mutantes de algumas células passam a prosperar às custas das células vizinhas e, ao fim, levam à completa destruição da sociedade celular, este processo é chamado de seleção clonal (ALBERTS et al., 2004; COOPER; HAUSMAN, 2007).

Duas propriedades hereditárias definem as células cancerosas e fazem com que o câncer seja particularmente perigoso: (I) a reprodução sem controle das

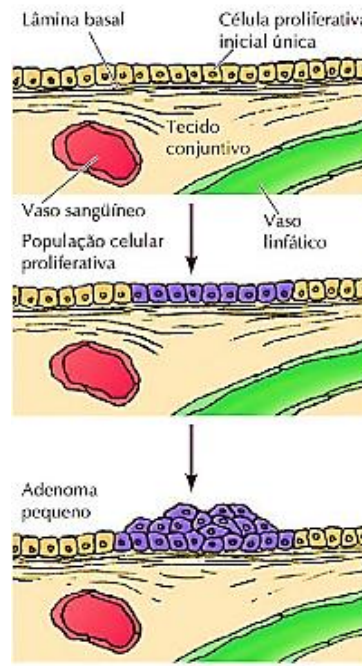
divisões celulares; (II) a invasão e colonização de áreas destinadas a outras células (ALBERTS et al., 2004; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2011).

A seleção clonal continua durante todo o desenvolvimento do tumor. Basicamente, a diferença entre maligno e benigno é definida pela aparência e estrutura das células atacadas pelo tumor. Os tumores benignos são constituídos por células bem semelhantes às que os originaram. Já os malignos são agressivos e possuem a capacidade de infiltrar outros órgãos e por isso são denominados câncer (ALBERTS et al., 2004; COOPER; HAUSMAN, 2007).

A diferenciação entre um tumor benigno e maligno é descrita por Cooper e Hausman (2007, p. 626)

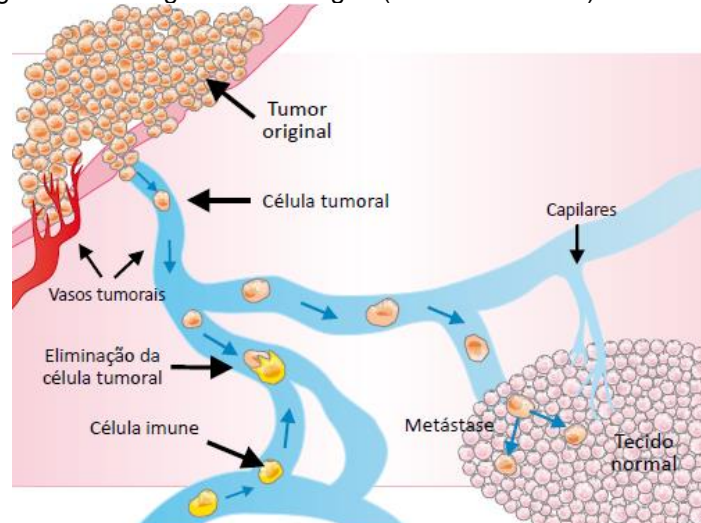
Estudos de carcinoma de cólon tem sido um exemplo claro da progressão do tumor durante o desenvolvimento de um câncer maligno humano comum. O estágio mais precoce de desenvolvimento do tumor é a proliferação aumentada das células epiteliais do cólon. Acredita-se que uma das células dentro desta população celular proliferativa dê origem a uma pequena neoplasia benigna (um adenoma ou pólipó, Figura 1). Séries adicionais de seleção clonal levam ao crescimento de adenomas de tamanho aumentado e maior potencial proliferativo. Então, carcinomas malignos originam-se de adenomas benignos, indicados pela invasão das células do tumor através da lâmina basal no tecido conjuntivo adjacente. As células cancerosas, então, continuam a proliferar e se espalhar através do tecido conjuntivo da parede do cólon. Finalmente, as células cancerosas penetram a parede do cólon e invadem outros órgãos abdominais, tais como a bexiga e o intestino delgado. Além disso, as células cancerosas invadem os vasos sanguíneos e linfáticos, permitindo então a metástase por todo o corpo (Figura 2).

Figura 1-Tumor glandular benigno (Adenoma)



Fonte: Cooper e Hausman, 2007.

Figura 2-Tumor glandular maligno (adenocarcinoma) e metástase.



Fonte: Instituto Nacional do Câncer (2001).

Os cânceres são classificados de acordo com os tecidos e os tipos celulares dos quais derivam. Os cânceres derivados de células epiteliais são denominados carcinomas, aqueles provenientes de tecidos conjuntivos e células musculares, sarcomas, e os que não se encaixam em nenhuma dessas duas grandes classes são denominados leucemias. Cada uma destas grandes categorias é subdividida de acordo com o tipo específico de células das quais derivam, a localização no corpo e

a estrutura do tumor. Muitos dos nomes que são utilizados foram estabelecidos pela tradição e não têm base em nenhum critério racional de nomenclatura (ALBERTS et al., 2004; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2011).

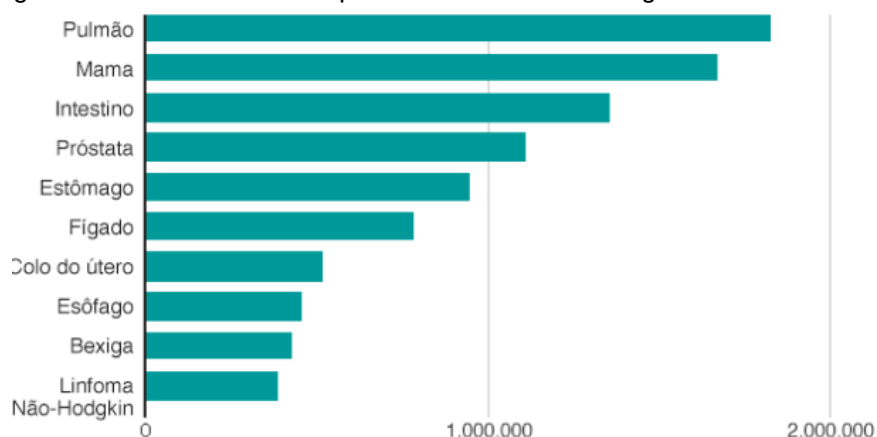
No entanto, algumas considerações podem ser feitas sobre a nomenclatura destes tumores. Quando o carcinoma é formado por células epiteliais de origem glandular, passam a ser chamados adenocarcinoma. Do mesmo modo, um tumor maligno originado de um tecido conjuntivo como os ossos, será denominado osteossarcoma (ALBERTS et al., 2004; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2011).

Tumores benignos, assim como os malignos, também têm suas denominações próprias. A metodologia consiste em acrescentar o sufixo oma (tumor) ao termo que designa o tecido que os originou, exemplo, tumor proveniente do tecido cartilaginoso, condroma (ALBERTS et al., 2004; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2011).

Cerca de 90% dos cânceres humanos são carcinomas, provavelmente porque a maior parte da proliferação celular de um organismo humano ocorre nos epitélios, ou então porque os tecidos epiteliais são expostos muito mais frequentemente às várias formas de danos causados por agentes físicos e químicos, o que favorece o desenvolvimento do câncer (ALBERTS et al., 2004).

O gráfico da Figura 3, mostra a relação dos dez tipos de cânceres mais diagnosticados no mundo todo, sendo maior a incidência do de pulmão (1,8 milhão), de mama (1,7 milhão), de intestino (1,4 milhão) e de próstata (1,1 milhão) (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

Figura 3-Incidência dos dez tipos de cânceres mais diagnosticados no mundo




Fonte Dez..., 2016.

Entre a população masculina os tipos de cânceres mais incidentes são o de pulmão (16,7%), próstata (15,0%), intestino (10,0%) estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Entre as mulheres são os de mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo de útero (7,9%) e estômago (4,8%) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016).

A estimativa para o Brasil, biênio 2016-2017, aponta a ocorrência de cerca de 600 mil novos casos de câncer. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (aproximadamente 180 mil novos casos), ocorrerão cerca de 420 mil casos novos de câncer. O perfil epidemiológico observado aponta como os cânceres mais frequentes o de próstata (61 mil) em homens e o de mama (58 mil) em mulheres. A Figura 4 ilustra a distribuição dos dez tipos de cânceres mais incidentes entre brasileiros estimados para o ano de 2016 (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

Figura 4-Distribuição proporcional dos dez tipos de cânceres mais incidentes estimados entre brasileiros em 2016 por sexo, exceto pele não melanoma.

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

Fonte: Instituto Nacional Do Câncer, 2015.

As estimativas de câncer são de grande importância, pois a partir delas ações de controle, por órgãos responsáveis, podem ser planejadas.

A prevenção é sempre melhor do que a cura e muitos cânceres podem ser efetivamente prevenidos, como o de pulmão, em que cerca de 90% dos casos estão relacionados ao fumo, portanto a sua abstinência pode evitar o desenvolvimento da doença. Bem como a redução da exposição a outros fatores como, má alimentação, radiações, bebidas alcoólicas e agentes químicos carcinogênicos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015; ALBERTS et al., 2004). Embora a prevenção seja sem dúvida uma das formas mais eficazes de controle, nem sempre é possível fazê-lo somente pela mudança de hábitos não saudáveis, tendo em vista o caráter

mutagênico da doença. Sendo assim, a prevenção pode ocorrer pela realização de exames constantes que permitam identificar o tumor em seu estágio inicial e removê-lo por intervenção cirúrgica, aumentando as chances completa de cura dos pacientes (ALBERTS et al., 2004; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2011).

Contudo, o grande desafio consiste em eliminar a ocorrência de metástase. As células cancerosas podem ser removidas por cirurgia ou destruídas por substâncias químicas tóxicas ou radiação, mas é muito difícil eliminar completamente todas elas.

Apesar das dificuldades, há vários registros bem sucedidos de cura completa da doença, incluindo as que eram considerados fatais como linfoma de Hodgkin, câncer de testículo, leucemias e cânceres infantis, usando fármacos anticâncer (sozinhos ou em combinação com outros tratamentos) (ALBERTS et al., 2004).

As terapias anticâncer tradicionais baseiam-se principalmente em agentes (quimioterápicos e radiações ionizantes) que danificam o DNA e a maquinaria que mantêm a integridade dos cromossomos devido a suas importâncias na replicação e na viabilidade celular (ALBERTS, 2004; ZIPS; THAMES; BAUMANN, 2005).

Muitos esforços são dispensados para obter novos agentes antitumorais seja pelo design de moléculas baseados em alvos específicos, seja por programas de screening de fármacos em larga escala.

Há urgência em oferecer novos fármacos e vencer os desafios da pesquisa básica, pré-clínica e clínica para avaliar e inserir os novos agentes numa rotina clínica. Alguns aspectos do desenvolvimento de fármacos são expostos a seguir.

1.3 Desenvolvimento de fármacos para o tratamento do câncer

O desenvolvimento de um novo fármaco implica mobilização de diversas áreas do conhecimento como a química, a biologia, a medicina, etc, bem como a sistematização de procedimentos que garantam a segurança e eficácia do mesmo. Ao longo de décadas, tem-se desenvolvido métodos *in vitro* e *in vivo* para avaliar a resposta do fármaco ao tratamento. Contudo, a efetividade do fármaco para o tratamento da doença só será conhecida nos ensaios clínicos (ZIPS; THAMES; BAUMANN, 2005).

O conceito de estudos clínicos foi estabelecido no intervalo entre a primeira e a segunda guerra mundial, surgindo, também, a necessidade de realizar estudos pré-clínicos em animais para averiguar o mecanismo de ação de um novo composto e principalmente o seu possível efeito tóxico (segurança). Esta preocupação resultou do evento ocorrido nos EUA, no qual 76 pessoas morreram envenenadas com o uso da sulfonamida contendo 72% de dietilglicol como solvente. Ademias, outro caso famoso que impulsionou a necessidade de um controle maior para medicamentos, foi o episódio da talidomida. Essa substância foi originalmente desenvolvida na Alemanha ocidental e entrou no mercado local em 1957, prescrita como sedativo, e se tornou um enorme desastre na Europa. Comercializada em massa para gestantes, que costumam ter dificuldade para dormir, ela produzia teratogênese (problemas diversos de desenvolvimento, que podem incluir malformações, restrição de crescimento ou retardo mental) em fetos. Mais de 10 mil crianças em 46 países foram afetadas e apenas metade sobreviveram (NOGUEIRA, 2015). Esses episódios iniciaram o movimento de crescente rigidez no controle de medicamentos, levando Ceiling e Cannon (1938) a sugerir os princípios básicos para a realização dos ensaios clínicos para novos medicamentos, estabelecidos no documento denominado Código de Nuremberg (CALIXTO; SIQUEIRA Jr, 2008).

Estipulou-se, portanto, que um novo medicamento, antes de ser administrado ao ser humano deveria apresentar as seguintes características:

- Composição química, método de preparação e grau de pureza bem definidos;
- Testes de toxicidade aguda e prolongada por doses repetidas (segurança) em diferentes espécies animais
- Realização de completa análise patológica em diversos órgãos animais, especialmente nos rins e no fígado;
- Ensaios de teratogenicidade e carcinogenicidade;
- Conhecimentos acerca da sua absorção, excreção, concentração nos tecidos, etc;
- Possível interação com outros fármacos e alimentos.

Atendendo a todos esses critérios da fase pré-clínica os ensaios prosseguem com os estudos clínicos conhecidos hoje como de fase I, II, III e IV, necessários para

a avaliação de segurança e eficácia de um novo medicamento. (PATRICK, 1995; ZIPS; THAMES; BAUMANN, 2005; CALIXTO; SIQUEIRA Jr, 2008; FARREL, 2003;)

Portanto desenvolver um novo fármaco é uma tarefa bastante demorada, meticulosa e onerosa cujas chances de insucesso no decorrer das fases clínicas são altas (BEGLEY; ELLIS, 2012).

Contudo os avanços científicos na área da química medicinal e da biologia molecular ampliaram as perspectivas dos pesquisadores, permitindo um planejamento maior na obtenção de compostos biologicamente ativos (protótipos), aumentando as chances de êxito nesta tarefa (PATRICK, 1995; MONTANARI, 1995; LIMA, 2007; GIANFERRARA; BRATSOS; ALESSIO, 2009;).

O planejamento de um metalofármaco é consideravelmente mais complexo em relação aos seus análogos puramente orgânicos. Por décadas, estes compostos foram descobertos por métodos empíricos. E apesar dos ensaios aleatórios ainda serem uma ferramenta importante neste processo, atualmente é amplamente regido pela aplicação das estratégias de planejamento racional de fármacos (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010). Isto implica que os alvos farmacológicos devem ser identificados e validados antecipadamente. Tal estratégia impõe desafios enormes para a Química Medicinal Inorgânica: os complexos metálicos sintetizados precisam ser suficientemente inertes frente a reações redox e/ou de troca de ligantes, ou essas reações precisam ser controladas sob condições biológicas até que o alvo seja atingido. Por outro lado, a presença de metais de transição nas estruturas dessas moléculas pode conferir-lhes propriedades inusitadas em relação aos seus análogos puramente orgânicos, como acidez de Lewis, magnetismo, atividade redox ou luminescência. Além disso, os íons metálicos apresentam números de coordenação, preferências estereoquímicas e reatividade que dependem da sua carga, tamanho e estrutura eletrônica, tornando-os uma plataforma única para o planejamento de novos fármacos com conceitos muito diferentes daqueles usados para moléculas orgânicas (JONES; THORNBACK, 2007).

A cisplatina é o principal fármaco inorgânico usado em aproximadamente 50% de todos os tratamentos de câncer. Apesar do seu grande sucesso, a busca por novos complexos de platina continua, motivada pela necessidade de melhorar a performance clínica da cisplatina (WONG; GIANDOMENICO, 1999; CAIRES et al., 2007; SERRANO et al., 2011). Em geral, para que um candidato a metalofármaco

contendo platina seja aprovado clinicamente, ele deve possuir pelo menos uma das seguintes vantagens sobre a cisplatina: i) atividade contra cânceres com resistência intrínseca ou adquirida à cisplatina; ii) efeitos colaterais reduzidos; iii) capacidade de ser administrado oralmente (WEISS; CHRISTIAN,1993). Outros agentes antitumorais foram descobertos, usando a cisplatina como fármaco protótipo, como por exemplo, a carboplatina (menos tóxica e com efeitos colaterais mais brandos) (WEISS; CHRISTIAN,1993) e a oxaliplatina (único fármaco à base de platina ativo contra câncer colorretal) (JUDSON; KELLAND, 2000). Entretanto, os análogos inspirados na estrutura da cisplatina tendem a produzir lesões similares no DNA. Logo, esses compostos também apresentam padrões similares de atividade antitumoral e susceptibilidade à resistência, bem como severos efeitos colaterais neurotoxicidade, nefrotoxicidade, mielossupressão, ototoxicidade, entre outros. Tal fato tem impulsionado muitos pesquisadores a sintetizarem e testarem outros complexos metálicos portadores de estruturas moleculares bem diferentes daquelas observadas em complexos tradicionais de platina, objetivando assim obter novos compostos que atuem não somente em diferentes alvos farmacológicos, mas que também apresentem índice de seletividade e fator de resistência mais promissores que o da cisplatina e seus análogos (BRABEC; KASPARKOVA, 2005; CAIRES, 2007).

Sob a luz desta nova perspectiva de design de compostos de coordenação com propriedades antitumorais, ou seja, visando aumentar eficiência, diminuir a toxicidade e estabelecer novos alvos biológicos, emergiu a química bioinorgânica dos complexos de paládio (CAIRES, 2007). Paládio pertence ao grupo da platina e, portanto, apresentam propriedades químicas e físicas similares. Isto sugere que é possível obtenção de compostos análogos de paládio como agentes antitumorais (PRINCE; MAPOLIE; BLLANCKENBERG, 2015; KACAR et al., 2014). Ademais, compostos de paládio são menos tóxicos que os análogos de platina. Por exemplo, enquanto a dose letal média ($LD_{50\%}$) para cloreto de platina(II) administrado oralmente em ratos é 276 mg Kg^{-1} para o cloreto de paládio(II) é 2074 mg Kg^{-1} , indicando que o sal de paládio exibe dez vezes menos toxicidade que o sal de platina (PRINCE; MAPOLIE; BLLANCKENBERG, 2015).

A seguir são feitas algumas considerações que exemplificam as potencialidades antitumorais de compostos de paládio, justificando suas aplicações como possíveis agentes anticâncer.

1.4 Compostos de paládio como agentes antitumorais

A similaridade química e estrutural dos compostos de platina e paládio reside no fato de que a química de coordenação destes metais é dominada pelas formas iônicas no estado de oxidação +2, as quais possuem raios iônicos aproximados: Pd(II) 0,78 Å e Pt(II) 0,74 Å. Ambos tem configuração eletrônica d^8 e, portanto, preferência pela geometria de coordenação quadrática planar, formando compostos que têm estruturas e fórmulas em comum (FANELLI et al., 2016).

Entretanto, os complexos de Pd(II) são menos estáveis do ponto de vista termodinâmico e cinético em relação aos correspondentes análogos de platina. Isto foi comprovado pelas taxas de substituição de ligantes em complexos análogos de Pt(II) e Pd(II), que mostraram que o paládio é 10^5 vezes mais reativo, isto está fortemente relacionado pela ocupação eletrônica dos seus orbitais d (DUNAND; HELM; MERBACH, 2003). Como consequência, complexos de paládio são mais lábeis, o que pode resultar em baixa atividade antitumoral, pela rápida hidrólise do composto antes que este atinja seu alvo.

Particularmente, uma das estratégias empregadas com sucesso no planejamento de compostos de Pd(II), biologicamente ativos, envolve o emprego de ligantes volumosos, contendo átomos com tendências fortemente doadoras, como o nitrogênio, o enxofre ou o fósforo, e que sejam, preferencialmente, agentes quelantes (FANELLI et al., 2016). Isto porque o impedimento estérico, provocado pela presença de ligantes volumosos, e a estabilização do complexo provocado pelo ligante quelante influenciam na sua reatividade frente a uma reação de troca de ligantes por mecanismos associativos (BASOLO; PEARSON, 1967; DUNAND; HELM; MERBACH, 2003).

O composto $[\text{Pd}(\text{meth})(\text{Cl})(2\text{-merpy})]\text{Cl}$ (meth = metionina; merpy = mercaptopiridina) (CAIRES, 2007) é um exemplo de composto quelante de paládio com ligantes fortemente doadores, o qual apresentou atividade citotóxica significativa, podendo agir como um potente agente antitumoral. Orientando-se nesta

linha de pensamento, muitos outros complexos de paládio(II), em ambas as formas, *cis* e *trans*, com vários tipos de ligantes doadores, piridinas, pirazóis, tiouréias, tiosemicarbazonas e fosfinas, em especial a classe de complexos ciclopaladados, a qual será discutida com mais detalhes, são sintetizados e testados frente a suas atividades antitumorais contra tumores sólidos (KB, T_{47D}, SW₉₄₈, HeLa, A₅₄₉, L₉₂₉, Hep-2, RD) e outras linhagens celulares (LM3, adenocarcinoma mamário murino, LP07, adenocarcinoma de pulmão murino, MCF-7, adenocarcinoma de mama humano, HT-29, células de câncer de colo de útero) (CAIRES, 2007). Entre os complexos de paládio que se destacam por seus notáveis efeitos citotóxicos estão os complexos derivados de tiosemicarbazidas desenvolvidos por Rocha e colaboradores, 2010 e 2016 do grupo de pesquisa organometálico do instituto de química da UNESP de Araraquara. Em trabalho recente os complexos do tipo [PdX(PPh₃)(4-MeT)]X {PPh₃ = trifenilfosfina; 4-MeT = 4-metil-3-tiosemicarbazida; X = Cl(1), Br(2), I(3), SCN(4)} e [PdX(PPh₃)(4-PhT)]X {4-PhT = 4-fenil-3-tiosemicarbazida; X = Cl(5), Br(6), I(7), SCN(8)}, contendo ligantes volumosos como as fosfinas e quelantes como as tiosemicarbazidas, tiveram suas atividades citotóxicas avaliadas frente às linhagens celulares LM3, LP07 e MCF-7. Estes compostos apresentaram valores de IC₅₀ na faixa de 2,79–10,63 μmol L⁻¹. Neste trabalho foi investigado, também, os mecanismos de ação dos complexos frente à interação com DNA, as enzimas topoisomerasas e catepsina B (ROCHA et al., 2016).

Os autores observaram que os compostos 3, 6, 7 e 8 não foram capazes de interagir com o DNA em baixas concentrações, mas foram capazes de inibir as enzimas topo IIα humana e a catepsina B (ROCHA et al., 2013; 2016).

Estes dados mostraram que é possível através da escolha apropriada dos ligantes obter compostos que interajam de forma específica a proteínas e/ou enzimas que têm funções diferenciadas e/ou são super-expressas em células tumorais como a enzima catepsina B, a qual esta envolvida em vários processos patológicos, especialmente em doenças envolvendo remodelagem dos tecidos como a metástase do tumor (BINCOLETTO et al., 2005; CAIRES, 2007; ALLARDYCE; DYSON, 2016). Ou a enzima topoisomerase que ajusta o estado topológico do DNA separando e juntando as fitas do DNA, resultando em alterações no número de conexões. Há duas grandes categorias de topoisomerasas, topo I e II. A topo II regula a estrutura topológica do DNA, transitoriamente, quebrando e reorganizando

a dupla fita do DNA de maneira independente do ATP (CAIRES, 2007). Estas biomoléculas são alvos interessantes no combate ao câncer, tornando o espectro de ação dos compostos metálicos ainda mais amplo.

Os compostos de paládio são bastante versáteis neste quesito, podendo assumir funções diferenciadas ao atuarem sob diferentes alvos farmacológicos.

A seguir são mostrados alguns exemplos de compostos de paládio e a função que apresentam ao exercerem sua ação antitumoral.

1.5 Papel do paládio na estrutura do candidato à metalofármaco

Uma questão relevante a ser investigada ao se desenvolver um metalofármaco é: qual parte ativa do composto metálico é essencial para sua atividade?

A resposta a este questionamento constitui o alicerce para o planejamento do metalofármaco, permitindo a sua divisão em categorias (GIANFERRARA; BRATSOS; ALESSIO, 2009):

I. O metal tem um papel funcional, *i. e.* a atividade advém da ligação direta do metal ao fragmento do alvo biológico.

II. O metal tem um papel estrutural, *i. e.* diferentemente do papel funcional, o metal não se liga diretamente ao seu alvo biológico e os tipos de interação responsáveis pela atividade do composto são do tipo não-covalentes, sendo, portanto, fator determinante para este tipo de interação a forma do composto e dos ligantes.

III. O metal é um carreador de ligantes ativos que são entregues *in vivo*. O metal pode também proteger o ligante antes da entrega.

IV. O metal comporta-se como um catalisador *in vivo*, *i. e.* através da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) que danificam as células.

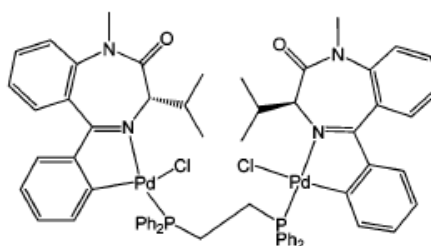
V. O composto metálico é fotoativo e comporta-se como um fotossensibilizador.

Nos exemplos que se seguem é possível identificar o papel do paládio para a atividade dos compostos segundo as classificações anteriores.

No complexo $[\text{Pd}_2(\text{L})_2(\text{Cl})_2(\text{dppe})]$ (LH = 1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepan-2(3*H*)-ona; dppe = 1,2-etanobis(difenilfosfina)) (Figura 5) se identifica o papel funcional do metal na atividade biológica. Este complexo de paládio foi ativo contra a

célula tumoral A2780 (carcinoma de ovário humano), com concentração inibitória, que inibe 50% do crescimento tumoral $< 2,0 \mu\text{mol L}^{-1}$. Os resultados dos estudos biológicos com este complexo indicaram a inibição da enzima catepsina B (SPENCER et al., 2009). Spencer e colaboradores propuseram baseados em estudos de inibição enzimática que a desnaturação da enzima induzida pelo ciclopaladado ocorre pela coordenação do paládio aos resíduos de cisteína do sítio ativo desta enzima.

Figura 5-Estrutura do complexo $[\text{Pd}_2(\text{L})_2(\text{Cl})_2(\text{dppe})]$

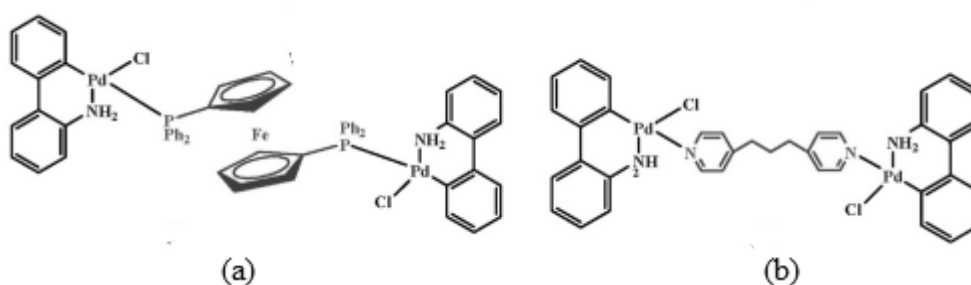


Fonte Spencer et al, 2009

Karami et al., 2017 mostraram por métodos de desnaturação térmica, espectroscopia no UV-vis e titulação por emissão que os complexos $[\text{Pd}_2(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NH}_2)_2\text{Cl}_2(\mu\text{-dppf})]$ e $[\text{Pd}_2(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NH}_2)_2\text{Cl}_2(\mu\text{-bpp})]$ [1,1-bis(difenilfosfina)-ferroceno (dppf), 1,3-bis(4-piridil)propano (bpp) (Figura 6) interagem com o DNA de modo intercalador.

A intercalação envolve a inserção de uma molécula aromática planar entre duas unidades de bases nucleotídicas, e paladociclos contendo estruturas planares, como aminas aromáticas e alifáticas, exibem efeitos citotóxicos contra algumas células tumorais em decorrência de lesões intercalativas no DNA, ou seja, nestes compostos observa-se o papel estrutural dos compostos de paládio.

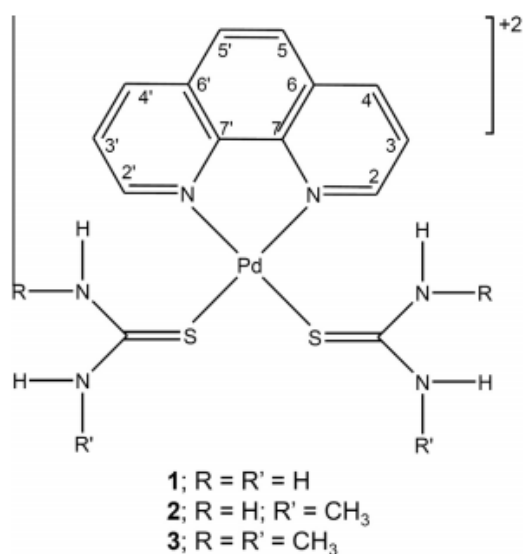
Figura 6-Estrutura dos complexos $[\text{Pd}_2(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NH}_2)_2\text{Cl}_2(\mu\text{-dppf})]$ (a) e $[\text{Pd}_2(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NH}_2)_2\text{Cl}_2(\mu\text{-bpp})]$ (b).



Fonte: Karami et al., 2017.

Outro exemplo recente do papel estrutural dos compostos de paládio(II) é observado por Barra et al., 2016. Neste trabalho a atividade citotóxica dos compostos é resultado da ação intercaladora dos complexos com DNA. Os complexos $[Pd(phen)(L)_2]^{2+}$ (phen = 1,10-fenantrolina; L = Tiouréia, N-metilouréia e N,N'-dimetilouréia) (Figura 7) mostraram valores de constantes de ligação com DNA (K_b) entre $4,8 \cdot 10^4 - 7,0 \cdot 10^4$ (mol/L) $^{-1}$ os quais são típicos de metalintercaladores. Estes complexos, também, foram capazes de deslocar o brometo de etídio (EB) no complexos DNA-EB, o que reforça o modo de interação intercalativo.

Figura 7-Estrutura dos complexos de paládio $[Pd(phen)(L)_2]^{2+}$ (phen = 1,10-fenantrolina; L = Tiouréia, N-metilouréia e N,N'- dimetilouréia).

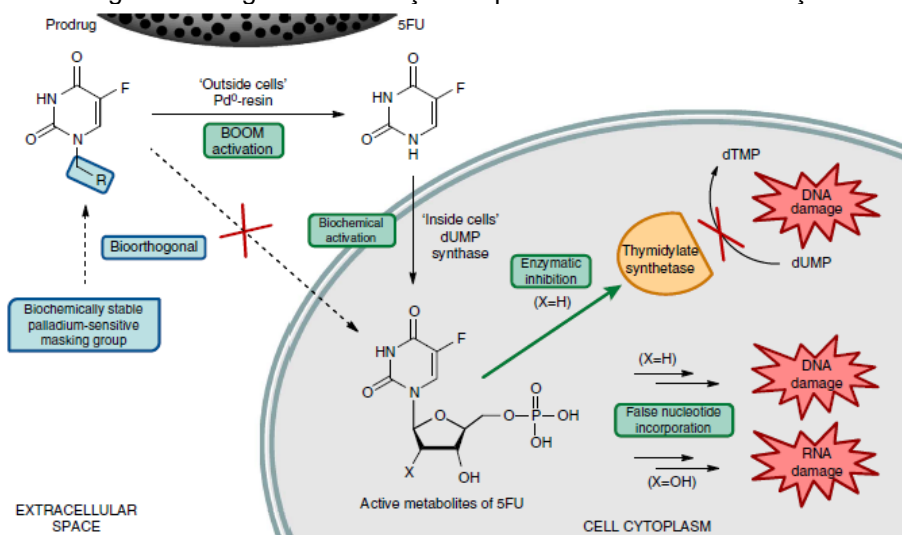


Fonte: Barra et al., 2016.

Outra potencial aplicação do metal paládio é descrito no trabalho de Soldevila-Barreda e Sadler, 2015 no qual abordam as potencialidades de metalofármacos com propriedades catalíticas. Entre os compostos relatados no trabalho, discute-se o emprego de nanopartículas de paládio na ativação de pró-fármacos, catalisando a clivagem de um precursor inerte da gencitabina em posição mecanisticamente relevante para sua atividade citotóxica em células de câncer pancreático. No trabalho de Weiss et al., 2014 é reportado a produção bioortogonal *in vitro* do 5-fluoracil (medicamento indicado para tratamento de câncer de colo e reto; mama; pâncreas; estômago; cabeça e pescoço; fígado; ovário) a partir de um precursor biologicamente inerte pela catálise heterogênea de Pd⁰. O tratamento

combinado do 5-fluoro-1-propargil-uracil e resinas funcionalizadas com Pd⁰ exibe propriedade antiproliferativa comparável a do fármaco não modificado em células de câncer pancreático e colorretal. Estudos celulares e imunoensaio demonstraram que a atividade citotóxica do pró-fármaco/resina-Pd⁰ é devido à geração *in situ* de 5-fluoracil. A Figura 8 mostra ativação do pró-fármaco pela catálise da resina de paládio e o modo de ação toxicogênico.

Figura 8-Estratégia bioortogonal de ativação de pró-fármaco e modo de ação toxicogênico.



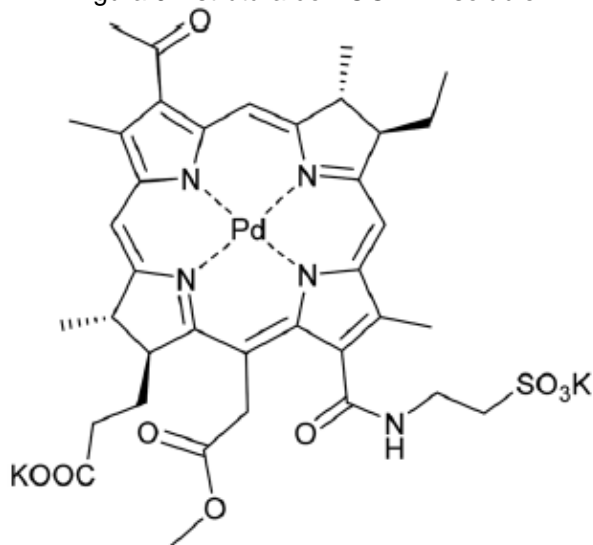
Fonte: Weiss et al., 2014.

O complexo TOOKAD-soluble (Figura 9) passa pelo processo de triagem da fase clínica III para o tratamento foto dinâmico do câncer de próstata (registrado como NCT01875393). A função do paládio no complexo TOOKAD-soluble é ampla, primeiro proporcionando propriedades fotofísicas ideais ao anel porfirínico e segundo, sendo, suficientemente, inerte para não ser deslocado durante a terapia (ALLARDYCE; DYSON, 2016).

A terapia fotodinâmica focaliza a toxicidade do fármaco no ambiente tumoral pela administração de um fotossensibilizador que é ativado pela luz – com o ambiente tumoral sendo seletivamente iluminado. Sob irradiação com comprimento de luz adequado o fotossensibilizador reage com oxigênio gerando espécies reativas de oxigênio (ROS) que modulam as funções das vizinhanças do tecido, levando a várias respostas de acordo com os níveis de (ROS), mas tipicamente danificando os vasos sanguíneos e fechando-os, impedindo o fornecimento de nutrientes ao tumor (ALLARDYCE; DYSON, 2016). Sendo assim, há a produção de radicais hidroxilas

no sistema vascular que alimenta o tecido tumoral. No entanto, o resultado final é o desligamento vascular que isola o câncer e leva a morte celular.

Figura 9-Estrutura do TOOKAD-soluble



Fonte: Allardyce; Dyson, 2016.

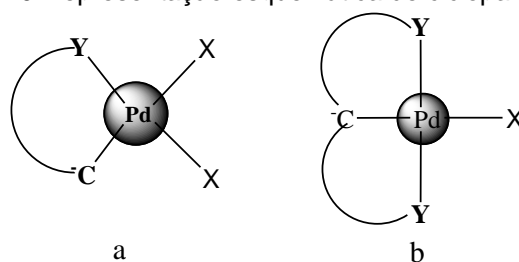
Os exemplos citados evidenciam a versatilidade do paládio frente às diferentes estratégias empregadas no design de novos agentes antitumorais.

Os ciclopaladados constituem uma importante classe de compostos de paládio que despertam o interesse dos pesquisadores das universidades e das indústrias farmacêuticas. A seguir são feitas algumas descrições sobre esta classe de compostos destacando-se alguns trabalhos relevantes que apontam estes compostos como potenciais agentes antitumorais

1.6 Ciclopaladados

Os ciclopaladados caracterizam-se pela presença de um anel resultante da ligação de coordenação com átomos doadores de elétrons (Y) e uma ligação intramolecular covalente carbono-paládio. Paladociclos podem ser divididos em duas classes considerando os tipos de seus fragmentos orgânicos: ligante aniônico doador de quatro elétrons (CY), Figura 10a, e ligante aniônico doador de seis elétrons (YCY), Figura 10b, nos quais a carga negativa localiza-se no átomo de carbono (DUPONT; PFEFFER, 2008).

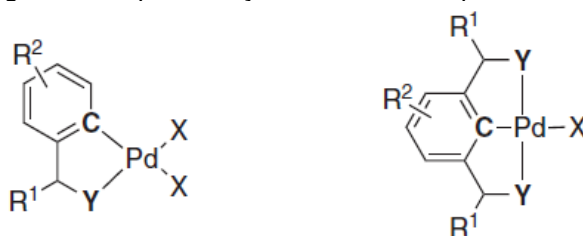
Figura 10-Representação esquemática de ciclopaladados.



Fonte: Adaptado de Dupont; Pfeffer, 2008

Os paladociclos mostram uma grande versatilidade reacional, podendo-se obter espécies diversificadas pela variação do átomo doador (N, P, As, O, S ou Se), do tamanho do anel (que pode variar de 3 a 11 membros, sendo os mais comuns os paladociclos com anéis de 5 a 6 membros) e da natureza do carbono metalado (C(sp³), C(sp²) e C(sp)) (CAIRES; MAURO 1996), como ilustra a Figura 11.

Figura 11-Representação estrutural dos paladociclos.



Y = NR₂, =NR, PR₂, AsR₂, SR, SeR, etc.

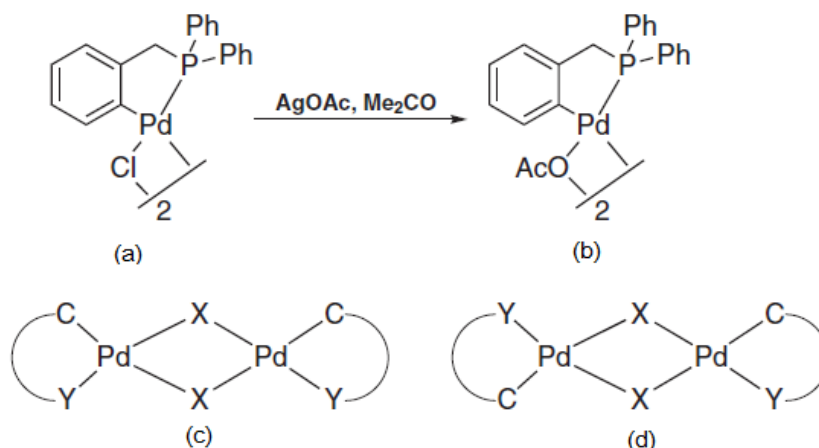
R¹, R² = alkyl, aryl, etc.

X = Cl, Br, I, OTf, OAc, solvent, etc.

Fonte: Dupont; Pfeffer, 2008

Os ciclopaladados do tipo CY geralmente existem como espécies diméricas, formadas pela coordenação em ponte do íon cloro (Figura 12a), acetato (Figura 12b) e como dois isômeros geométricos, conformação *cisóide* (Figura 12c) e *transóide* (Figura 12d) (DUPONT; PFEFFER, 2008).

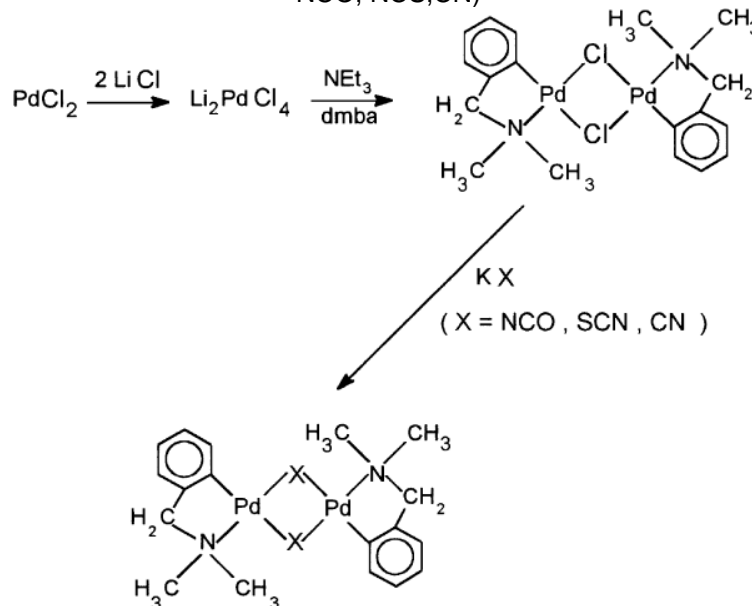
Figura 12-Representação de espécies ciclopaladadas diméricas: (a) dímero de cloro; (b) dímero de acetato; (c) conformação cisóide; (d) conformação transóide.



Fonte: Adaptado de Dupont; Pfeffer, 2008

Estas espécies podem, ainda, reagir por metátese com outros haletos (Br, I) e pseudohaletos (N_3 , NCS, CNO e CN), formando novos dímeros. Lucca Neto et al., 1999 foram os primeiros a relatar a síntese e a caracterização de espécies paladocíclicas do tipo $[Pd(C^2, N'-dmba)(\mu-X)]_2$ (dmba = *N,N'*-dimetilbenzilamina; X = NCO, SCN e CN) ilustrados na Figura 13.

Figura 13-Esquema de obtenção das espécies ciclopaladadas diméricas $[Pd(C^2, N'-dmba)(X)]_2$ (X = NCO, NCS, CN)

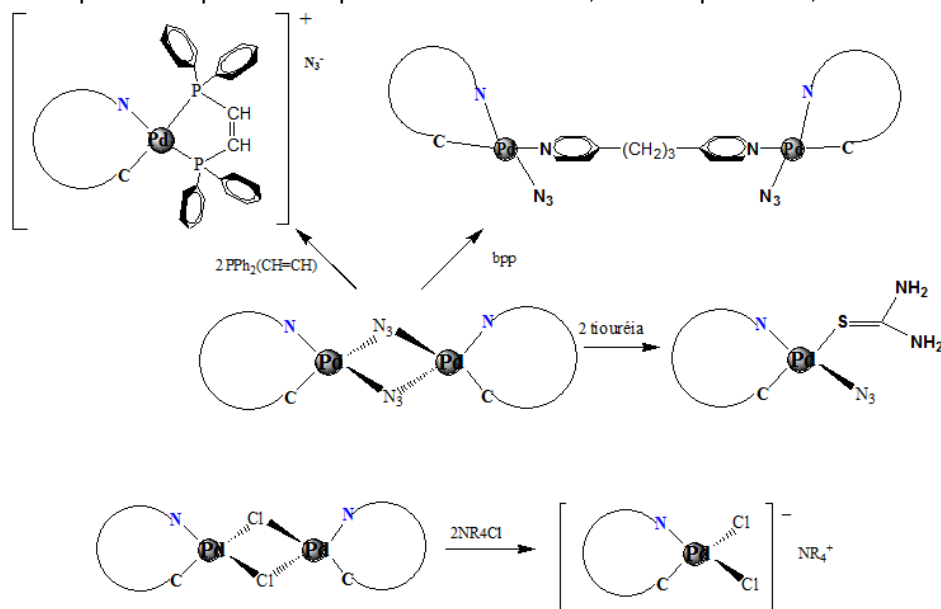


Fonte: Lucca Neto et al., 1999.

Complementarmente, estes dímeros podem ser clivados com piridinas, fosfinas e ou tiouréias (CAIRES et al., 1999; MORO et al., 2004; MORO et al., 2012),

originando espécies monoméricas neutras, catiônicas e aniônicas, ou bis-ciclopaladadas dependendo a natureza dos outros ligantes X empregados nas sínteses. A Figura 14 ilustra a formação destas espécies (CAIRES; MAURO, 1996; CAIRES, 2007).

Figura 14-Exemplos de espécies ciclopaladadas catiônicas, bis-ciclopaladada, neutras e aniônicas.



Fonte: Adaptado de Caires et al., 1999; Moro et al., 2004; Moro et al., 2012

A seguir são apresentados alguns resultados relevantes obtidos da investigação da atividade antitumoral de espécies ciclopaladadas.

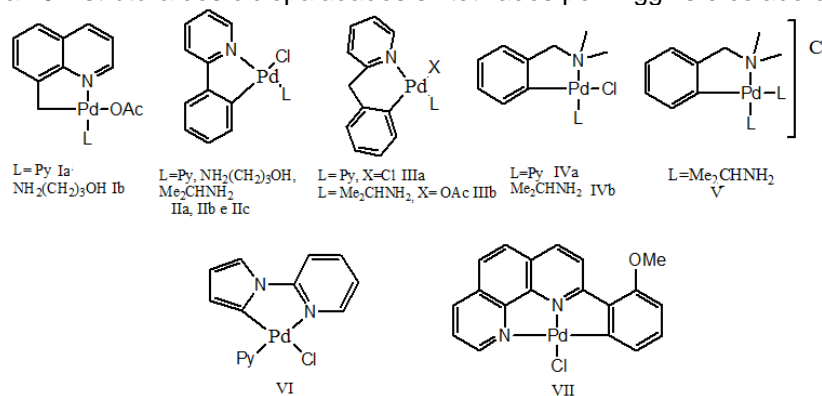
1.6.1 Potencialidades antitumorais de ciclopaladados.

Higgins, Neely e Fricker, 1993 desenvolveram um estudo sistemático com vários ciclometalados monoméricos de paládio(II) (Figura 15) no qual se avaliou a citotoxicidade dos complexos frente a sete linhagens de tumores humanos (SW403, SW620, SW1116 carcinoma do cólon, HT1376 carcinoma da bexiga, HT29/219 carcinoma do colorretal, e ZR75-1 carcinoma de mama). A maioria dos compostos foi bastante citotóxica, apresentando valores de concentração inibitória mínima (IC_{50}) na faixa de 10 mg mL^{-1} , com destaque para o composto VII (Figura 15) derivado do ligante N-(4-metoxifenil)- α -(benzoilbenzilidenoamina), que se mostrou efetivo contra os tumores de leucemia e mamário. Este composto liga-se fortemente a molécula de DNA e é capaz de quebrar esta macromolécula quando testado em células tumorais

humanas (HIGGINS; NEELY; FRICKER, 1993; DUPONT; PFEFFER, 2008; CAIRES, 2007).

Os paladociclos contendo N,N'dimetilbenzilamina ortometalada foram menos citotóxicos do que aqueles derivados de ligantes piridínicos e quinolínicos. Contudo, a citotoxicidade diferencial observada nos complexos IVa e IVb (Figura 15), os torna mais promissores frente a uma avaliação *in vivo* (HIGGINS; NEELY; FRICKER, 1993; DUPONT; PFEFFER, 2008).

Figura 15-Estrutura dos ciclopaladados sintetizados por Higgins e colaboradores.

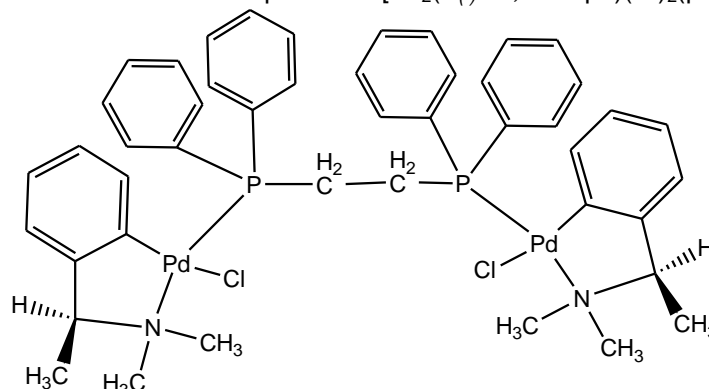


Fonte: Adaptado de Higgins; Neely; Fricker, 1993

Rodrigues et al. (2003), mostraram os resultados biológicos, *in vitro* e *in vivo*, obtidos contra a linhagem celular singênica BIX16F10-Nex2 de melanoma murino de baixa imunogenicidade, com os paladociclos obtidos a partir dos ligantes N,N-dimetil-1-feniletilamina (dmpa), 1-fenil-(2-piridinil)-acetileno e 1-fenil-3-N,N-dimetilaminapropeno, respectivamente, com a incorporação de ligante fosfínico do tipo, 1,2-etano-bis(difenilfosfina). Os compostos não foram tóxicos aos ratos quando injetados três vezes na dose 60 $\mu\text{mol L}^{-1}$ /animal/semana, sendo que o complexo $[\text{Pd}_2(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{Cl})_2(\mu\text{-dppe})]$ (Figura16) apresentou $\text{IC}_{50} < 1,25 \mu\text{mol L}^{-1}$ e foi o mais ativo *in vivo*, retardando o crescimento do tumor e prolongando a sobrevivência animal. O teste *in vitro* mostra que o complexo causa um colapso da atividade respiratória com diminuição abrupta da acidificação extracelular em curto período de incubação (acima de 100 min), seguida pela degradação do DNA depois de 24 h.

Moraes et al. (2013) mostrou que o isômero $[\text{Pd}_2(\text{R}_{(+)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{Cl})_2(\mu\text{-dppe})]$ (7b) foi altamente efetivo em promover a morte celular em tumores de leucemia humana K562 o valor de IC_{50} obtido foi $1,2 \mu\text{mol L}^{-1}$.

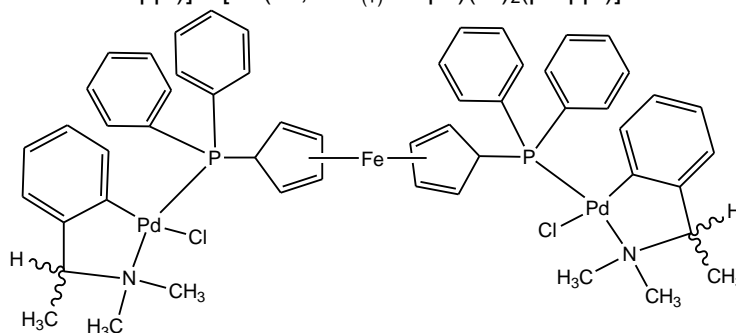
Figura 16-Estrutura do ciclopaladado $[\text{Pd}_2(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{Cl})_2(\mu\text{-dppe})]$.



Fonte. Caires, 2007; Rodrigues et al., 2003.

Em outro trabalho envolvendo ciclopaladados Binoletto et al. (2005) descreveram importantes informações sobre as potencialidades antitumorais de ciclopaladados quirais derivados do N,N-dimetil-1-feniletilamina (dmpa) e do ligante 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (dppf). Estes complexos, representados na Figura 17, foram sintetizados e investigados como inibidores da enzima catepsina B e como agentes antitumorais contra tumores sólidos. Os resultados mostraram que o composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{Cl})_2(\mu\text{-dppf})]$ mostrou-se capaz de inibir a atividade da catepsina B de forma reversível, apresentando constantes de ligação e de dissociação a enzima de $K_h = 12 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $\alpha K_h = 2,4 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. A administração deste complexo em ratos portadores de tumor Walker 256 resultou em redução de 90% do crescimento tumoral. Contudo, o mesmo complexo não ofereceu qualquer proteção a ratos portadores do tumor não-metástico Ehrlich Ascites. Os estudos toxicológicos de ratos tratados com altas doses do complexo (100mg Kg^{-1}) não mostraram alterações na morfologia das células sanguíneas vermelhas e brancas após 14 dias de administração do composto. Resultados similares foram obtidos com os tecidos hepáticos, do rim e do baço. Estes resultados subsidiam este complexo ciclopaladado binuclear como promissor fármaco antitumoral e de reduzida toxicidade. Os autores observaram, também, que ciclopaladado derivado do enantiômero $R_{(+)}$ do ligante dmpa inibiu a atividade da catepsina B. Contudo este composto apresenta maior citotoxicidade *in vivo* em relação ao complexo derivado do enantiômero $S_{(-)}$, sugerindo que o metabolismo do fármaco pode ser enantiomericamente dependente.

Figura 17-Representação esquemática dos complexos ciclopaladados $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N}^1\text{-S}_{(-)}\text{-dmpa})(\text{Cl})_2(\mu\text{-dppf})]$ e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N}^1\text{-R}_{(+)}\text{-dmpa})(\text{Cl})_2(\mu\text{-dppf})]$.



Fonte. Bincoletto et al., 2005

Bechara et al. (2014) investigou a atividade antitumoral *in vitro* do paladociclo bifosfínico $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N}\text{-dmpa})(\mu\text{-dppf})]$ (BPF), extendendo os estudos pré-clínicos para o modelo *in vivo*. A linhagem celular Saos de osteossarcoma humano resistente a fármaco foi tratada com o composto BPF na presença e ausência de catepsina B e quelantes de cálcio e vários parâmetros relacionados a apoptose foram avaliados. O paladociclo exibiu importantes propriedades antitumorais. No estudo *in vitro* o composto mostrou-se capaz de induzir a morte celular independente da proteína p53 frente a linhagem Saos-2. Já os estudos *in vivo* mostraram que o composto inibiu a habilidade de células de melanoma colonizarem as de pulmão nos ratos tratados com o BPF.

Ciclopaladados derivados da *N,N*-dimetilbenzilamina demonstram, também, ser fortes candidatos a fármacos antitumorais.

A atividade citotóxica dos ciclopaladados $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{N}_3)_2(\mu\text{-trans-dppet})]$ (1), $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{N}_3)_2(\mu\text{-dppb})]$ (2), $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{N}_3)_2(\mu\text{-dppp})]$ (3), $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{N}_3)(\text{dppp})]$ (4) e $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{cis-dppet})]\text{N}_3$, derivados do ligante *N,N'*-dimetilbezilamina estabilizados por ligantes bisfosfínicos $\text{dppp} = 1,3\text{-bis}(\text{difenilfosfina})\text{propano}$, $\text{dppb} = 1,4\text{-bis}(\text{difenilfosfina})\text{butano}$, $\text{cis-dppet} = \text{cis-1,2-bis}(\text{difenilfosfina})\text{etileno}$ e $\text{trans-dppet} = \text{trans-1,2-bis}(\text{difenilfosfina})\text{etileno}$ foi avaliada frente a três linhagens de células tumorais humanas C6, Hep-2 e HeLa, representativas de tumores de diferentes tecidos, como do glioma cerebral, orofaringe e colo do útero, respectivamente (CAIRES et al., 1999). Os resultados de IC_{50} para os complexos 1 a 5 estão na Tabela 1.

Tabela 1-Dose inibitória 50%(IC₅₀) em $\mu\text{mol L}^{-1}$ dos compostos ciclometalados de paládio(II).

Linhagem celular/ Droga	1	2	3	4	5
HeLa	24,0	10,0	>30	1,0	1,75
Hep-2	25,0	7,5	>30	1,8	2,20
C6	15,5	7,0	>30	<0,5	0,85

Fonte: Caires et al., 1999.

Todos os cinco ciclopaladados apresentaram potencial para o desenvolvimento de novos fármacos antineoplásicos, com destaque para o composto 4, que possui a ligação de coordenação N-Pd, do ciclopaladado rompida. Ele foi o mais eficaz, especialmente para as células da linhagem C6 (glioma cerebral), apresentando uma concentração inibitória (IC₅₀) menor que $0,5 \mu\text{mol.L}^{-1}$, correspondente a $0,3 \mu\text{g mL}^{-1}$.

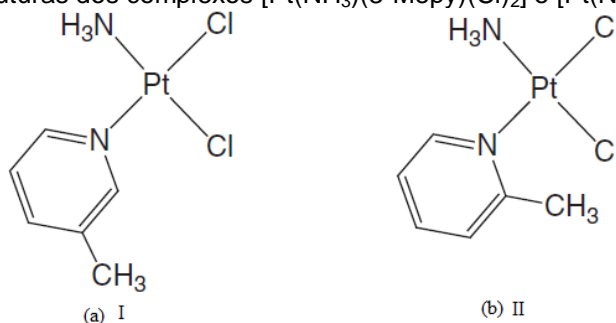
A atividade antitumoral e antituberculose de espécies ciclopaladadas é intensamente investigada pelo grupo de pesquisa Organometálicos do IQAr-UNESP e os resultados obtidos são encorajadores (ALMEIDA et al., 2005; ROCHA et al., 2007; MORO et al., 2009; FERREIRA et al., 2012; MORO et al., 2012; MORO et al., 2015). Seguem alguns exemplos como, o $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{NCS})(\text{dppp})]$ (dmba = *N,N*-dimetilbenzilamina, dppp = 1,3-bis(difenilfosfino)propano), o qual apresentou atividade similar à cisplatina, como, por exemplo, aumento da expectativa de vida e diminuição dos níveis séricos de fator de necrose tumoral (TNF α) (ROCHA et al., 2007). No trabalho de Moro e colaboradores, 2015 a citotoxicidade frente às linhagens LM3 e LP07 e atividade antituberculose dos complexos $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{X})]_2$ e $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{X})(\text{tu})]$ (X = Br e I; tu = tiouréia) foram avaliadas e uma investigação preliminar da relação entre a estrutura e atividade foi proposta. Neste trabalho os autores concluíram que a natureza monomérica dos complexos é importante para suas atividades, mostrando que ciclopaladados monoméricos são mais ativos que os respectivos dímeros. Assim o composto $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{I})(\text{tu})]$ apresentou IC₅₀ = $14,4 \mu\text{mol L}^{-1}$ e seu dímero $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{I})]_2$ IC₅₀ = $36,3 \mu\text{mol L}^{-1}$, para a linhagem LM3.

Uma abordagem interessante na síntese de novos ciclopaladados, com propriedades terapêuticas semelhantes a dos compostos citados anteriormente, consiste em utilizar ligantes *N*-doadores volumosos. A seguir são feitas algumas considerações sobre as influências destes ligantes para a atividade dos complexos.

1.7 Uso de ligantes piridínicos volumosos no planejamento de compostos quadrático planares biologicamente ativos

A natureza do ligante N-doador pode afetar a atividade do complexo de maneira significativa. Primeiramente, inserção de grupos alquilas pode aumentar a solubilidade do complexo em gorduras e lipídios, o que pode ocasionar menor atividade, porém menor toxicidade e maior índice terapêutico (JONES; THORNBACK, 2007). Além disso, as propriedades eletrônicas doadoras do ligante nitrogenado podem influenciar, pelo efeito *trans*, a labilidade do ligante aniônico. Por exemplo, a capacidade doadora do ligante metilpiridina, no complexo $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{Cl})_2(3\text{-Mepy})]$, I, (Figura 18a) reduz a taxa de perda do ligante cloro em relação ao que está *trans* ao ligante NH_3 . Em contraste, no complexo $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{Cl})_2(2\text{-Mepy})]$, II, (Figura 18b) a taxa de substituição do ligante cloro, *trans* ao ligante NH_3 , por água é cinco vezes menor em relação a I, sob condições similares. Estes efeitos refletem a influência do tamanho do ligante metilpiridina em relação ao NH_3 e, em particular, do aumento do impedimento estérico provocado pelo ligante 2-metilpiridina, na reatividade do complexo (JONES; THORNBACK, 2007).

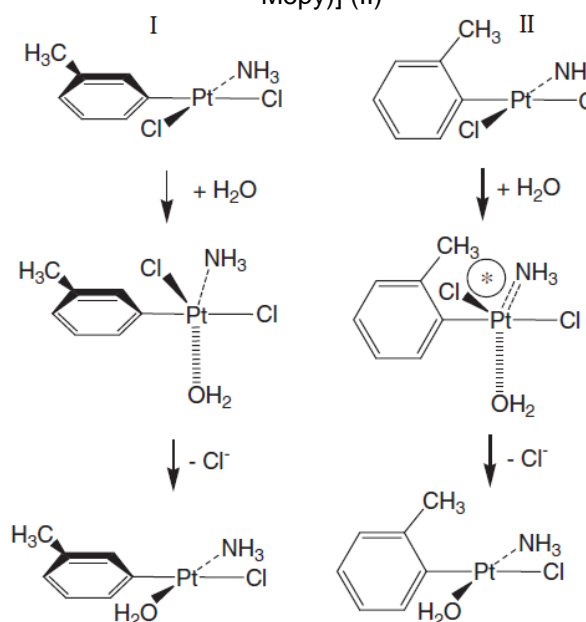
Figura 18-Estruturas dos complexos $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(3\text{-Mepy})(\text{Cl})_2]$ e $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(2\text{-Mepy})(\text{Cl})_2]$



Fonte: Adaptado de Jones; Thornback, 2007

O substituinte metil na posição dois do anel piridínico obstrui o acesso ao sítio de coordenação axial vago, impedindo a aproximação do solvente ou outras moléculas reagentes ao íon metálico. Em um mecanismo de reação associativo, típicos de complexos quadrático planares de platina(II), interações entre o substituinte 2-metil e outros ligantes no intermediário penta-coordenado, são desestabilizadas retardando a reação de troca do ligante cloreto pela água (EDWARDS et al, 2005; JONES; THORNBACK, 2007) como ilustra a Figura 19.

Figura 19-Ilustração de troca de ligantes nos complexos $[Pt(NH_3)(Cl)_2(3-Mepy)]$ (I) e $[Pt(NH_3)(Cl)_2(2-Mepy)]$ (II)



Fonte: Jones; Thornback, 2007.

Estes efeitos são evidenciados pela técnica de difração de raios X, a qual mostra, pela resolução da estrutura cristalina, que o anel piridínico no composto II é quase perpendicular ao plano de coordenação formado entre a platina e os outros ligantes, estando deslocado cerca de 103° deste plano, enquanto no composto I o deslocamento é de 49° (JONES; THORNBACK, 2007).

Os efeitos combinados das propriedades eletrônicas e estéricas do ligante determinam a reatividade do complexo em meio biológico. O composto II, conhecido como picoplatina, e formalmente como ZD0473, JMD473 ou AMD473, é um análogo da cisplatina e resultou da colaboração entre o Instituto Nacional do Câncer (Londres) e Johnson Matthey Plc. com o objetivo de superar a resistência a cisplatina e carboplatina (MONNERET, 2011). Este composto entrou em triagem clínica no ano de 1997 sendo desenvolvido pela Poniard Pharmaceuticals (NATILE; COLUCCIA, 2001; MONNERET, 2011).

Nos estudos pré-clínicos, o composto ZD0473 mostrou atividade em vários tipos de tumores, incluindo linhagens de células tumorais de ovário, com mecanismos de resistência à cisplatina e células derivadas de tumores de ovário. Na fase clínica I comprovou ter um perfil de toxicidade gerenciável com a atividade antitumoral, incluindo evidências de atividade em pacientes com câncer de ovário. Os estudos da fase I foram conduzidos com a picoplatina como agente simples e ou

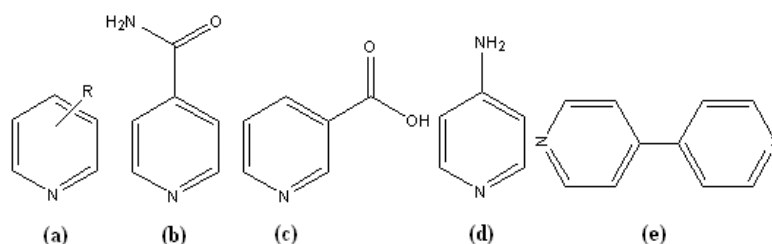
em combinação com o paclitaxel (nome comercial do taxol, medicamento usado em tratamento de câncer de mama) e a gencitabina (medicamento indicado para tratamento de câncer de bexiga e adenocarcinoma do pâncreas) para tratamento de tumores sólidos. Por outro lado, a comparação dos efeitos *in vitro* de combinações da picoplatina com grande variedade de fármacos citotóxicos (docetaxel, paclitaxel, vinorelbina irinotecan, gencitabina, pemetrexed) sugeriu que a melhor combinação era a com o fármaco gencitabina. Baseados nos dados com o estudo da fase clínica I a dose inicial recomendada para os estudos da fase clínica II foi 90 e 750 mg/m² para picoplatina e gencitabina, respectivamente (GORE et al, 2002; MONNERET, 2011). Vários estudos da fase II foram conduzidos em pacientes com câncer de mama metastático, em câncer de ovário pré-tratado com cisplatina e como segunda linha terapêutica de mesotelioma (MONNERET, 2011).

No estudo *in vitro* com carcinoma de pequenas células de pulmão (SCLC) mostrou que a picoplatina foi capaz de superar a resistência a cisplatina e a carboplatina. Isto proporcionou o desenvolvimento racional da picoplatina para tratamento de SCLC recorrente (MONNERET, 2011).

No entanto, em estudo aleatório de fase clínica II em pacientes com câncer SCLC recorrente ou progressivo não mostraram resultados suficientemente satisfatórios. Embora, o estudo não tenha atingido o objetivo primário de sobrevivência, pacientes refratários que nunca responderam ou recaíram com 45 dias, apresentaram melhora significativa na sobrevida com picoplatina. Mas motivada pelos resultados iniciais obtidos com SCLC, em março de 2010, a Poniard Pharmaceutical decidiu parar de buscar a aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para picoplatina para o tratamento de SCLC (MONNERET, 2011).

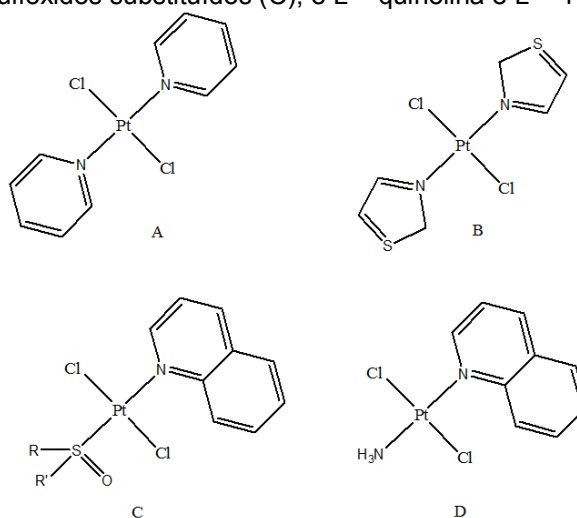
O emprego de ligantes aromáticos N doadores, como os ilustrados na Figura 20, representa, portanto, uma estratégia interessante na obtenção de possíveis agentes citotóxicos. Hambley 1997, também descreveu três classes de compostos de fórmula geral [PtCl₂LL'] (L = L' = piridina (A) ou tiazol (B); L = quinolina e L' = sulfóxidos substituídos (C); e L = quinolina e L' = NH₃ (D)) (Figura 21) os quais mostraram alta citotoxicidade *in vitro*, e moderada, mas significativa atividade *in vivo*.

Figura 20-Exemplos de ligantes nitrogenados (a) derivados da piridina, (b) isonicotinamida, (c) ácido nicotínico, (d) 4-aminopiridina e (e) 4,4'-bipiridina



Fonte: Autor.

Figura 21-Estrutura dos compostos do tipo $[PtCl_2LL']$ (L = L' = piridina (A) ou tiazol (B); L = quinolina e L' = sulfóxidos substituídos (C); e L = quinolina e L' = NH_3 (D))



Fonte: Adaptado de Hambley, 1997.

A clivagem de ciclopaladados diméricos com ligantes piridínicos, como os apresentados na Figura 20, fornece espécies monoméricas neutras. Estes complexos podem agir como agentes de ligação monofuncionais ao DNA, em que a baixa concentração de cloreto, no fluido intracelular, leva a aquação e consequentemente formação de uma espécie catiônica reativa. Esta espécie catiônica, por sua vez, pode se ligar ao DNA. Concomitantemente, a presença de ligantes aromáticos N-doadores, os quais possuem capacidades doadoras similares às bases nitrogenadas purina e pirimidina, possibilita interações com o DNA distintas daquelas apresentadas pela cisplatina (EDWARDS et al., 2005; BUDZISZ et al., 2009; FANELLI, 2016;), como por exemplo pelo mecanismo de intercalação dos grupos cromóforos planares entre a dupla hélice do DNA.

O trabalho de Edwards et al., 2005 com espécies ciclotaladas diméricas do tipo $[M(C,N'-L)(Cl)]_2$ (M = Pd(II), Pt(II); C,N'-L = 1-fenilpirazol, pzph, 2-fenilpiridina, pyph, e 1-(2'-piridil)indol, pyin) tratadas com ligantes nitrogenados monodentados, como a 2,6 -dimetilpiridina (α -lutidina = alut), piridina (py), 3,5-dimetilpiridina (β -lutidina = blut), 2-fenilpiridina (2phpy) frente a inibição da linhagem tumoral L1210 de

leucemia murino, mostrou que os ligantes nitrogenados unidentados possuem um importante papel na atividade biológica desses compostos.

O ligante 3,5-dimetilpiridina ($11 \mu\text{mol L}^{-1}$) não afeta a atividade do complexo $[\text{Pd}(\text{pyph})(\text{Cl})(\text{blut})]$ comparada ao análogo com o ligante não substituído, piridina ($11 \mu\text{mol L}^{-1}$). Contudo, o maior impedimento estérico ao redor do metal provocado pela presença das metilas no ligante 2,6-lutidina, nos complexos $[\text{Pd}(\text{pyph})(\text{alut})(\text{Cl})]$ ($\text{IC}_{50} 1,2 \mu\text{mol L}^{-1}$) e $[\text{Pd}(\text{pzph})(\text{Cl})(\text{alut})]$ ($\text{IC}_{50} 6,4 \mu\text{mol L}^{-1}$), aumenta, notavelmente, a atividade biológica dos mesmos. O mecanismo de ação desta classe de compostos ainda não foi elucidado, mas a fraca atividade do ligante 2,6-dimetilpiridina (α -lutidina) livre ($\text{IC}_{50} > 200 \mu\text{mol L}^{-1}$) indica que o aumento da atividade biológica não se deve ao ligante unidentado após sua liberação do complexo. Isto sugere que o ligante neutro deve permanecer coordenado ao metal para exercer o efeito biológico.

A coordenação da 2,6-lutidina no complexo contendo o ligante bidentado ocorre de forma a minimizar os efeitos estéricos entre ambos, ou seja, o ligante α -lutidina permanece perpendicular ao plano de coordenação do metal. Estes substituintes α -metílicos podem dificultar a formação da espécie intermediária, bipirâmide trigonal, pois as metilas criam uma barreira à substituição por um mecanismo associativo. Este efeito é similar ao observado no complexo picoplatina, discutido anteriormente, sugerindo que estes compostos atuem pelo mecanismo de ação intercalativo, distintos ao da cisplatina que é alquilante. A atuação desses compostos por mecanismos de ação diferentes do apresentado pela cisplatina possibilita a obtenção de fármacos que sejam mais seletivos e menos tóxicos (EDWARDS et al., 2005).

Os notáveis resultados obtidos com complexos ciclopaladados contendo ligantes piridínicos estéricamente impedidos estimularam a síntese, caracterização e a investigação da atividade antitumoral de novas espécies paladocíclicas do tipo $[\text{Pd}(\text{C},\text{N}'\text{-L})(\text{X})(\text{luti})]$ {L = *N,N'*-dimetil-1-feniletilamina (dmpa), X =Cl **1**, N₃ **2**, NCO **3**, I **4**; L = *N,N'*-dimetilbenzilamina (dmba), X =Cl **5**, N₃ **6**, NCO **7**, I **8**; e luti = 2,6-lutidina). Várias linhagens tumorais como, U251 e T98G de glioblastomas, 4T1 tumor de mama murino, B16F10-nex2, melanoma murino, A2058, Skmel-110 e Skmel-05, HT144 e LB373 MEL, melanomas humanos foram testadas frente a inibição do crescimento celular pelos complexos apresentados e os valores de IC_{50} foram

determinados. Os resultados obtidos mostraram que os compostos foram tão ou mais citotóxicos que a cisplatina frente as linhagens celulares estudadas, reforçando as justificativas apresentadas para emprego destas espécies ciclopaladadas como agentes antitumorais, ampliando as possibilidades no design de novos metalofármacos.

O interesse em explorar o potencial terapêutico dos compostos de paládio(II), também, como agente antibacteriano torna-se crescente, o que é evidenciado pelo grande número de artigos publicados (da SILVA et al., 2014; de SOUZA et al., 2010; FERREIRA et al., 2012; MAIA et al., 2010; MORO et al 2015; da SILVA et al., 2015).

Tuberculose (TB) é uma infecção bacteriana crônica, transmitida através do ar e é causada pelos bacilos *M. tuberculosis*, afetando principalmente os pulmões, ainda é uma grande ameaça à saúde mundial. A urgente necessidade de descobrir novos agentes anti-tuberculose, justifica-se por muitas razões importantes, principalmente: pelo surto de cepas da *M tuberculosis* multidrogas resistente (TB-MDR) e extensivamente resistentes (TB-XDR); a disseminação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e sua sinergia com infecção da TB; e a fraca adesão à complexidade e toxicidade dos atuais regimes quimioterápicos (SILVA, 2015).

Os resultados obtidos frente aos bacilos da tuberculose com os compostos sintetizados pelo Grupo de Pesquisa Organometálicos do IQ-UNESP-Araraquara mostraram valores de CIM (concentração inibitória mínima) bastante significativos. No trabalho de Souza et al., 2010, por exemplo, compostos do tipo $[Pd(X)_2(isn)_2]$ (isn = isonicotinamida; X = Cl, N₃, NCS e NCO) tiveram suas citotoxicidade avaliadas frente aos bacilos da TB. O composto $[Pd(N_3)_2(isn)_2]$ foi cerca de 8 vezes mais ativo que os demais compostos com valor de CIM de 15,6 $\mu g.mL^{-1}$. Todos eles apresentaram atividade inibitória maior que a pirazinamida, fármaco usado no tratamento contra TB. Os ciclopaladados $[Pd(dmba)(X)(tu)]$ (tu = tiouréia; X = Cl, Br) apresentaram valores de CIM = 31,2 e 23,0 $\mu g.mL^{-1}$, respectivamente (MORO et al, 2009). Estes fatos acrescidos dos resultados promissores de atividade citotóxica com linhagens tumorais motivaram a investigação do efeito inibitório dos compostos $[Pd(S_{(-)}C^2,N-dmpa)(X)(luti)]$ (X = Cl **10**, I **11**, N₃ **12**, NCO **13**) e $[Pd(C^2,N-dmba)(X)(luti)]$ (X = Cl **14**, I **15**, N₃ **16**, NCO **17**) contra os bacilos da *M. tuberculosis* (MTB).

2 OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivo sintetizar espécies paladocíclicas do tipo $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-L})(\mu\text{-X})_2]$ e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-L})(\text{X})(\text{luti})]$ (L = *S*₍₋₎-*N,N*-dimetil-1-feniletilamina (dmpa) ou *C,N*-dmba = *N,N*-dimetilbenzilamina; luti = 2,6-dimetilpiridina; X = Cl; I; N₃; NSC; NCO) caracterizá-las mediante análise elementar, termogravimetria e espectroscopia vibracional na região do infravermelho e de ressonância magnética nuclear e, quando possível, por difração de raios-X em monocristal. Além de avaliar a atividade citotóxica dos complexos monoméricos frente a linhagens de tumores humanos e murinos. Pretendeu-se, também, investigar suas ações frente aos bacilos de *Mycobacterium tuberculosis*. Complementarmente, objetivou-se realizar os ensaios iniciais de interação com DNA para explorar a habilidade de modificação desta biomolécula. Já os experimentos de hemólise visaram estudar de modo preliminar a toxicidade destes compostos;

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Reagentes e solventes utilizados

Os reagentes e solventes listados na Tabela 2 foram utilizados sem prévia purificação.

Tabela 2-Reagentes e solventes utilizados.

Reagentes	Procedência
Cloreto de paládio (PdCl ₂)	Vetec
Cloreto de lítio (LiCl)	Aldrich
Iodeto de potássio (KI)	Almoxarifado IQ-UNESP
Azida de sódio (NaN ₃)	Riedel-deHaën
Tiocianato de potássio (KNCS)	Fluka
Cianato de potássio (KNCN)	Fluka
S ₍₋₎ -N,N-dimetil-feniletilamina (C ₁₀ H ₁₅ N)	Aldrich
N,N'-dimetil-bezilamina (C ₉ H ₁₃ N)	Aldrich
Trietilamina (C ₆ H ₁₅ N)	Acrôs
2,6-lutidina (C ₇ H ₉ N)	Merck
Solventes	Procedência
Pentano (C ₅ H ₁₂)	Tedia
Clorofórmio (CHCl ₃)	Merck
Metanol (CH ₃ OH)	Sigma
Acetona (C ₃ H ₆ O)	Panreac
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Merck
Clorofórmio deuterado (CDCl ₃)	CIL/Aldrich

Fonte. Autor

3.2 Técnicas utilizadas na caracterização dos compostos.

Os equipamentos utilizados para a caracterização dos compostos apresentados neste trabalho são descritos a seguir:

3.2.1 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Os espectros na região do infravermelho foram registrados em um espectrômetro da marca Thermo Scientific Nicolet e modelo IS5, que opera entre 4000 e 400 cm⁻¹, utilizando a técnica de pastilhas de KBr.

3.2.2 *Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)*

Os espectros de RMN foram obtidos em um espectrômetro de 7,1 Tesla (300 MHz para ^1H) da marca Bruker e modelo Fourier 300. As amostras foram preparadas com cerca de 3 - 5 mg dos compostos solubilizados em 0,6 mL de clorofórmio deuterado (CDCl_3). Os espectros de ^1H foram calibrados utilizando o sinal residual do solvente (CDCl_3), em 7,26 ppm, e os de ^{13}C o sinal de CDCl_3 em 77,00 ppm.

3.2.3 *Análise elementar*

As análises dos teores de carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) foram realizadas em um analisador Elemental Analyser 2400 CHN da Perkin Elmer, pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da USP, São Paulo (IQ-USP).

3.2.4 *Difratometria de raios-X: método do monocristal.*

As medidas de difração de raios X para os compostos 3, 4, 5, 12, 14, 15, 16 e 17 foram feitas pelo prof. Dr. Victor Marcelo Deflon do Instituto de Química da USP São Carlos. Os dados foram registrados no difratômetro BRUKER KAPPA APEX II DUO usando radiação MoK_α monocromatizada com grafite ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) a $23 \text{ }^\circ\text{C}$. O método multi-scan foi empregado para correção da absorção. Os softwares SHELXS e SHELXL foram usados para solução e refinamento das estruturas (SHELDRICK, 2008). O modelo Riding foi utilizado no posicionamento dos átomos de hidrogênio e as posições dos átomos não-hidrogenóides foi refinada por deslocamento térmico anisotrópico.

3.2.5 *Análise termogravimétrica.*

A análise térmica (TG) e a análise térmica diferencial (DTA) foram realizadas pelo Prof. Dr Eduardo Tonon de Almeida no Departamento de Ciências Exatas da Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL no equipamento TA Instruments SQD

600 em fluxo de ar sintético com vazão de 100 mL·min⁻¹ e taxa de aquecimento de 20 °C min⁻¹ até temperatura acima de 900°C em cadinho de α-alumina. A substância de referência usada na medida da DTA foi a α-alumina pura.

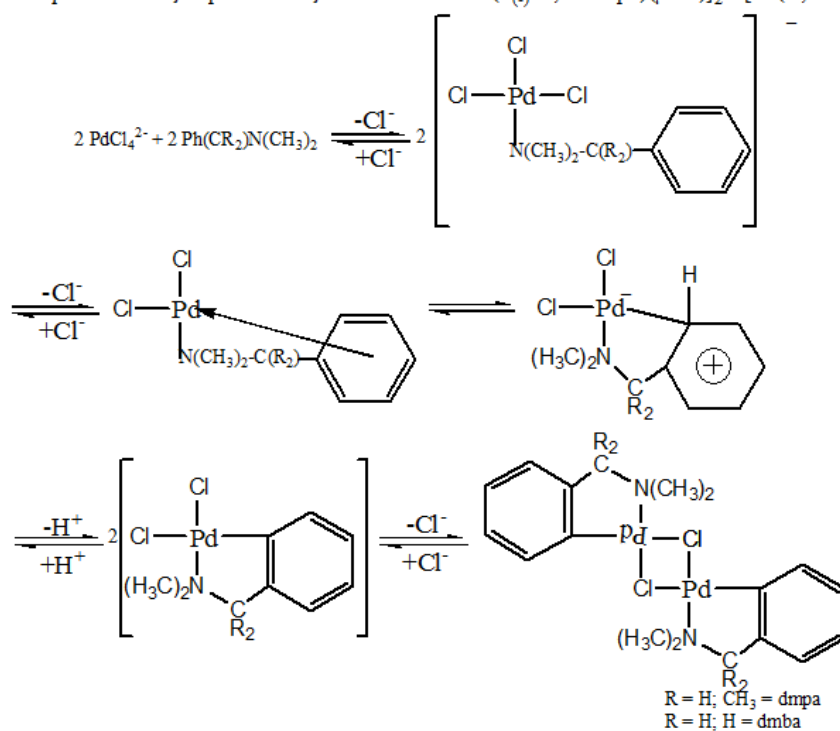
3.3 Preparação dos compostos.

A seguir, encontram-se os procedimentos empregados na obtenção dos compostos. Os complexos [Pd(S₍₋₎-C²,N'-dmpa)(μ-X)]₂ {X= Cl (1); I (2)} e [Pd(C²,N'-dmba)(μ-X)] {X= Cl (6); I (7); N₃ (8); NCO (9)}, foram utilizados como precursores de novos compostos, sendo preparados seguindo procedimentos já reportados na literatura (de LUCCA NETO et al., 1999; ALMEIDA et al., 2007; GÜL; NELSON, 2000). As reações foram conduzidas em capela de exaustão sob temperatura e pressão ambientes.

Os dímeros precursores [Pd(S₍₋₎-C²,N'-dmpa)(μ-Cl)]₂ e [Pd(C²,N'-dmba)(μ-Cl)]₂ foram obtidos por reação de substituição eletrofílica do metal sobre o carbono. Estes compostos reagiram com os sais KI, NaN₃, KNCS e KNCO, formando os dímeros [Pd(C,N'-L)(μ-X)]₂ (L = dmpa e dmba; X = I, N₃, NCS e NCO). Estes dímeros foram clivados com o ligante neutro 2,6-dimetilpiridina ou 2,6-lutidina (luti), originando os monômeros do tipo [Pd(C,N'-L)(X)(luti)] (L = dmpa e dmba; X = Cl, I, N₃ e NCO).

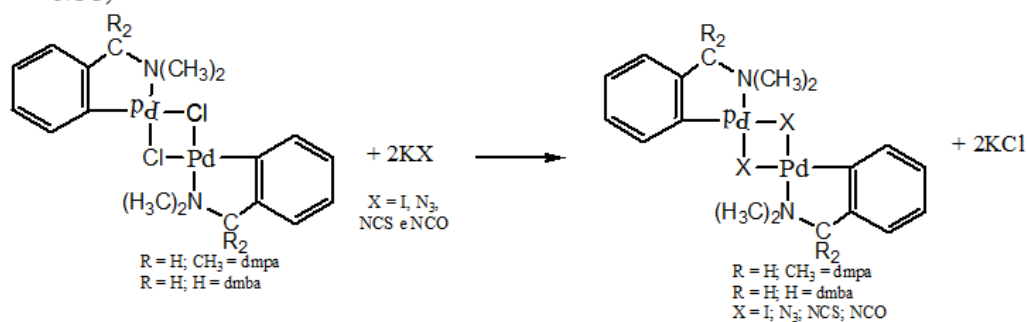
Os esquemas das sínteses são ilustrados na Figura 22 e em seguida são descritos detalhes dos procedimentos.

Figura 22-Esquema das sínteses dos complexos.
Esquema de reação para formação dos dímeros $\text{Pd}(\text{S}_{(C)}\text{-C,N'-dmpa})(\mu\text{-Cl})_2$ e $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{N}'\text{-dmba})(\mu\text{-Cl})_2]$.

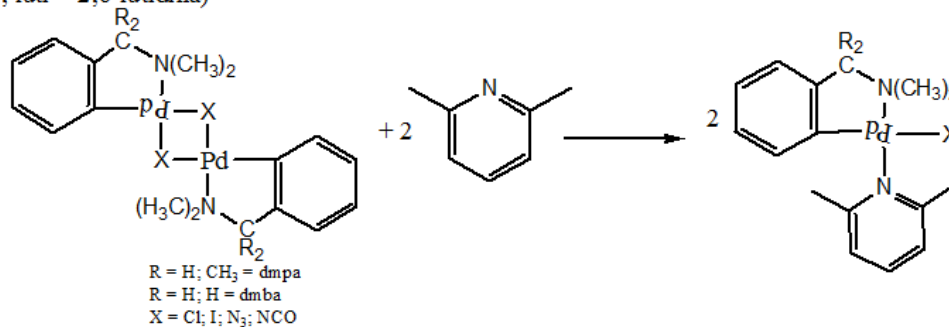


Fonte: Adaptado de CAIRES; MAURO, 1996.

Esquema de reação para obtenção dos dímeros $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{N}'\text{-L})(\mu\text{-X})_2]$ (L = dmpa e dmba; X = I, N₃, NCS e NCO)



Esquema de reação para obtenção dos monômeros $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{N}'\text{-L})(\text{X})(\text{luti})_2]$ (L = dmpa e dmba; X = Cl, I, N₃ e NCO; luti = 2,6-lutidina)



Fonte: Autor.

3.3.1 Síntese do precursor $[Pd(S_{(-)}-C^2, N'-dmpa)(\mu-Cl)]_2$ (1)

Em um béquer de 500 mL a massa de 1 g de $PdCl_2$ (6 mmol) foi suspensa em 100 mL de metanol. A esta suspensão foi adicionado, gota a gota, uma solução de 0,5 mg de LiCl (11 mmol) em 50 mL de metanol. A mistura permaneceu sob agitação e aquecimento entre 70-80 °C durante 45 min. Neste primeiro momento da síntese o volume de metanol foi reduzido à metade e adicionou-se mais 75 mL de metanol, permanecendo sob agitação e aquecimento por mais 30 min. Posteriormente a solução, de coloração castanho escura, foi filtrada a quente num béquer de 250 mL, na qual adicionou-se lentamente 960 μ L de $S_{(-)}$ - N,N-dimetil-1-feniletilamina (5,64 mmol) dissolvidos em 10 mL de metanol. Houve formação de um precipitado amarelo, o qual permaneceu sob agitação durante 15 min. Após esse tempo iniciou-se a adição lenta de 1 ml de trietilamina dissolvida em 5 mL de metanol. Após o término de adição dessa base a mistura reacional permaneceu mais 30 min em agitação. O precipitado amarelo foi filtrado, lavado com metanol e éter e seco sob vácuo. Massa: 1 g. Rendimento: 71%.

3.3.2 Obtenção dos compostos $[Pd(S_{(-)}-C^2, N'-dmpa)(\mu-X)]$ X = I (2) N_3 (3); NCS (4); NCO (5).

Em 0,1 g (0,2 mmol) de $[Pd(S_{(-)}-C^2, N'-dmpa)(\mu-Cl)]_2$ dissolvidos em 10 mL de acetona foi adicionado gota a gota as massas correspondentes a 0,3 mmol dos respectivos sais, KI, NaN_3 , KNCS e KNCO solubilizadas em 5 mL de metanol e 1 mL de água, originando soluções amarelas claras ou alaranjadas. O meio reacional permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por 1 h. As soluções resultantes foram evaporadas e os sólidos foram ressolubilizados em clorofórmio e filtrados. Estas soluções foram evaporadas lentamente a temperatura ambiente, formando sólidos cristalinos com rendimento entre 60 a 80%.

3.3.3 Síntese do precursor $[Pd(C^2, N'-dmba)(\mu-Cl)]_2$ (6)

Em um béquer de 1 L a massa de 5 g de $PdCl_2$ (28 mmol) foi suspensa em 400 mL de metanol. A esta suspensão foi adicionado gota a gota 2 g de LiCl (56

mmol) dissolvidos em 100 mL de metanol. A mistura permaneceu sob agitação durante 45 min e aquecimento entre 70- 80 °C. Neste primeiro momento da síntese o volume de metanol reduziu pela metade e adicionou-se mais 150 mL de metanol, permanecendo sob agitação e aquecimento por mais 30 min. Posteriormente a solução de coloração castanho escura foi filtrada a quente num béquer de 500 mL, na qual adicionou-se lentamente 4,2 mL de N,N-dimetilbenzilamina (28 mmol) dissolvidos em 15 mL de metanol. Houve formação de um precipitado amarelo, o qual permaneceu sob agitação durante 15 min. Após esse tempo iniciou-se a adição lenta, 5 gotas a cada 2 min, de 4 ml de trietilamina dissolvida em 20 mL de metanol. Após o término de adição dessa base a mistura reacional permaneceu mais 30 min em agitação. O precipitado amarelo foi filtrado, lavado com metanol e éter e seco sob vácuo. Rendimento: 64%.

3.3.4 Obtenção dos compostos $[Pd(C^2, N'-dmba)(\mu-X)]_2$ X= I (7); N₃ (8); NCO (9).

A massa de 0,5 g (0,9 mmol) do precursor $[Pd(C^2, N'-dmba)(\mu-Cl)]_2$ foi suspensa em 34 mL de acetona. Nesta suspensão adicionou-se gota a gota as massas correspondentes a 1,8 mmol dos respectivos sais, KI, NaN₃ e KNCO e solubilizadas em 3 mL de água, originando sólidos amarelo claros. O meio reacional permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por 1 h. Os sólidos resultantes foram filtrados e lavados com água, metanol e pentano e secos sob vácuo. Rendimento entre 70 a 90%.

3.3.5 Obtenção dos compostos: $[Pd(S_{(-)}-C^2, N'-dmpa)(X)(luti)]$ X = Cl (10), I (11), N₃ (12), NCO (13).

Às soluções preparadas com 0,05 g dos precursores $[Pd(C^2, N'-S_{(-)}-dmpa)(\mu-X)]_2$, X = Cl (1); I (2); N₃ (3); NCO (5), respectivamente, solubilizados em 5 mL de acetona adicionou-se o correspondente a 0,17 mmol do ligante 2,6-lutidina dissolvido em 5 mL de acetona, originando soluções amarelas claras. A mistura permaneceu sob agitação magnética durante 1h a temperatura ambiente. A solução evaporou lentamente a temperatura ambiente, rendendo sólidos cristalinos, os quais foram lavados com pentano e secos sob vácuo. Rendimento: 70 – 90%.

3.3.6 *Obtenção dos compostos: [Pd(C²,N'-dmba)(X)(luti)] X = Cl (14), I (15), N₃ (16), NCO (17).*

A suspensão de 0,1 g dos precursores [Pd(C²,N'-dmba)(μ-X)]₂, X = Cl (6); I (7); N₃ (8); NCO (9), respectivamente, em 10 mL de acetona adicionou-se o correspondente a 0,36 mmol do ligante 2,6-lutidina dissolvidos em 7,5 mL de acetona, originando soluções amarelas. A mistura permaneceu sob agitação magnética durante 1h a temperatura ambiente. A solução evaporou a temperatura ambiente, rendendo cristais amarelos, os quais foram lavados com pentano e seco sobe vácuo. Rendimento: 70 – 90%.

3.4 Ensaios biológicos

3.4.1 Atividade citotóxica

Os testes de citotoxicidade com os compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(r)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ X = Cl (**10**), I (**11**), N_3 (**12**), NCO (**13**) frente às linhagens tumorais U251, T98G, HT144 e LB373 MEL foram realizados pela Profa Dra María Sol Brassesco e pelo Dr. Paulo Roberto D'Auria Vieira de Godoy na Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras USP-Ribeirão Preto.

As células foram subcultivadas e semeadas em placas de cultivo do tipo “96 well plate” e incubadas por 24 h, seguindo-se a exposição aos compostos **10**, **11**, **12** e **13** até o tempo de colheita de 72h após o início do tratamento. Foram semeadas 2000 células. O kit XTT (Roche Molecular Biochemicals/ Mannheim, DE) foi aplicado às células nos tempos indicados, permanecendo a 37°C por cerca de 3 h até o momento da leitura colorimétrica em um leitor de placa ELISA, de acordo com as instruções do fabricante.

O kit XTT permite a análise do número de células viáveis em cultura baseado na clivagem do sal tetrazolium XTT. O XTT é clivado em formazan em células viáveis (metabolicamente ativas). O número de células viáveis é correlacionado com a quantidade do corante (cor alaranjada) formado, que pode ser detectado e quantificado em espectrofotômetro. Foram realizados cinco experimentos independentes para cada linhagem de glioblastomas (GBM).

Os resultados dos testes colorimétricos de proliferação celular foram obtidos diretamente com a leitura das placas em espectrofotômetro. Os valores adquiridos foram transportados para uma planilha do Excel, onde foram transformados em porcentagem e submetidos ao teste de análise de variância (ANOVA).

Os ensaios de viabilidade celular com os compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N}^1\text{-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ X = Cl (**14**), I (**15**), N_3 (**16**), NCO (**17**) foram realizados no departamento de farmacologia da Escola Paulista de Medicina UNIFESP – São Paulo pela profa. Cláudia Bincoletto Trindade e o pós-graduando Daniel Moreno Garcia.

Linhagens celulares: As linhagens celulares de melanoma murino B16F10-Nex2, melanoma humano A2058, de carcinoma murino de mama 4T1, foram

mantidas em cultura contínua *in vitro* em meio RPMI (Sigma Chemical Co, MD) suplementado com 2 mmol.L⁻¹ de L-glutamina, 100 U.mL⁻¹ de penicilina, 100 µg.mL⁻¹ de estreptomicina e 10% de soro fetal bovino (SFB), em estufa úmida a 37°C e 5% de CO₂.

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

3.4.2 *Estudos de vias de indução de morte celular em células de melanoma pelos compostos 14-17.*

3.4.2.1 Ensaio de citotoxicidade, medida de proliferação celular e morte celular.

Este ensaio tem como princípio quantificar a atividade mitocondrial medindo-se a formação de cristais de formazan, produto formado pela redução do MTT, a qual ocorre principalmente na mitocôndria de células viáveis através da ação da succinato desidrogenase, fornecendo assim uma medida de função mitocondrial e consequentemente de viabilidade celular e/ou proliferação celular (MOSMANN, 1983). De acordo com este autor, este teste também pode ser aplicado em ensaios de citotoxicidade.

Sendo assim, os ensaios de citotoxicidade celular *in vitro* foram realizados com os complexos **14**, **15**, **16**, **17** e Cisplatina (cis-[diamindicloroplatina(II)]) os quais foram previamente diluídos em DMSO e posteriormente em meio de cultura. A concentração final de DMSO foi de no máximo 1%. Todos os controles foram tratados com meio contendo DMSO na mesma concentração final dos tratados com os complexos.

3.4.2.2 Redução do MTT ([3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenilbrometo de tetrazólio] a cristal de formazan.

O efeito citotóxico dos compostos complexos **14**, **15**, **16**, **17** e cisplatina, foi avaliado sobre as linhagens de células de melanoma murino (B16F10-Nex2), melanoma humano, SK-Mel-110 e SK-Mel-5 e A2058 e de carcinoma murino de mama 4T1. Para isso, 5×10^3 células de cada linhagem, contendo seu respectivo meio de cultura RPMI-1640 ou DMEM suplementado com 10% de SFB foram plaqueadas em triplicata, em placas de 96 poços (TPP) e incubadas em estufa a 37°C com 5% de CO₂. Após 24 h, as células foram tratadas com diferentes concentrações dos complexos (inicialmente variando de 0,5 à 100 μmol.L⁻¹) mantidas novamente em estufa por mais 24 h. Decorrido este período, a viabilidade celular foi determinada após a adição de 10 μL do MTT (5 μg.L⁻¹). A solubilização do MTT ocorreu posterior à incubação *overnight* com 150 μl de *Solubilization* (solução contendo 10 % de SDS/ 0,01M HCl). Após a incubação, a leitura de densidade óptica foi realizada em leitor de microplacas (FlexStation® 3 *multimode benchtop reader*) em 540 nm.

3.4.2.3 Detecção de Apoptose Celular por citometria de fluxo simultânea com PI (iodeto de propídeo) e anexina V:

A detecção da translocação de fosfatidilserina para a superfície celular externa com Annexin V-(FITC), juntamente com a exclusão do PI por meio de citometria de fluxo permite discriminar e quantificar células em apoptose e necrose. Basicamente, 1×10^5 células de melanoma humano SK-MEL- 5, foram plaqueadas em duplicata, em placas de 6 poços, e incubadas em estufa a 37°C com 5% de CO₂. Após 24h de incubação, as células foram tratadas com os compostos **14**, **15**, **16** e **17** diluídos em meio DMEM suplementado com 10% de SFB por 24h. Os complexos, foram previamente diluídos em meio de cultura DMEM suplementado com 10% de SFB afim de obter uma solução final de concentração de 6,5 μmol L⁻¹ para todos os complexos. Passado o período de tratamento com os compostos em estudo, as

células foram tripsinizadas e centrifugadas (1500 rpm (927,36g) por 5 min), o *pellet* foi ressuspensionado em 500 µl de PBS e centrifugado novamente, após a segunda centrifugação o *pellet* foi ressuspensionado em 50 µl de tampão de Anexina e foram adicionados 5 µl de Anexina-V-FITC e 5 µl de PI (Iodeto de Propídio) em cada tubo, com exceção dos tubos de calibração (sem marcação) e compensação (apenas Anexina-V-FITC e outro apenas PI). Após incubação em temperatura ambiente por cerca de 20 minutos, no abrigo da luz, foi realizada a leitura dos tubos em citômetro de fluxo (FACS-CALIBUR – BD, *New Jersey*, USA). Os dados foram analisados com auxílio do *software Cell Quest*, sendo os resultados avaliados pelo *software FlowJo*.

3.4.3 *Investigação da atividade antimicrobacteriana*

3.4.3.1 Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

Os ensaios frente aos bacilos da *Mycobacterium tuberculosis*, linhagem H₃₇Rv ATCC 27294, foram realizados em triplicata, para os compostos 2-5 e 10-17, em microplacas contendo 96 poços. O método ‘Microplate Alamar Blue Assay’, MABA (COLLINS; FRANZBLAU, 1997), foi utilizado para a determinação das concentrações inibitórias mínimas, CIM, que se traduz na menor concentração capaz de inibir o crescimento bacteriano em, no mínimo, 90%. Estes dados foram registrados em microfluorímetro (TECAN-Spectrafluor) com comprimento de onda de excitação em 530 nm e de emissão em 590 nm, na Faculdade de Ciências Farmacêuticas, no laboratório do Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan.

Na determinação da CIM frente às cepas padrões de *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv foi utilizado uma microplaca estéril BECTON DICKINSON de 96 orifícios, distribuídos em oito fileiras horizontais e doze verticais, conforme ilustra a Figura 23. Nesta microplaca foram depositados 200 µL de água destilada estéril em todos os orifícios da periferia da microplaca (coluna 1 e 12), para evitar evaporação durante a incubação na estufa. Cada orifício recebeu um volume total igual a 200 µL entre o meio 7H9 — caldo de Middlebrook suplementado com ácido oleico, albumina bovina fração V, glicose e catalase (OADC) —, o complexo e a suspensão bacteriana. Os orifícios da coluna 11 de A a H e da fileira A de 2 a 10 foram usados para os controles necessários: controle do meio (200 µL de meio 7H9 sem bactérias,

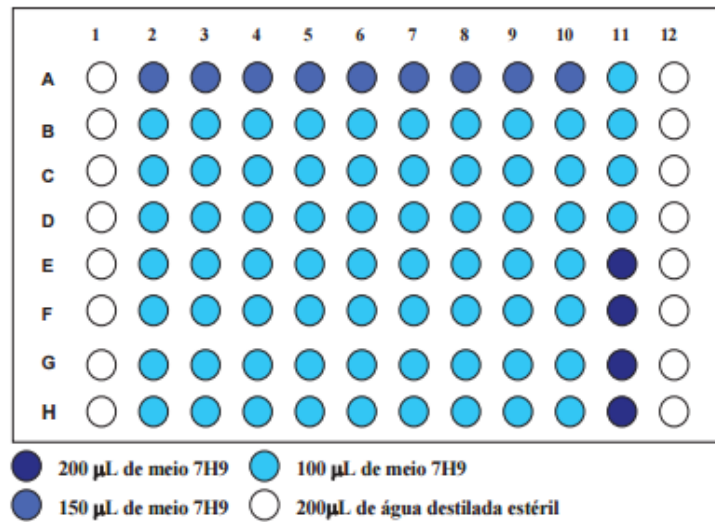
coluna 11 de E a H); controle positivo (100 µL de meio 7H9 + 100 µL de suspensão bacteriana, coluna 11 de A a D) e controle de contaminação dos respectivos compostos (100 µL de meio 7H9 + 50 µL da droga a ser testada, orifícios da fileira A de 2 a 10). Os demais orifícios receberam 100 µL de meio 7H9 (utilizado para a diluição e avaliação de CIMs dos compostos).

Os orifícios da coluna B (2 a 10) receberam 100 µL dos compostos em estudo, e após a homogeneização dos compostos desta fileira, 100 µL da mistura contida nesta fileira foram transferidos para o orifício seguinte da respectiva fileira e assim até o último orifício (fileira H2 a 10). A estes B2 a H10, foram adicionados 100 µL de suspensão de *Mycobacterium tuberculosis* cepa padrão H₃₇Rv diluída a 1:25 de uma suspensão comparada à escala de MacFarland nº1.

As placas foram, então, seladas com parafilme e incubadas a 37°C, e após o 5º dia de incubação, foram adicionados 25 µL do indicador azul de Alamar em cada um dos orifícios. A microplaca foi incubada a 37 °C por 24 h, e após realizou-se a leitura visual.

A manutenção da cor azul nos orifícios é interpretada como ausência de crescimento bacteriano, enquanto que o desenvolvimento de uma coloração rósea, como presença de crescimento bacteriano. Isto significa que quando as bactérias aeróbicas estão vivas e, portanto, consumindo oxigênio molecular, o indicador azul de alamar adquire a cor rosa, pois está em sua forma reduzida. Por outro lado, se ocorrer a inibição do crescimento bacteriano, o meio de cultura estará rico em O₂, que irá, então oxidar o indicador e este adquirirá a cor azul. A concentração Inibitória Mínima (CIM) é, então, definida como a menor concentração da droga capaz de impedir a mudança de cor de azul para rosa pela inibição do crescimento da bactéria em cerca de 90%.

Figura 23-Configuração esquemática do preparo da placa para determinação da CIM utilizando Alamar Blue como revelador.



Fonte: Moro, 2011.

3.4.4 Ensaio hemolítico

3.4.4.1 Preparo da solução de eritrócito

Os ensaios hemolíticos foram realizados no Departamento de Biotecnologia e Tecnologia Química em colaboração com o prof. Dr. Saulo Santesso Garrido, utilizando amostras de sangue humano (protocolo de número 46212515.0.0000.5398 do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da “Faculdade de Ciências - Campus de Bauru/UNESP – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho”). As soluções de eritrócitos foram preparadas com 1 mL da amostra de sangue em tubo tipo eppendorf, e completando-se o volume com tampão PBS (1,53 g Na₂HPO₃ + 0,81 g H₂O·NaH₂PO₄ + 4,4 g NaCl adicionados a 500 mL de água MiliQ). A solução é centrifugada em micro centrífuga por 3 minutos a 3000 rpm. Em seguida, o sobrenadante é descartado e novamente é feito o procedimento de lavagem com tampão PBS, o qual é repetido quatro vezes. Como resultado final o sangue liberto de sua fração plasmática, contendo somente a solução de eritrócitos. O preparo das células para o ensaio é feito, portanto com 50 µL da solução de eritrócitos juntamente com 950 µL de tampão PBS.

3.4.4.2 Preparo das soluções a serem avaliadas

Foi avaliado a capacidade hemolítica dos compostos **10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 e 17**, para isso preparou-se soluções com diferentes concentrações desses compostos, sendo elas 1,5, 3, 6 e 12 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Para a diluição dos compostos foi usado DMSO e tampão PBS. Prepararam-se também os controles positivos e negativos do teste utilizando 100 μL de tampão PBS em um tubo tipo eppendorf representando 0% de hemólise, uma vez que o tampão PBS conserva as células e não as agride sendo este o controle negativo, e 10 μL de Triton 1% juntamente com 90 μL de tampão PBS, representando 100% de hemólise, pois “Triton” é um composto que rompe a membrana plasmática das células por ser um forte emulsificador de lipídeos, sendo este o controle positivo do teste.

A cada uma das soluções dos compostos adiciona-se 100 μL da solução de eritrócitos previamente preparada, incubando-as em banho a 37°C por 1 h. Após esse tempo, centrifugaram-se as amostras por 3 min a 3000 rpm, e volumes iguais do sobrenadante é adicionado em microplaca de 96 poços com fundo chato para leitura das absorbâncias no comprimento de onda de 540 nm em espectrômetro com leitor de microplacas.

3.4.4.3 Análise dos resultados e cálculo da porcentagem de hemólise

Avalia-se a capacidade hemolítica e a toxicidade dos compostos testados pelo calculo da porcentagem de hemólise representado pela Equação 1.

Equação 1:

$$\% \text{ hemólise} = \frac{(A \text{ amostra} - A \text{ PBS})}{(A \text{ Triton} - A \text{ PBS})} \times 100$$

Na qual “A” representa a absorbância obtida na leitura das microplacas com: “amostras” = soluções dos compostos; “Triton” e “PBS” representam as leituras obtidas nos controles positivo e negativo, respectivamente.

Os resultados desse teste indicam a porcentagem de células que sofreram hemólise, ou seja, a quantidade de células que romperam sua membrana plasmática quando em contato com a substância testada.

3.4.5 Estudo da interação com DNA

Este estudo foi realizado com os compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **14**; $\text{I} = \text{15}$; $\text{N}_3 = \text{16}$; $\text{NCO} = \text{17}$) utilizando DNA de timo de bezerro (*calf-thymus* – CT-DNA) obtido da sigma Aldrich.

Estes testes foram realizados em tampão 5 mmol L^{-1} tris-HCl, 50 mM NaCl ($\text{pH} = 7,4$) em temperatura ambiente. Foi preparada uma solução estoque de 1 mg.mL^{-1} dissolvendo-se o DNA no tampão sob temperatura de 4 a 8°C durante 48 h. A concentração da solução CT-DNA foi medida pela intensidade da absorbância em 260 nm usando o valor do coeficiente de absorção molar de $6600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. O valor $1,88$ obtido da razão entre as absorbâncias nos comprimentos de onda de 260 e 280 nm (A_{260}/A_{280}) indica que o DNA encontra-se suficientemente livre de contaminação por proteína (CORREIA et al., 2015). As soluções dos compostos foram, primeiramente, preparadas em DMSO e então diluídas com o tampão e própria solução do DNA a fim de obter as concentrações necessárias para a realização do experimento, portanto o volume total de DMSO empregado foi de no máximo $0,02\%$ (v/v).

A titulação espectrofotométrica foi empregada na avaliação da interação dos complexos de Pd(II) com o DNA. $500 \mu\text{L}$ de solução de DNA com concentração $150 \mu\text{mol L}^{-1}$ foi inicialmente adicionada à cubeta, e a esta solução são adicionados a cada 5 min volumes do complexo ($225 \mu\text{mol L}^{-1}$) e de DNA ($300 \mu\text{mol L}^{-1}$) de modo que a razão $[\text{complexo}]/[\text{DNA}]$ estivesse na faixa de $0,02 - 0,5$. A adição solução de DNA com o dobro da concentração inicial é necessária para manter constante a concentração total do DNA.

O branco deste experimento foi feito com a solução de tampão e DMSO em quantidade correspondente à utilizada no experimento.

As mudanças na absorbância foram monitoradas no comprimento de onda de 313 nm e espectros foram obtidos no espectrofotômetro UV-vis da Thermo Scientific, modelo Evolution Array.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Análise elementar C, H e N

Os resultados das microanálises para os compostos estão expostos na Tabela 3.

Tabela 3-Resultados de análise elementar (C/H/N).

Fórmula molecular	%C calc. (obt.)	%H calc. (obt.)	% N calc. (obt.)
$C_{20}H_{28}I_2N_2Pd_2$ (2)	31,5 (31,6)	3,70 (3,84)	3,67 (3,63)
$C_{20}H_{28}N_8Pd_2$ (3)	40,5 (40,8)	4,76 (5,74)	18,9 (17,9)
$C_{22}H_{28}N_4S_2Pd_2$ (4)	42,2 (42,6)	4,51 (4,72)	8,96 (8,81)
$C_{22}H_{28}N_4O_2Pd_2$ (5)	44,5 (43,4)	4,76 (4,59)	9,44 (8,72)
$C_{17}H_{23}ClN_2Pd$ (10)	51,4 (51,1)	5,84 (6,04)	7,05 (6,91)
$C_{17}H_{23}IN_2Pd$ (11)	41,8 (42,7)	4,74 (6,00)	5,73 (5,77)
$C_{17}H_{23}N_5Pd$ (12)	50,6 (50,4)	5,74 (5,90)	17,3 (15,8)
$C_{18}H_{23}N_3OPd$ (13)	53,5 (53,0)	5,74 (5,57)	10,4 (9,36)
$C_{16}H_{21}ClN_2Pd$ (14)	50,1 (49,9)	5,52 (5,43)	7,31 (7,23)
$C_{16}H_{21}IN_2Pd$ (15)	40,5 (40,7)	4,46 (4,60)	5,90 (5,83)
$C_{16}H_{21}N_5Pd$ (16)	49,3 (49,2)	5,43 (5,40)	17,9 (17,9)
$C_{17}H_{21}ClN_3OPd$ (17)	52,4 (52,1)	5,43 (5,50)	10,8 (10,6)

Fonte: Autor.

Os resultados de carbono hidrogênio e nitrogênio obtidos pela microanálise possuem boas concordâncias com os valores calculados, indicando a formação dos produtos esperados para cada síntese.

4.2 Considerações sobre as técnicas espectroscópicas empregadas na determinação estrutural dos compostos.

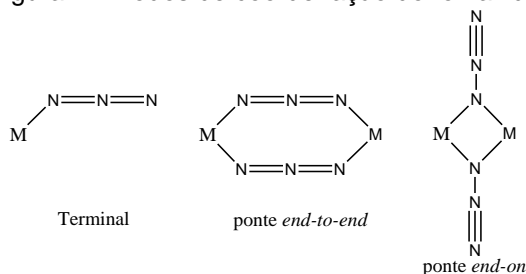
Espectroscopia no IV

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho é de grande importância na elucidação de estruturas de compostos de coordenação por permitir identificar determinados grupos funcionais na molécula. Esta técnica é particularmente interessante para compostos contendo pseudohaletos, como $[Pd(S_{(-)}-C^2, N'-dmpa)(\mu-X)]_2$ ($X = N_3$ **3**, NCS **4**, NCO **5**); $[Pd(C^2, N'-dmba)(\mu-X)]_2$ ($X = N_3$ **8**, NCO **9**); $[Pd(S_{(-)}-C^2, N'-dmpa)(X)(luti)]$ ($X = N_3$ **12**, NCO **13**); $[Pd(C^2, N'-S_{(-)}-dmpa)(X)(luti)]$ ($X = N_3$ **16**, NCO **17**), pois as suas características estruturais

marcantes são refletidas pelos espectros de um modo peculiar (MAURO et al., 2004). Pseudohaletos lineares, representados por ABC, apresentam três bandas principais, $\nu_{as}(ABC)$, $\nu_s(ABC)$ e $\delta(ABC)$ (GOLUB; KÖHLER; SKOPENKO, 1986). A banda de estiramento assimétrico (ν_{as}) ocorre numa região limpa do espectro, entre 2000 e 2270 cm^{-1} , na qual normalmente não há bandas de outros ligantes; devido a isso é utilizada na determinação do modo de coordenação dos pseudohaletos (MAURO et al., 2004).

O íon azida, na azida de sódio (NaN_3), apresenta bandas de $\nu_{as}(\text{N}_3)$, $\nu_s(\text{N}_3)$ e $\delta(\text{N}_3)$ em 2041, 1344 e 645 cm^{-1} , respectivamente (NAKAMOTO, 1997). Nos complexos este íon pode se coordenar de três diferentes formas: terminal, em ponte por um único átomo de nitrogênio (*end-on*) e/ou em ponte por dois átomos de nitrogênio (*end-to-end*), como ilustrado na Figura 24.

Figura 24-Modos de coordenação do íon azida.

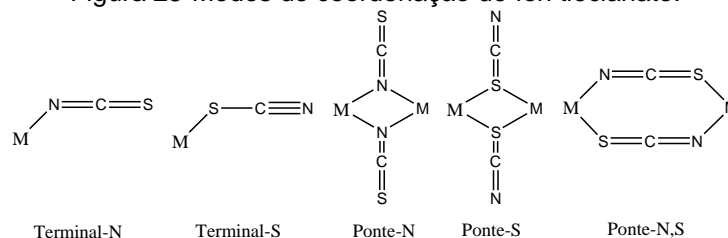


Fonte: Autor

Os espectros de absorção no IV dos complexos contendo azida exibem bandas de $\nu_{as}(\text{N}_3)$, acima de 2000 cm^{-1} , $\nu_s(\text{N}_3)$ e $\delta(\text{N}_3)$ ao redor 1300 e 600 cm^{-1} , respectivamente (GOLUB; KÖHLER; SKOPENKO, 1986). Quando a banda de $\nu_{as}(\text{N}_3)$ está localizada entre 2000-2050 cm^{-1} , a coordenação terminal é atribuída ao ânion. Nakamoto, 1997 exemplifica os intervalos das frequências de $\nu_{as}(\text{N}_3)$ dos grupos azidas coordenados em ponte. Entre 2060-2080 cm^{-1} quando em ponte por um único átomo de nitrogênio (*end-on*) e entre 2080-2100 cm^{-1} quando em ponte por dois átomos de nitrogênio (*end-to-end*).

O íon tiocianato pode se coordenar de modo terminal via átomo de enxofre ou de nitrogênio, ou em ponte: pelo átomo de nitrogênio, pelo átomo de enxofre e por ambos como mostra a Figura 25 (GOLUB; KÖHLER; SKOPENKO, 1986).

Figura 25-Modos de coordenação do íon tiocianato.

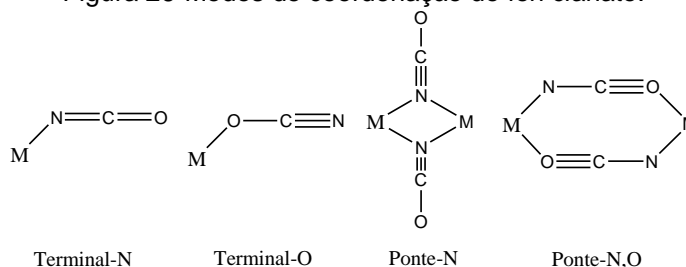


Fonte: Autor.

Os espectros no IV dos tiocianato-complexos exibem bandas de $\nu(\text{CN})$, $\nu(\text{CS})$ e $\delta(\text{NCS})$ (GOLUB; KÖHLER; SKOPENKO, 1986). Naturalmente o modo de coordenação do grupo tiocianato afeta a ordem de ligação dos grupos CN e CS, alterando o posicionamento espectral das bandas de $\nu(\text{CN})$ e $\nu(\text{CS})$ em relação às aquelas do íon livre, que ocorrem em 2053 e 746 cm^{-1} , respectivamente (GOLUB; KÖHLER; SKOPENKO, 1986; NAKAMOTO, 1997; KABEŠOVA; GAŽO, 1980). As frequências $\nu(\text{CN})$ nestes complexos aumentam na ordem: $\text{NCS}^- < \text{M-NCS} < \text{M-SCN} < \text{M-NCS-M}'$. Observa-se que a banda atribuída ao $\nu(\text{CN})$ do tiocianato em ponte desloca-se para números de onda maiores na medida em que a eletronegatividade de M' aumenta (GOLUB; KÖHLER; SKOPENKO, 1986). O íon NCS^- apresenta bandas de $\nu(\text{CN})$, $\nu(\text{CS})$ e $\delta(\text{NCS})$, respectivamente, em: $2100 - 2050 \text{ cm}^{-1}$, $870 - 820 \text{ cm}^{-1}$ e $485 - 475 \text{ cm}^{-1}$, coordenado de modo terminal pelo átomo de N; $2130 - 2085 \text{ cm}^{-1}$, $760 - 700 \text{ cm}^{-1}$ e $470 - 430 \text{ cm}^{-1}$, quando terminal pelo átomo de S; e $2165 - 2065 \text{ cm}^{-1}$, $800 - 750 \text{ cm}^{-1}$ e $470 - 440 \text{ cm}^{-1}$, quando em ponte pelos átomos de N e S (KABEŠOVA; GAŽO, 1980).

O íon cianato, assim como o íon azida e tiocianato, também pode se coordenar de forma terminal e em ponte. Para este íon predomina a coordenação pelo átomo de nitrogênio, embora alguns exemplos de coordenação via átomo de oxigênio estejam descritos na literatura; entre eles está o complexo de $(\text{NBu}_4)_2[\text{ReBr}(\text{OCN})_2(\text{NCO})_3]$ (NBu_4 = cátion tetrabutilamônio) cuja estrutura foi determinada por difração de raios X (MARTÍNEZ-LILLO et al., 2006) e o complexo $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\text{NCO})(\text{tmen})]_2$ (tmen = N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina) que apresenta coordenação terminal pelo átomo de N e em ponte pelo N,O do ânion cianato (MAURO et al., 2004). Os modos de coordenação do íon cianato são ilustrados na Figura 26.

Figura 26-Modos de coordenação do íon cianato.



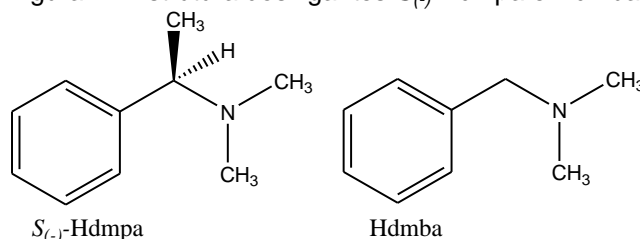
Fonte: Autor.

Os espectros no IV de cianato-complexos apresentam três modos vibracionais fundamentais, $\nu(\text{CN})$ ou $\nu_{\text{as}}(\text{NCO})$, $\nu(\text{CO})$ ou $\nu_{\text{s}}(\text{NCO})$ e $\delta(\text{NCO})$ os quais ocorrem em 2155, 1282-1202 e 630 cm^{-1} , respectivamente, para o cianato iônico (NAKAMOTO, 1997). A banda de $\nu_{\text{as}}(\text{NCO})$ é usada para inferir a coordenação do grupo NCO ao metal (MAURO et al.,1990). A coordenação terminal, via átomo de nitrogênio, leva ao aparecimento de bandas de $\nu_{\text{as}}(\text{NCO})$ na faixa de 2150 - 2200 cm^{-1} . Quando em ponte pelo átomo de nitrogênio a banda situa-se entre 2200 e 2250 cm^{-1} , e em ponte pelos átomos de nitrogênio e oxigênio, de 2250 a 2270 cm^{-1} (MAURO et al., 2004; NAKAMOTO, 1997; MAURO et al.,1990; ZUKERMAN-SCHPECTOR et al., 1991).

Estas bandas foram importantes para a distinção entre os modos de coordenação em ponte ou monodentada destes pseudohaletos nos complexos.

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho também foi importante para a identificação dos ligantes $S_{(-)}$ -*N,N*-dimetil-1-feniletilamina ($S_{(-)}$ -dmpa) e *N,N*-dimetilbenzilamina (dmba). Alguns autores sugerem os modos vibracionais 3049–3197 cm^{-1} ($\nu_{\text{CH}_{\text{anel}}}$), 2923–2979 cm^{-1} ($\nu_{\text{as}}\text{CH}_3$), 2885–2896 cm^{-1} ($\nu_{\text{s}}\text{CH}_3$) como característicos do anel do ciclometalado C^2 ,*N*-dmba (STEVANATO; MAURO; GODOY NETTO, 2009; MORO et al., 2015). Estes modos vibracionais são típicos de compostos aromáticos e de grupos alquilas, que estão presentes nas moléculas dos ligantes Hdmpa e Hdmba ilustrados na Figura 27.

Figura 27-Estrutura dos ligantes $S_{(-)}$ -Hdmpa e Hdmba.



Fonte: Autor

Ademais a presença de um anel aromático substituído é frequentemente identificada por espectroscopia no IV pela presença de bandas de absorção fortes na região de 900 - 650 cm^{-1} atribuídas ao estiramento da ligação C-H fora do plano do anel aromático (δCH), as quais permitem inferir o número de substituintes deste anel e o tipo de substituição (SOCRATES, 1997; LOPES; FASCIO, 2004); bem como as bandas na região de 3100 a 3000 cm^{-1} atribuídas ao estiramento $\nu\text{C-H}_{\text{ar}}$ das ligações C-H. Complementarmente a presença de duas a quatro bandas em aproximadamente 1600, 1580, 1500 e 1450 cm^{-1} , atribuídas ao estiramento carbono-carbono ($\nu\text{C}=\text{C}$) do anel aromático, reforçam a presença do ligante aromático (LOPES; FASCIO, 2004). Estas bandas, portanto, foram utilizadas na identificação dos complexos.

Espectroscopia de RMN

A espectroscopia de RMN é uma ferramenta poderosa que auxiliou o estudo de aspectos estruturais e de dinâmica estrutural em solução.

Informações importantes em espectro de RMN, do ponto de vista da determinação estrutural são os deslocamentos químicos e os acoplamentos escalares. Cada núcleo de uma molécula, ativo no RMN, e que se encontra em ambientes químico e magneticamente diferentes terá sua própria frequência de ressonância determinada pela natureza química e magnética desta vizinhança. Além do mais, a intensidade do sinal de ressonância fornece o número de núcleos responsáveis por cada deslocamento químico. A estrutura de cada multipletto resulta do acoplamento escalar e é determinado pelo arranjo de sistemas de spins vizinhos não equivalentes. Os espectros em duas dimensões (2D), homo ($^1\text{H } ^1\text{H}$), e heteronucleares ($^1\text{H } ^{13}\text{C}$), permitem correlacionar hidrogênios e/ou carbonos que possuam alguma relação escalar ($^nJ_{\text{H,H}}$, $^nJ_{\text{C,H}}$). Com o experimento COSY pode-se estabelecer as correlações entre os hidrogênios que estão acoplados por $^{2-3}J_{\text{H-H}}$ (acoplamentos geminais e vicinais, mensuráveis no espectro 1D) e assim discernir a multiplicidade dos sinais observados no espectro de RMN ^1H . Eventualmente, sinais devidos a $^{4-6}J_{\text{H-H}}$ são também visíveis (acoplamentos a longa distância, raramente mensuráveis no espectro 1D). Os experimentos HSCQ e HMBC pode-se assinalar

carbonos que contém hidrogênios, sendo o primeiro dependente de acoplamentos $^1J_{\text{HC}}$, e o segundo $^{3-4}J_{\text{HC}}$.

Com as informações dos experimentos de RMN foi possível confirmar a formação dos produtos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})]_2$, $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ pela modificação do padrão de acoplamento e deslocamentos químicos gerados pela substituição em orto dos anéis aromáticos nos ligantes $\text{S}_{(-)}\text{-dmpa}$ e dmba , com a formação do anel ortometalado.

Os dados de RMN forneceram, também, subsídios para elucidação estrutural das espécies paladocíclicas monoméricas com o ligante 2,6-lutidina, as quais posteriormente tiveram suas estruturas determinadas pela técnica de difração de raios X em monocristal.

Espectroscopia de DRX

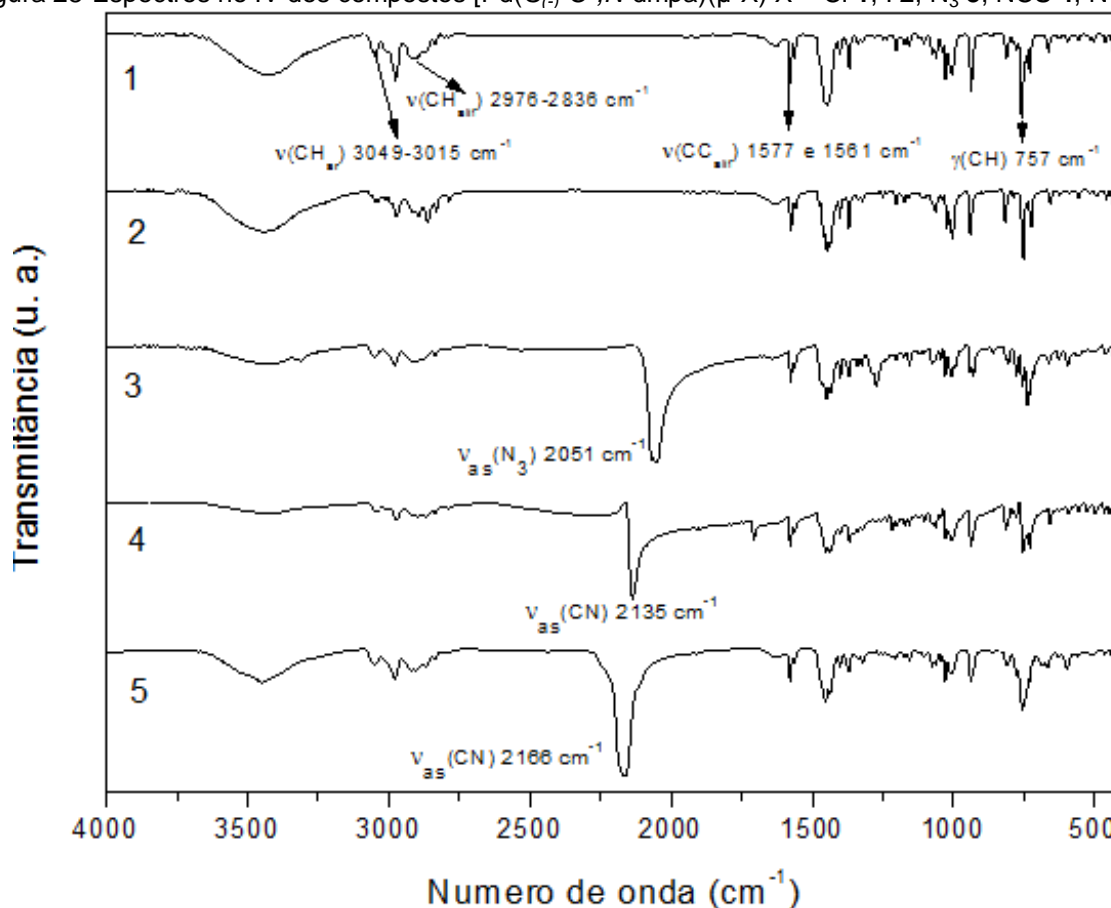
A difração de raios X em monocristal (DRX) é outra técnica de extrema relevância na análise de estruturas, pois fornece todas as características estruturais do composto no estado sólido, tais como as posições dos átomos no espaço, distâncias e ângulos de ligação, geometria ao redor do centro metálico e até mesmo interações fracas, tais como ligações de hidrogênio, que são muito importantes para a estabilização da estrutura no estado sólido.

4.2.1 Discussões espectroscópicas dos compostos 1- 5.

4.2.1.1 Espectroscopia na região do infravermelho.

Nos espectros no IV dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})]_2$ (X = Cl **1**; I **2**; N₃ **3**; NCS **4**; NCO **5**) Figura 28 observam-se bandas típicas do ligante S₍₋₎-dmpa em 3049-3015 cm⁻¹ (νCH_{aromático}), 2976-2836 cm⁻¹ (νCH_{alifático}) e em 1580-1560 cm⁻¹ (νC=C_{aromático}). A presença de uma banda de intensidade média na região de 770 a 735 cm⁻¹ (indicada na Figura 28) indica um padrão de substituição em orto do anel aromático e consequentemente a formação do anel ortometalado nos complexos (SOCRATES, 1997; LOPES; FASCIO, 2004; MORO et al., 2015). Nos espectros dos compostos **3**, **4** e **5** a banda deste modo vibracional se sobrepõe aos modos vibracionais de ν_s(ABC) e δ(ABC) dos pseudohaletos.

Figura 28-Espectros no IV dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})]$ X = Cl **1**, I **2**, N₃ **3**, NCS **4**, NCO **5**.



Fonte: Autor.

Os espectros no IV dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-N}_3)]_2$ (**3**), $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCS})]_2$ (**4**) e $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCO})]_2$ (**5**), apresentam uma banda forte de $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$, $\nu(\text{CN})$ do NCS e $\nu(\text{CN})$ do NCO em 2051, 2135 e 2166 cm^{-1} , respectivamente que sugerem a coordenação em ponte destes grupos e conseqüentemente a formação de espécies diméricas.

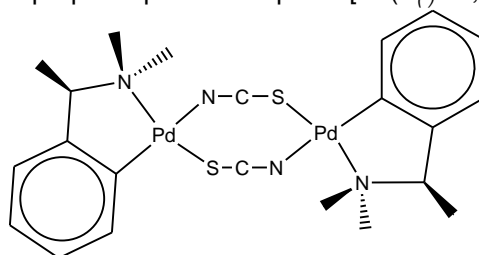
A coordenação em ponte atribuída ao íon azida no composto **3** é do tipo *end-on*. Esta afirmação é respaldada pelos trabalhos de SANTANA et al., 2001 e Almeida et al., 2007 em que os complexos $[\text{Pd}(\text{bzan})(\mu\text{-N}_3)]_2$ e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N}'\text{-dmba})(\mu\text{-N}_3)]_2$ tiveram suas estruturas determinadas por difração de raios-X em monocristal e o modo de coordenação em ponte do tipo *end-on* do íon azida foi identificado. As bandas de absorção no infravermelho atribuídas ao $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$ nestes compostos ocorrem em 2056 e 2059 cm^{-1} , respectivamente.

No complexo **4** a frequência $\nu(\text{CN})$ do SCN em 2135 cm^{-1} indica que a coordenação em ponte deste ânion ocorre pelo átomo de nitrogênio e de enxofre. No composto $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\mu\text{-NCS})]_2$ descrito por de Lucca Neto et al., 1999 o qual teve sua estrutura comprovada por difração de raios X por Mauro et al., 2009, em que se observa a coordenação em ponte do tipo N,S do tiocianato e a banda de $\nu(\text{CN})$ presente em 2138 cm^{-1} . Vários estudos foram realizados com o íon tiocianato a fim de elucidar a influência de outros ligantes em seu modo de coordenação empregando-se técnicas como infravermelho UV-vis e DRX (TURCO; PECILE, 1961, NORBURY, 1971; PEARSON, 1973; RYABOV et al., 1995). Fatores eletrônicos como a presença de átomos de metais maiores e mais polarizáveis (ácido mole) faz com que a coordenação ocorra preferencialmente pelo átomo de enxofre o qual é uma base mole e quando se trata de um metal menor e menos polarizável (ácido duro) a coordenação ocorre pelo átomo de N. Turco e Pecile, 1961 discutiram a importância do orbital π como fator de estabilização da ligação M-S.

Há dois conjuntos de orbitais π antiligantes no íon tiocianato e ambos estão localizados no átomo de enxofre. Os orbitais d vazios do enxofre podem lhes conferir propriedades aceptoras adicionais. A interação dos orbitais d_{π} do metal com estes orbitais vazios resultam na estabilidade adicional da ligação M-S. Tal efeito, também depende da disponibilidade dos elétrons d do metal e suas energias relativas comparadas a dos orbitais π antiligantes do NCS. Contudo a presença de outros ligantes no complexo, por exemplo, ligantes fosfínicos, podem afetar a estabilidade

desta ligação e conseqüentemente, influenciar o modo de coordenação deste ânion. Assim, para o composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCS})]_2$ a ligação Pd-S é esperada. Porém, os orbitais π^* do carbono na ligação $\sigma\text{Pd-C}$ tornam os elétrons d do metal menos disponíveis para a interação com os orbitais π^* do SCN, favorecendo assim a ligação Pd-N trans ao carbono ortometalado; efeito conhecido como *antissimbiose* (TURCO; PECILE, 1961). Portanto em cada unidade do dímero observa-se a coordenação pelo átomo de S (trans a Pd-N do anel ciclometalado) e pelo átomo de N (trans à ligação Pd-C anel ciclometalado), como indicado na Figura 29.

Figura 29-Estrutura proposta para o composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCS})]_2$



Fonte. Autor.

No composto **5**, também atribui-se a coordenação em ponte do ânion cianato pelo átomo de N com base em vários trabalhos. Segundo Nelson; Nelson, 1969 o ânion NCO^- apresenta uma banda forte e larga de ν_{asNCO} em 2200 cm^{-1} a qual é deslocada para frequências menores quando coordenado em ponte. Nos complexos $[\text{Cu}(\text{NCO})_2(\text{diMeen})]_2$ (diMeen = N,N,-dimetiletilenodiamina) (MAURO et al., 1990) $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\text{NCO})(\text{tmen})]_2$ (MAURO et al., 2004) que tiveram suas estruturas determinadas por DRX se verificou os dois tipos de coordenação em ponte do ânion cianato. No primeiro a coordenação deste ânion é em ponte pelo átomo de N com frequência de $\nu(\text{CN})$ em 2170 cm^{-1} e no segundo a coordenação é em ponte pelo N e O com valor de absorção no IV em 2210 cm^{-1} , ou seja, quando a coordenação ocorre somente pelo nitrogênio esta frequência tem valores menores como observado para o complexo **5** (2166 cm^{-1}).

As principais bandas e atribuições dos compostos **1-5** estão expostas na Tabela 4.

Tabela 4-Principais bandas (cm^{-1}) e atribuições para os compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2]$ (X = Cl (1), I (2), N_3 (3), NCS (4) e NCO (5)).

Compostos	$\nu(\text{C-H}_{\text{ar}})$	$\nu(\text{C-H}_{\text{alif}})$	$\nu(\text{C=C})$	$\gamma(\text{CH})$	$\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$	$\nu(\text{CN})$
1	3048-3005(f)	2976-2836(f)	1577; 1568(f)	757 (M)		
2	3064-3010(Mf)	2973-2831(Mf)	1574;1579(f)	752 (M)		
3	3047-3003(Mf)	2977-2835(Mf)	1575;1562(f)		2051(MF)	
4	3047-3005(Mf)	2973-2836(Mf)	1576;1562(f)			2135(MF)
5	3049-3028(f)	2976-2836(Mf)	1577;1562(f)			2166(MF)

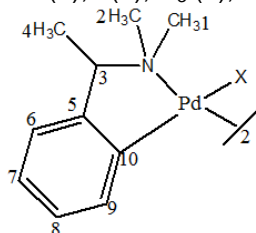
F =forte; f= fraca; Mf =muita fraca; MF =muito forte; M = média.
Fonte: Autor.

Complementarmente a espectroscopia no IV a espectroscopia de RMN de ^1H contribuiu para a elucidação estrutural dos compostos **1-5**.

4.2.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ^1H dos compostos **1-5** foram obtidos em CDCl_3 e estão representados nas Figuras 32 e 33. Os valores dos deslocamentos químicos são atribuídos obedecendo-se o esquema de numeração indicado na Figura 30.

Figura 30-Esquema de numeração para a atribuição dos picos de RMN dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2]$ (X = Cl (1), I (2), N_3 (3), NCS (4) e NCO (5)).



Fonte: Autor.

Hidrogênios H1/H2

No espectro Hdmpa (Figura 31) os hidrogênios das metilas H1/H2 (ligadas ao nitrogênio) apresentam um deslocamento químico em 2,18 ppm na forma de um simpleto, integrando para 6 H. Uma vez que desfrutam de livre rotação da molécula. Quando complexado, essas metilas ficam sujeitas a ambientes magnéticos distintos, dependendo da geometria espacial do complexo. Como a liberdade de rotação é perdida, apresentam agora sinais distintos para cada metila (dois simpletos com 3H cada).

Em complexos diméricos existem duas moléculas de dmpa e, se este dímero for assimétrico (não tiver eixo/plano de simetria), é esperada a presença de dois pares de simpletos H1/H2, correspondentes às quatro metilas. O dímero **1** apresentou o padrão esperado para um dímero assimétrico na região de 2,65-2,95 ppm integrando para 12H.

O dímero **4** apresentou um conjunto de sinais, como se fosse um monômero, ou seja, um dímero simétrico. No espectro do composto **4** (Figura 32) estes sinais aparecem como simpletos, centrados a 2,70 e 2,90 ppm.

Já nos dados dos dímeros **2** e **5** é observado a presença de três pares de sinais das metilas H1/H2 e no dímero **3** vários sinais, em diferentes proporções. Os espectros destes compostos estão expostos na Figura 33.

Sistema de spins CHCH₃

Os sinais denominados como H3 e H4 fazem parte de um sistema de spins isolado do tipo CHCH₃, cujo padrão de acoplamento deve ser um quarteto e um duplete, respectivamente, apresentando a mesma constante de acoplamento. O dímero **4** apresentou um padrão bem definido, com apenas um sistema. No espectro deste composto (Figura 32) observa-se um duplete em 1,60 ppm ($J = 6,6$ Hz) atribuído como H4 o qual está acoplado com o hidrogênio metínico 3, que se desdobra em um quarteto em 3,82 ppm ($J = 6,6$ Hz). Estes sinais, em relação aos do ligante livre, estão mais desblindados. O deslocamento para campo mais baixo evidencia a coordenação com o paládio, uma vez que o efeito indutivo do metal diminui a nuvem eletrônica dos hidrogênios próximos, ou seja, a blindagem dos núcleos em relação ao campo magnético.

O dímero **1** apresentou dois conjuntos de dupletos relativos as metilas H4, na proporção 1:1, e um aparente quintuplete, relativo a sobreposição de dois quartetos do H3. O padrão de acoplamento não pode ser definido corretamente.

No espectro do dímero **2** o padrão de desdobramento encontra-se repetido, entretanto em uma proporção aproximada de 1:3. O dímero **3** apresentou três dupletos em uma proporção de 1:1:1 relativos ao sinal da metila H4, com constante de acoplamento 6,6 Hz. A sobreposição não permitiu definir a multiplicidade dos sinais de H3, bem como sua constante de acoplamento. Entretanto a proporção entre H3 e H4 é de 3:9. O dímero **5** apresentou dupletos e quartetos sobrepostos

relativos a metila H4 e ao hidrogênio metínico H3, com integração de 9:3, respectivamente.

Sistema de spins do anel aromático

Os sinais do anel aromático do ligante Hdmpa apresentam deslocamento químicos próximos, sobrepostos na região entre 7,15 e 7,40 ppm (Figura 31), correspondendo a 5 hidrogênios. Quando complexado, há apenas 4 hidrogênios, deslocados para maior ou menor campo em relação ao ligante livre, evidenciando a formação do anel ortometalado.

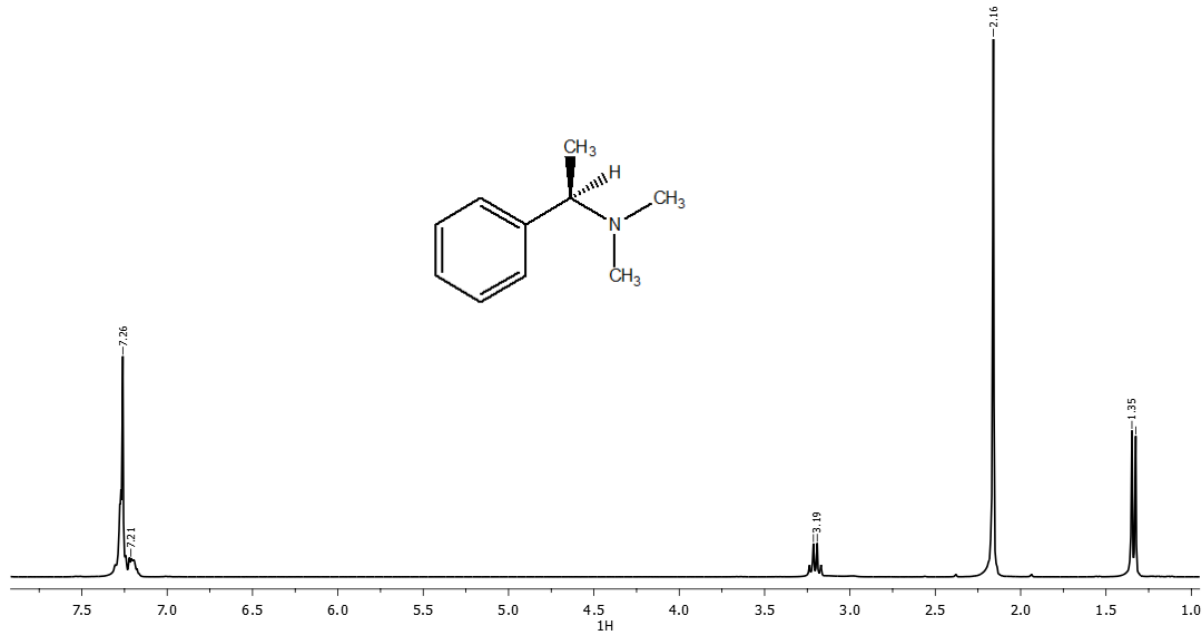
Os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos no composto **4** apresentam dois conjuntos de sinais sobrepostos, um na região de 6,80-6,92 ppm, e outro na região 6,96-7,02, em uma relação de 6:2, respectivamente.

O dímero **1** apresentou um desdobramento bem definido na região aromática, em que foi possível identificar os 4 sinais aromáticos separadamente, integrando para 2:2:2:1:1, compatível com os sinais de dois anéis em que a diferença reside no hidrogênio mais desblindado, provavelmente H9.

O dímero **2** apresentou três dupletos mais desblindados em relação aos demais, na proporção de 3:9, respectivamente. No composto **3** e **5** este padrão foi invertido, integrando 9:3.

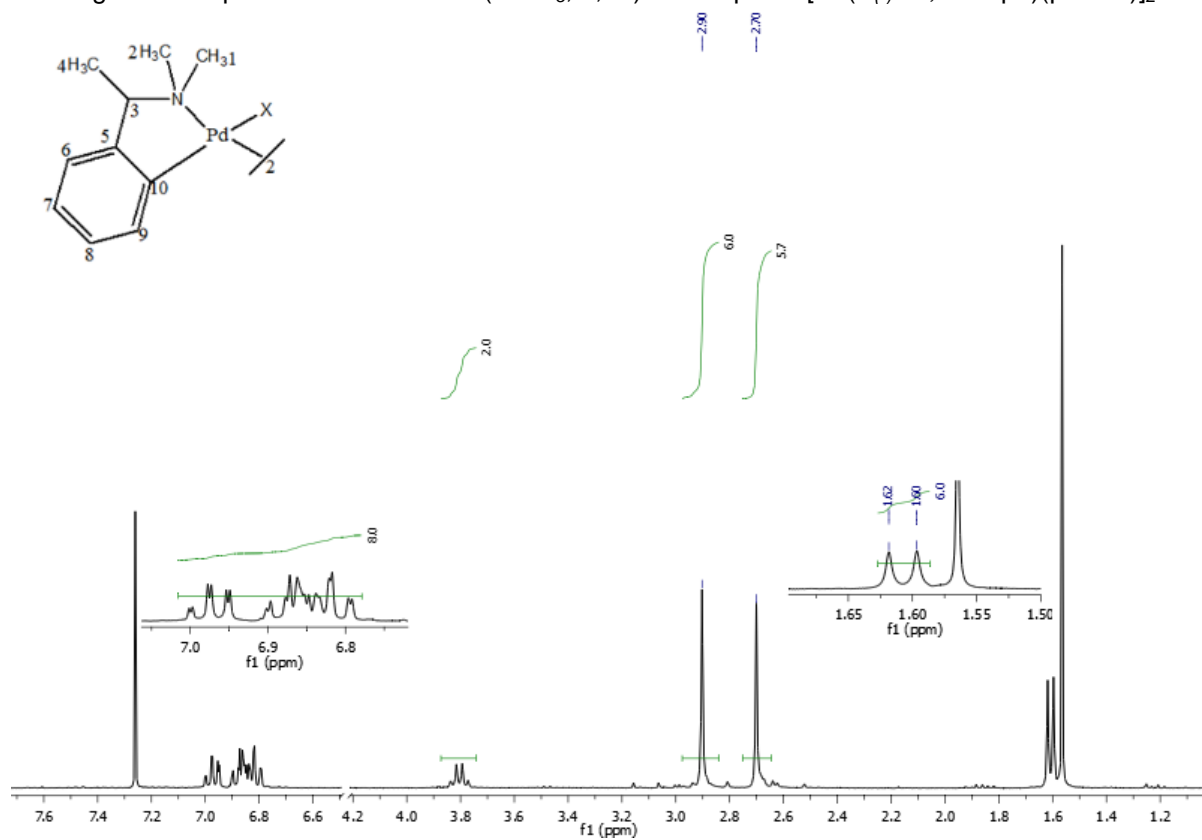
Sugere-se que esta mudança no comportamento de desproteção e/ou proteção dos hidrogênios aromáticos está associada a influência do ligante iônico, e que os sinais de hidrogênios H9 são os que estão mais sujeitos a este efeito devido a sua proximidade ao paládio.

Figura 31-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) do Hdmpa livre.



Fonte: Autor.

Figura 32-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{\text{C}}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCS})_2]$



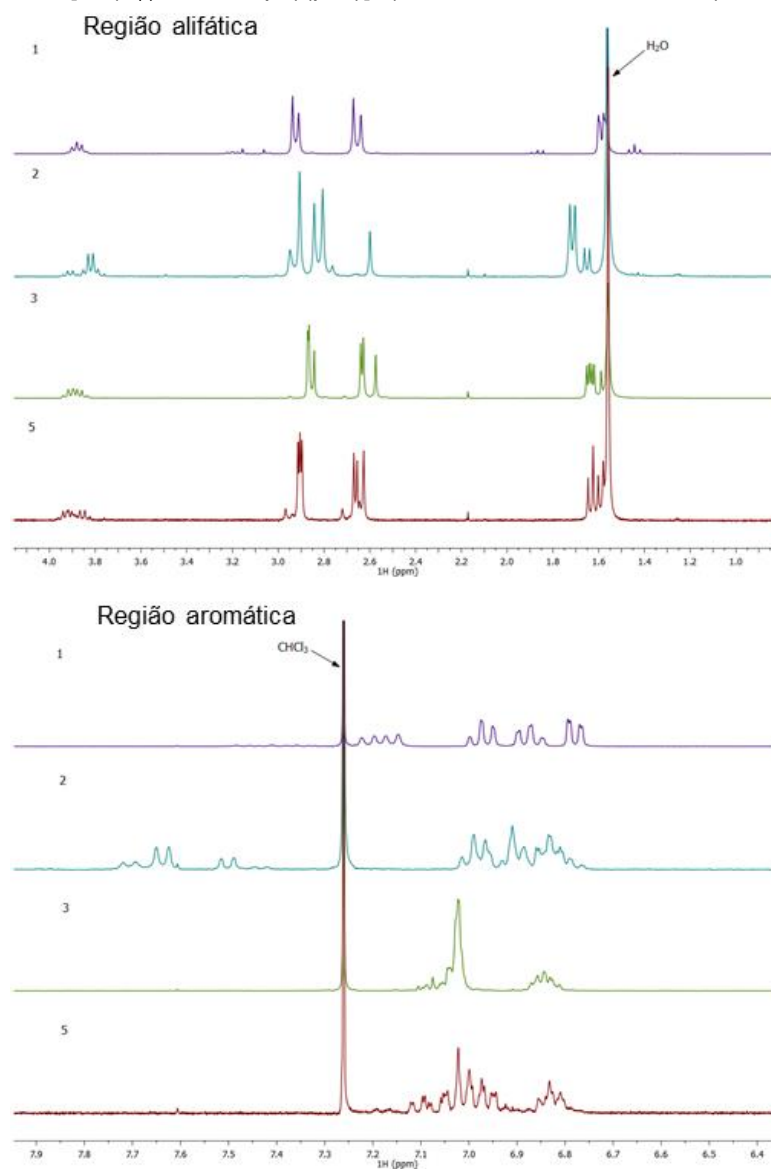
Fonte: Autor.

Os espectros dos compostos **1**, **2**, **3** e **5** estão ilustrados na Figura 33 e os valores correspondentes a cada sinal e suas atribuições estão expostos na Tabela 5.

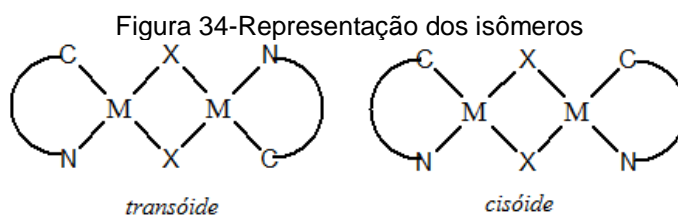
O padrão de repetição de alguns sinais sugere a presença de mais de uma espécie em solução. Acredita-se que isto decorra da formação dos isômeros *cisóide* e *transóide* (Figura 34) devido ao efeito *trans* da ligação Pd-C (discutido na seção 1.7), o que torna a ligação Pd-X mais lábil e facilita a interconversão dos isômeros (RYABOV et al., 1995; GÜL; NELSON, 2000). Supõem-se que o mesmo fenômeno não seja observado para o composto **4** devido ao efeito *antissimbiose*, no qual as ligações em ponte Pd(μ -NCS)₂Pd sejam mais estáveis e, conseqüentemente, menos reativas a formação dos isômeros *cisóide* e *transóide*.

Contudo esta hipótese só será confirmada após a realização de outros experimentos de RMN, tais como RMN 2D e de hidrogênio com variação de temperatura.

Figura 33-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(L)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **1**, I **2**, N_3 **3** e NCO **5**)



Fonte: Autor.



Fonte: Ryabov et al., 1995.

Tabela 5-Dados de RMN de ^1H e atribuições dos complexos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2 \{ \text{X} = \text{Cl} (1), \text{I} (2), \text{N}_3 (3), \text{NCS} (4), \text{NCO} (5) \}]$ em CDCl_3 . Dados δ (^1H) ppm (multiplicidade; constante de acoplamento (Hz); número de hidrogênio).

Atribuições	Ligante Hdmpa	δ ^1H (multiplicidade; J, n° de H na molécula)				
		1	2	3	4	5
H1/H2	2,18 (s, 6H)	2,65 (s; 3H)/2,92 (s; 3H) proporção 1:1	2,64 (s; 3H)/ 2,82 (s; 3H)/ 2,86 (s; 3H)/ 2,92 (s; 3H)/ 2,96 (s) Integral total 18H	2,59 (s; 3H)/2,86 (s; 3H) Proporção 1:1 2,64 (s; 3H)/2,88(s; 3H) Proporção 1:1 2,65 (s; 3H)/2,89 (s; 3H) Proporção 1:1 Integral total 18H	2,70(s, 6H) 2,90(s, 6H) Proporção 1:1 Integral total 12H	2,64/2,67/2,68 (s; 9H) 2,91/2,92/2,93 (s; 9H) Integral total 18H
		2,69 (s; 3H)/2,95 (s; 3H) proporção 1:1 Integral total 12H				
H3	3,22 (q, 6,6 Hz, 1H)	3,89 (qt; 6,6; 2H) Integral total 2H	3,83 (q; 6,4; 1H)/ 3,90 (q; 6,4; 1H) Integral total 3H	3,84-3,96 (m) Integral total 3H	3,82 (q; 6,5; 2H) Integral total 2H	3,82 - 3,99 (m; 3H) Integral total 3H
H4	1,35 (d, 6,6 Hz, 3H)	1,59 (d; 6,7; 3H)/ 1,60 (d; 6,5; 3H) Integral total 6H	1,66 (d; 6,5)/ 1,72 (d; 6,4) Integral total 9H	1,59 (d; 6,7; 3H)/ 1,64 (d; 6,6; 3H)/ 1,66 (d; 6,7; 3H) Padrão 1:1:1 Integral total 9H	1,60 (d; 6,6; 6H) Integral total 6H	1,61 (d; 6,5) 1,62 (d; 6,6) Integral total 9H
H6/ H7/ H8/ H9/	7,15 a 7,40 (m, 5H)	6,79 (dd; 7,3/1,2; 2H) 6,89 (ddd; 7,5/7,5/1,7; 2H) 6,99 (ddd; 7,3/7,3/1,2; 2H) 7,17 (d; 7,7; 1H)/ 7,22 (d; 8,0; 1H) Integral total 8H	6,7-7,0 (m; 9H) 7,52 (d; 7,8; 1H)/ 7,65 (d; 7,8; 1H)/ 7,72 (d; 7,5; 1H) Integral total 12H	6,8 - 6,9 (m; 3H) 7,0 - 7,1 (m; 9H) Integral total 12H	6,80 - 7,91 (m; 6H) 6,99 (dd; 7,3/1,4; 2H) Integral total 8H	6,84 (m; 3H) 6,90 - 7,15 (m; 9H) Integral total 12 H

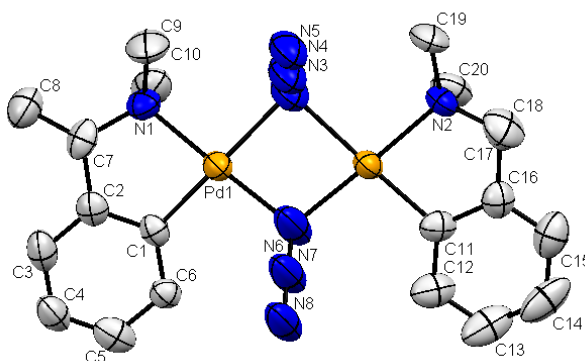
s = simpleto; d = duplete; dd = duplo duplete; ddd = duplo duplo duplete; q = quarteto; qt= quintuplete; m = multiplete.
Fonte: Autor

4.2.1.3 Difração de raios X em monocristal

Os compostos **2** (GÜL; NELSON, 2000), **3**, **4** e **5** tiveram suas estruturas determinadas por difração de raios-X em monocristal os dados obtidos confirmam que estes compostos são dímeros. A representação ORTEP com as estruturas destes compostos estão expostas nas Figuras 35, 36 e 37. Os principais ângulos e distâncias de ligação estão na Tabela 6.

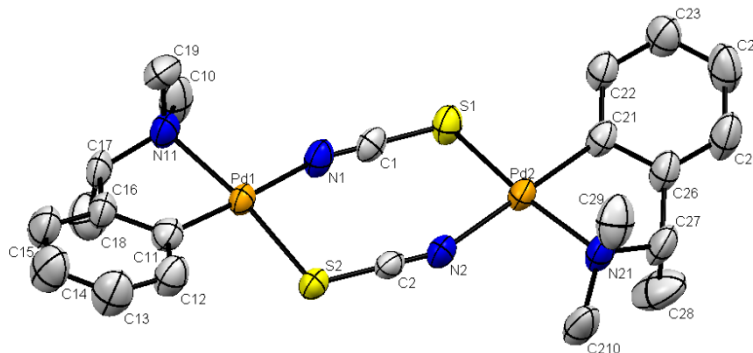
A geometria de coordenação ao redor do átomo de paládio em todos os compostos é quadrática planar distorcida, sendo definida pela coordenação quelante dos átomos de C e N do ligante dmpa, e pela coordenação em ponte via N (*end-on*) da azida (**3**), N,S (*end-to-end*) do tiocianato (**4**) e N (*end-on*) do cianato (**5**), como sugerida pela espectroscopia no IV. Os ângulos de ligação ao redor do átomo de paládio desviam de uma geometria quadrática planar regular (90°) como evidenciado pelos respectivos valores de ângulos de ligações em, **3**: $\text{N2-Pd2-C11} = 81,3(3)^\circ$ e $\text{N3-Pd2-N6} = 81,5(4)^\circ$; em **4**: $\text{C21-Pd2-N21} = 81,93(12)^\circ$ e $\text{S1-Pd2-N2} = 93,3(6)^\circ$; em **5**: $\text{N2-Pd2-C11} = 82,3(2)^\circ$ e $\text{N3-Pd2-N4} = 83,4(2)^\circ$.

Figura 35-Representação ORTEP da estrutura do composto 3 $[\text{Pd}(\text{S}_i\text{C}^2, N\text{-dmpa})(\mu\text{-N}_3)]_2$



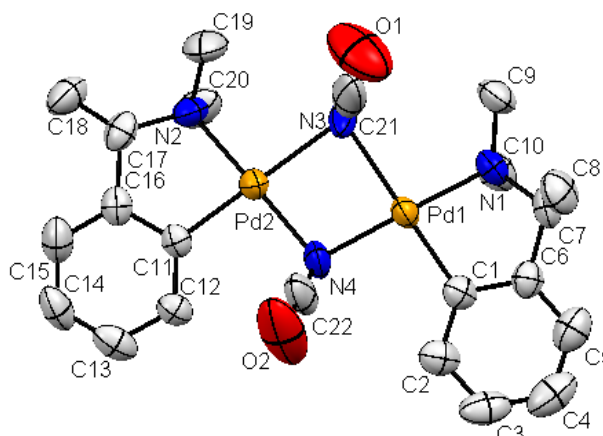
Fonte: Autor.

Figura 36-Representação ORTEP da estrutura do composto 4 $[\text{Pd}(\text{S}_i\text{C}^2, N\text{-dmpa})(\mu\text{-NCS})]_2$



Fonte: Autor.

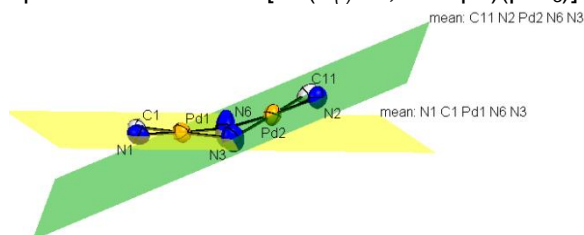
Figura 37-Representação ORTEP da estrutura do composto 5 $[\text{Pd}(\text{S}_i\text{C}^2, N\text{-dmpa})(\mu\text{-NCO})]_2$



Fonte: Autor.

O complexo **3**, Figura 35, cristalizou de uma solução de CHCl_3 como isômero *cisóide*, apresentando uma estrutura com formato de borboleta (Figura 38) cujo ângulo diedro entre os planos N1C1Pd1N3N6 e N2C11Pd2N3N6 é $25,29^\circ$.

Figura 38-Representação do ângulo resultante da distorção entre os planos de coordenação do paládio na estrutura $[\text{Pd}(\text{S}_{\text{C}}-\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-N}_3)]$



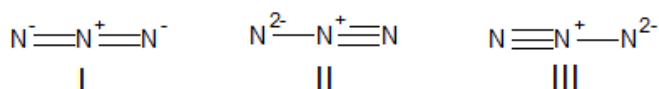
Fonte: Autor.

As distâncias de ligação Pd1-C1 e Pd2-C11 (respectivamente 1,973(7); 1,986(8) Å, respectivamente) do anel ortometalado neste complexo são mais curtas do que a soma dos raios covalentes esperadas para os átomos de Pd e C (2,081 Å) e comparáveis àquelas dos ciclopaladados reportados por Mauro, et al. 2009; Almeida, et al., 2007; Gül; Nelson, 2000.

As distâncias das ligações N do ligante azida ao átomo de paládio são N3-Pd1 = 2,260(8) Å, N6-Pd1 = 2,054(9) Å, N3-Pd2 = 2,276(10) Å e N6-Pd2 = 2,043(8) Å. Observa-se que as ligações N3-Pd1 e N3-Pd2 *trans* à ligação Pd-C_{ortometalado} são 0,200 Å mais longas que a soma dos raios covalentes esperados para os átomos de Pd e N (2,06 Å). Isto ocorre devido ao efeito *trans* da ligação σ carbono-paládio que torna a ligação Pd-N mais lábil, facilitando, também, a interconversão dos isômeros *cisóide* e *transóide* em solução.

Os ângulos e as distâncias de ligação no ligante azida são, respectivamente N3-N4-N5 171,8(12)°, N6-N7-N8 = 176,2(16)°, N3-N4 = 1,189(13) Å, N4-N5 = 1,183(12) Å, N6-N7 = 1,175(11) Å e N7-N8 1,136(12) Å. Estes dados demonstram a linearidade do ânion azida, além de sugerir a importância da estrutura de ressonância I (Figura 39) para a azida N3-N4-N5. Por outro lado na azida indicada como N6-N7-N8 observa-se que as ligações têm valores intermediários entre uma dupla e uma tripla pelas somas dos raios covalentes ($\text{N}=\text{N} = 1,20$ Å e $\text{N}\equiv\text{N} = 1,10$ Å), o que possivelmente ocorre devido ao deslocamento de densidade eletrônica ao se estabelecer ligações de hidrogênio entre o N8 e o H18B.

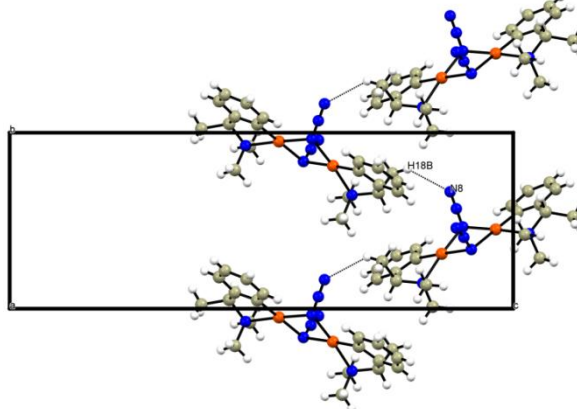
Figura 39-Estruturas de ressonância do íon azida.



Fonte: Adaptado de Golub; Köhler; Skopenko, 1986.

As espécies diméricas são conectadas via interações de hidrogênio do tipo C8-H8...N8 (2,57 Å) (Figura 40), entre o hidrogênio do anel aromático e o nitrogênio da azida, a qual gera uma rede bidimensional paralela ao plano *ab*. Observa-se também interações de hidrogênio intramolecular entre C9-H9...N3 (2,62 Å)

Figura 40-Interações de ligação de hidrogênio no composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-N}_3)]_2$



Fonte: Autor.

O composto **4** (Figura 36) cristaliza com uma molécula de acetona e os grupos tiocianato atuam como ponte entre duas unidades $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmpa})]$ que estão em configuração *transóide*.

O íon tiocianato é essencialmente linear com ângulos N1-C1-S1 e N2-C2-S2 iguais a $179,3(7)^\circ$ e $179,4(3)^\circ$. Contudo, os ligantes NCS não são essencialmente co-lineares com os átomos de Pd, como observado pelos ângulos das ligações Pd1-N1-C1 e Pd2-N2-C2: $162,4(3)^\circ$ e $160,9(3)^\circ$, respectivamente. A distância entre o átomo de Pd2 e o plano de coordenação do átomo de Pd1 é de $0,772 \text{ \AA}$, e o ângulo diedro entre os dois planos de coordenação dos átomos de paládio é $19,89^\circ$.

Os comprimentos das ligações Pd1-C11, Pd-C21, Pd1-N11 e Pd2-N21 são $1,990(3)$, $1,989(3)$, $2,107(3)$ e $2,098(3) \text{ \AA}$, respectivamente, apresentando boas concordâncias com o ciclopaladado $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\mu\text{-NCS})]_2$ (MAURO et al., 2009).

Os comprimentos de ligação Pd1-S2, Pd2-S1, Pd1-N1 e Pd2-N2 são $2,3194(8)$, $2,3259(9)$, $2,110(3)$, e $2,113(3) \text{ \AA}$, respectivamente, mostrando que o efeito *trans* da ligação σ carbono-paládio sobre a ligação Pd-N não é tão pronunciado, uma vez que a soma dos raios covalentes do Pd e do N é de $2,06 \text{ \AA}$. Esta diferença, em relação ao complexo análogo com iodo $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-I})]$ (GÜL; NELSON, 2000), é bastante pronunciada. A ligação Pd-I *trans* à ligação paládio-carbono $2,7418(10)/ 2,7382(12) \text{ \AA}$ sofre, consideravelmente, a influência do efeito *trans*, sendo mais longa que a soma dos raios covalentes do paládio e iodo ($2,64 \text{ \AA}$). Isto, como já citado anteriormente, pode ser explicado em termos do

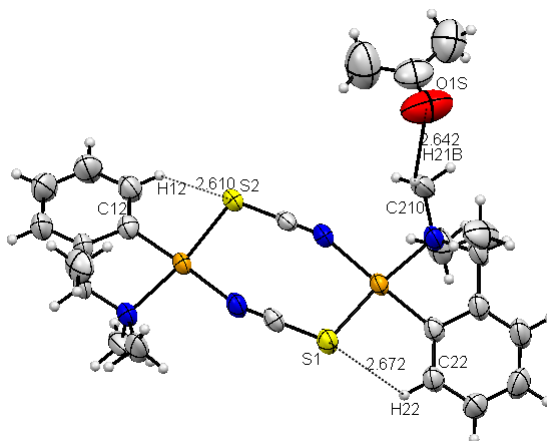
comportamento antissimbiótico do ânion tiocianato. Este ânion possuindo natureza ambidentada, quando em ambiente químico no qual a posição *trans* mútua de dois ligantes moles causará a desestabilização da molécula, se coordenará preferencialmente pelo átomo de N. Por outro lado, os complexos com haleto são mais susceptíveis aos efeitos da labilização de ligantes como fosfinas e/ou aril quelatos que apresentem ligação σ carbono, o que causa significativo aumento da ligação metal-haleto *trans* a eles (RYABOV et al., 1995).

As distâncias de ligação S1-C1, S2-C2, N1-C1 e N2-C2 1,665(4), 1,653(4), 1,146(4) e 1,147(4) Å, respectivamente, do ânion tiocianato indicam um caráter intermediário entre uma ligação dupla carbono e enxofre (1,69 Å) e tripla carbono e nitrogênio (1,15 Å), segundo a soma dos raios covalentes.

Observa-se também interações fracas de hidrogênio entre o composto e o solvato C210-H21B...O1S (2,642 Å) e também intramolecular C12-H12...S2 (2,610 Å) e C22-H22...S1 (2,672 Å). (Figura 41)

Os dados cristalográficos e a justificativas presentes na literatura corroboram com a hipótese que o tipo de coordenação em ponte (*end-to-end*) do NCS seja favorecida por fatores eletrônicos o que torna o isômero *transóide* mais estável e menos reativo, dificultando a interconversão dos isômeros *cis* e *trans* em solução.

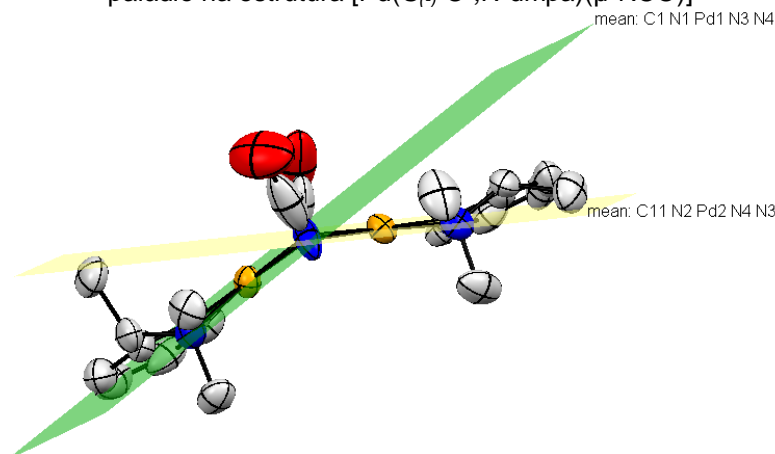
Figura 41-Interações de hidrogênio no complexo $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCS})_2]$



Fonte: Autor.

Os complexo $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCO})_2]$ **5** (Figura 37) assim como o **3**, cristalizou de uma solução de clorofórmio como o isômero *cisóide*. O ângulo diedro entre os planos C1N1Pd1N3N4 e C11N2Pd2N4N3 possui valor de 31,85°, formando, também uma estrutura com formato de borboleta como mostra a (Figura 42)

Figura 42-Representação do ângulo resultante da distorção entre os planos de coordenação do paládio na estrutura [Pd(*S_r*-C²,*N*-dmpa)(μ-NCO)]



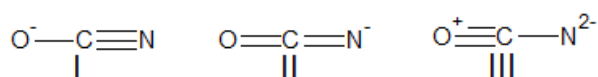
Fonte: Autor.

As distâncias de ligação Pd1-C1, Pd2-C11, Pd1-N1 e Pd2-N2 são 1,972(5), 1,960(5), 2,070(4)/2,067(4) Å, respectivamente, as quais possuem valores comparáveis aos dos ciclopaladados **3** e **4**.

Observa-se comportamento semelhante ao reportado para o complexo **3** nas distâncias de ligação Pd-N do fragmento da ponte Pd(μ-NCO)₂Pd, em que as ligações *trans* à ligação Pd-C são mais longas (Pd1-N3 e Pd2-N3, 2,278(6) e 2,259(6) Å, respectivamente) que a ligações *trans* à ligação Pd-N (Pd1-N4 e Pd2-N4, 2,068(4) e 2,105(5) Å, respectivamente).

O íon cianato coordena-se em ponte apenas pelo átomo de N, sendo este o primeiro exemplo deste tipo de coordenação em ponte do ânion NCO em complexos de paládio. O cianato nesta estrutura apresenta-se próximo a linearidade com ângulos de ligação N3-C21-O1 = 170,2(11)° e N4-C22-O2 = 178,4(9)°. Os comprimentos das ligações N-C and C-O dos grupos cianatos coordenados são N3-C21 = 1,007(15) Å, N4-C22 = 1,105(8) Å e C21-O1 = 1,411(16) Å, C22-O2 = 1,199(9) Å, aproximando-se dos valores observados para outros cianato complexos (GOLUB; KÖHLER; SKOPENKO, 1986). Pode se assumir que há a maior contribuição da forma canônica de ressonância I (Figura 43) para o íon cianato em N3-C21-O1. Já para N4-C22-O2, observa-se caráter intermediário entre ligação tripla para o C-N (1,15 Å) e dupla para o C-O (1,27 Å). Este efeito é similar ao observado no complexo com azida, e possivelmente ocorre devido a formação de ligação de hidrogênio entre O2 e H8B/H18B.

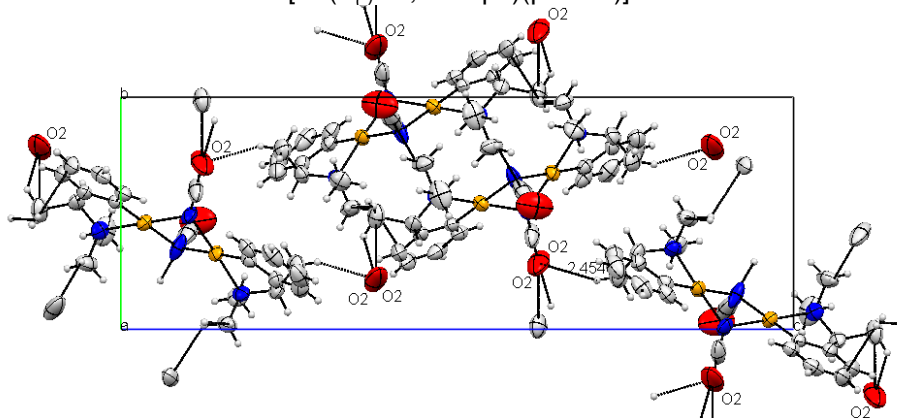
Figura 43-Formas canônicas de ressonância do cianato



Fonte: Adaptado de Golub; Köhler; Skopenko, 1986

Observam-se interações fracas de hidrogênio entre o átomo de oxigênio do cianato, e o hidrogênio das metilas C18 e C8 ($\text{C18-H18B} \cdots \text{O2} = 2.634$ e $\text{C8-H8B} \cdots \text{O2} = 2.454$), formando uma rede bidimensional paralela ao plano *bc* (Figura 44).

Figura 44-Representação das ligações de hidrogênio no complexo $[\text{Pd}(\text{S}_{\text{C}}-\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCO})]$



Fonte: Autor.

Tabela 6-Principais distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{\text{C}}-\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2]$ X = N₃ 3, NCS 4 e NCO 5.

3			4			5					
Pd1-N3	Pd1-S2	Pd1-N3	C1-Pd1-N1	C11-Pd1-N11	C1-Pd1-N1	(2,260(8))	(2,3194(8))	(2,278(6))	(82,5(3))	(81,89(13))	(81,8(2))
Pd1-N6	Pd2-S1	Pd1-N4	C11-Pd2-N2	C21-Pd2-N21	C11-Pd2-N2	(2,054(9))	(2,3259(9))	(2,067(4))	(97,2(3))	(81,93(12))	(82,3(2))
Pd2-N3	Pd1-N1	Pd2-N3	N3-Pd1-N6	N1-Pd1-S2	N3-Pd1-N4	(2,276(10))	(2,110(3))	(2,259(6))	(81,7(3))	(93,63(8))	(83,7(2))
Pd2-N6	Pd2-N2	Pd2-N4	N3-Pd2-N6	N2-Pd2-S1	N3-Pd2-N4	(2,043(8))	(2,113(3))	(2,105(5))	(81,5(4))	(93,27(8))	(83,4(2))
Pd1-N1	Pd1-N11	Pd1-N1	N1-Pd1-N3	N11-Pd1-N1	N1-Pd1-N3	(2,079(7))	(2,107(3))	(2,070(4))	97.2(3)	95,35(11)	97,4(2)
Pd2-N2	Pd2-N21	Pd2-N2	C1-Pd1-N6	C11-Pd1-S2	C1-Pd1-N4	(2,071(6))	(2,098(3))	(2,067(4))	98,6(3)	89,11(10)	97,0(2)
Pd1-C1	Pd1-C11	Pd1-C1	N2-Pd2-N3	N21-Pd2-N2	N2-Pd2-N3	(1,973(9))	(1,990(3))	(1,972(5))	97,2(3)	94,37(10)	97,7(2)
Pd2-C11	Pd2-C21	Pd2-C11	C11-Pd2-N6	C21-Pd2-S1	C11-Pd2-N4	(1,986(8))	(1,989(3))	1,960(5)	99,9(4)	90,75(10)	96,55(19)
N3-N4	N1-C1	C21-N3	Pd2-N6-N7	Pd1-N1-C1	Pd1-N3-C21	(1,189(13))	(1,146(4))	(1,007(15))	129,1(7)	162,4(3)	112,3(8)
N4-N5	C1-S1	C21-O1	Pd1-N3-N4	Pd2-N2-C2	Pd2-N4-C22	(1,183(12))	(1,665(4))	(1,411(16))	115,9(8)	160,9(3)	120,1(5)
N6-N7	N2-C2	C22-N4	N3-N4-N5	N1-C1-S1	N3-C21-O1	(1,175(11))	(1,147(4))	(1,105(8))	(171,8(12))	(178,1(3))	(170,2(11))
N7-N8	C2-S2	C22-O2	N6-N7-N8	N2-C2-S2	N4-C22-O2	(1,136(12))	(1,653(4))	(1,199(9))	(176,2(16))	(179,4(3))	(178,4(9))

Fonte: Autor.

A Tabela 7 sumariza as distâncias e os ângulos de ligações de hidrogênio observadas.

Tabela 7-Distância (Å) e ângulos (°) para as ligações de hidrogênio dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2]$ X = N₃ **3**, NCS **4**, NCO **5**.

Composto	D	H	A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
3	C8	H8-C8	N8	0,96	2,57	3,274 (15)	131
	C9	H9-C9	N3	0,96	2,62	3,158 (14)	116
4	C12	H12-C12	S2	0,93	2,61	3,134(13)	116
	C22	H22-C22	S1	0,93	2,67	3,207(14)	117
	C210	H21B-C210	O1S	0,96	2,64	3,368(14)	133
5	C18 ⁱ	C18—H18B	O2	0,96	2,65	3,263 (13)	122
	C8	C8—H8B	O2	0,96	2,57	3,274 (15)	131

Fonte: Autor.

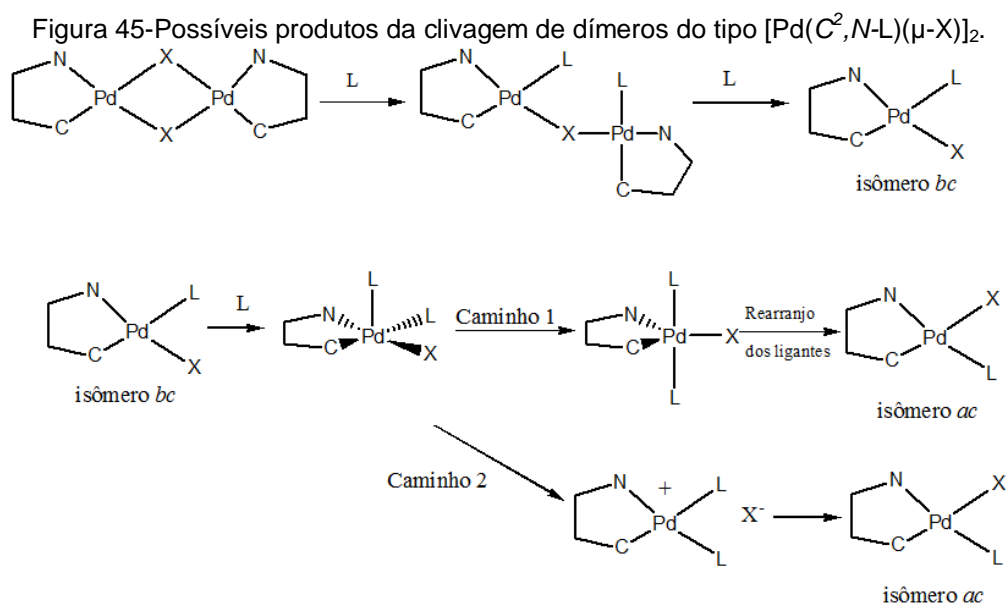
Os complexos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\mu\text{-X})_2]$ (X = Cl **6**, I **7**, N₃ **8** e NCO **9**) possuem um amplo conjunto de dados divulgados nos trabalhos de LUCCA NETO et al. 1999; ALMEIDA et al., 2007; MAURO et al., 2009, os quais contribuíram para a elucidação estrutural destes compostos, tornando-se desnecessário a repetição das mesmas. Portanto, dar-se-á início às discussões estruturais dos monômeros $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl **10**, I **11**, N₃ **12** e NCO **13**) e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl **14**, I **15**, N₃ **16** e NCO **17**).

4.2.2 Discussões espectroscópicas dos compostos 10 – 13.

Segundo Edwards et al., 2005 a reação de clivagem da ponte das espécies diméricas, podem em princípio originar dois produtos isoméricos (Figura 45), um com o ligante unidentado (L) ocupando a posição *trans* ao carbono doador, isômero *bc*, e o outro pela presença do ligante aniônico (X) nesta posição, isômero *ac*. Os complexos isolados das reações de clivagem dos dímeros $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2]$ (X = Cl **10**, I **11**, N₃ **12**, NCO **13**) e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\mu\text{-X})]$ (X = Cl **14**, I **15**, N₃ **16**, NCO **17**) com o ligante 2,6-lutidina (luti), formam preferencialmente o isômero *ac*. Nestas reações, o forte efeito cinético *trans* do ligante carbono-σ induz, primeiramente, a clivagem da ligação *trans* ao substituinte aril. Portanto, o produto (cinético) inicial será o isômero *bc* (Figura 45). Subsequentemente, um rearranjo deste produto cinético poderia ocorrer ou via formação de um intermediário penta coordenado, seguido da reorganização dos ligantes (caminho 1, Figura 45) ou pela formação de um intermediário iônico quadrático planar (caminho 2, Figura 45). A posterior

conversão deste intermediário iônico ao complexo neutro seria, novamente, governada pelo forte efeito cinético *trans* do ligante carbono- σ levando a seletiva clivagem da ligação C-L *trans* ao grupo aril (Edwards et al., 2005). O isômero *ac* também é termodinamicamente favorecido, pela minimização dos efeitos estéricos imposto pelo ligante 2,6-lutidina.

As espécies monoméricas **10** – **17** são mais solúveis que os correspondentes compostos diméricos e, portanto, mais acessíveis aos estudos espectroscópicos.



Fonte: Edwards et al., 2005.

O único dímero que não se pôde clivar com o ligante piridínico foi o $[\text{Pd}(\text{S}(\text{-})\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCS})_2]$. Este composto se mostrou bastante estável o que se atribui, possivelmente, à menor contribuição do *efeito trans*, tornando as ligações *trans* ao ligante carbono- σ menos lábeis. É importante, também, a força da ligação Pd-S, uma vez que o enxofre é uma base de Pearson mais mole que o N do ligante 2,6-lutidina; além da menor tensão do anel metalociclo $\text{Pd}(\text{NCS})_2\text{Pd}$, devido à coordenação em ponte do tipo N,S do NCS^- .

4.2.2.1 Espectroscopia na região do infravermelho

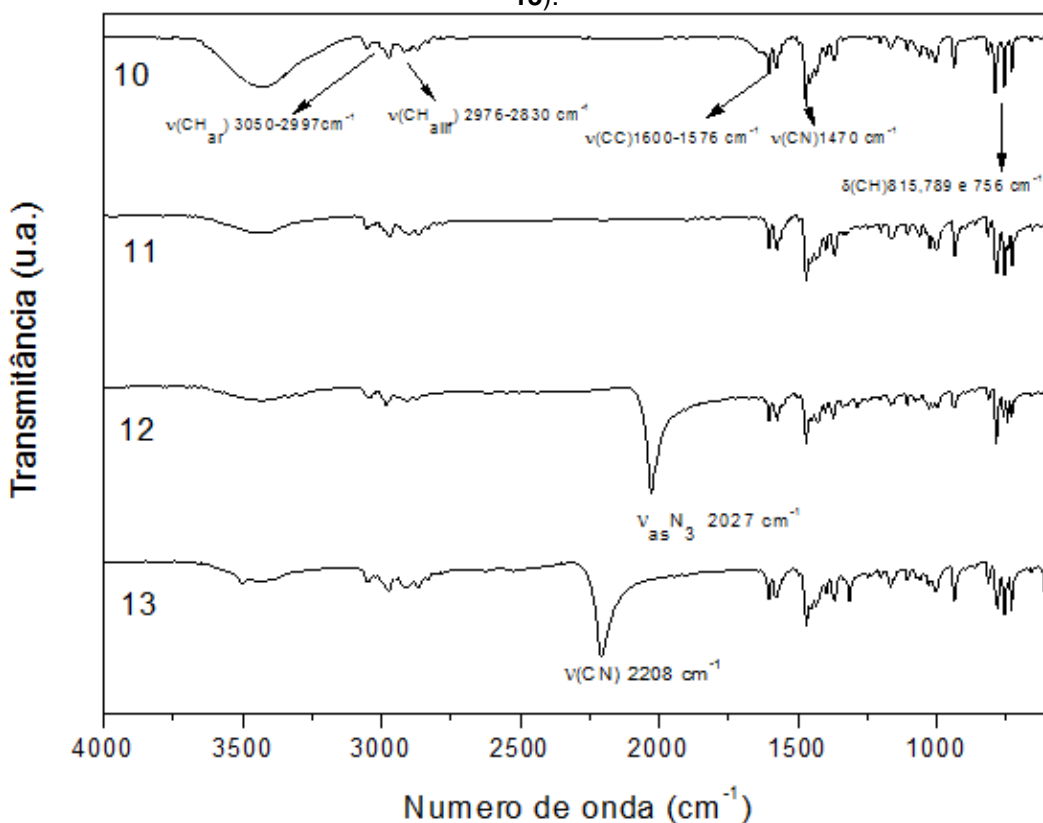
Os espectros no IV dos compostos **10** a **13** são mostrados na Figura 46, neles observam-se bandas características dos ligantes dmpa e 2,6-lutidina em 3050-2997

cm^{-1} ($\nu\text{C-H}_{\text{ar}}$), $2970\text{-}2830\text{ cm}^{-1}$ ($\nu\text{C-H}_{\text{alif}}$) e $1605\text{-}1570\text{ cm}^{-1}$ ($\nu\text{C}=\text{C}$). As bandas em aproximadamente 1470 cm^{-1} são atribuídas ao $\nu(\text{C}=\text{N})$ do ligante 2,6-lutidina.

A presença de duas bandas de média intensidade na região em $810\text{-}750$ e $735\text{-}680\text{ cm}^{-1}$, e em $770\text{-}735\text{ cm}^{-1}$ são atribuídas à $\delta(\text{CH})$ fora do plano e indicam um padrão de anel aromático 1,3 e 1,2-substituído, respectivamente (SOCRATES, 1997; LOPES: FASCIO, 2004). Nos espectros no IV observam-se bandas em 815 , 789 e 756 cm^{-1} ; as duas primeiras sugerem a presença do ligante 2,6-lutidina, e a terceira indica a permanência do anel ortometalado.

As bandas intensas em 2027 e 2208 cm^{-1} , atribuídas aos modos $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$ e $\nu(\text{CN})$ dos pseudohaletos azida e cianato, observadas nos espectros dos complexos 12 e 13, respectivamente, indicam a coordenação terminal desses ânions e consequentemente a formação dos monômeros (MAURO et al., 2004).

Figura 46-Espectros no IV dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{\text{C}}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **10**, **11**, $\text{N}_3 =$ **12** e NCO **13**).



Fonte: Autor.

As principais bandas e atribuições dos espectros no IV para os compostos **10** a **13** são expostas na Tabela 8.

Tabela 8-Principais bandas (cm^{-1}) e atribuições para os compostos $[\text{Pd}(\text{dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ (6); N_3 (7); NCO (8); I (9)).

Compostos	$\nu(\text{C-H}_{\text{ar}})$	$\nu(\text{C-H}_{\text{alif}})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	$\nu(\text{CH})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$	$\nu(\text{CN})$
10	3051-2997(f)	2976-2833(f)	1600 e 1576(f)	815,789,756,729 (M)	1470 (M)		
11	3054-3000(f)	2970-2832(f)	1603 e 1574(f)	815,784,755,727(M)	1469(M)		
12	3051-3012(f)	2984-2841(f)	1604 e 1574(f)		1469(M)	2027(MF)	
13	3053-3014(f)	2973-2833(f)	1604 e 1576(f)		1469(M)		2208(MF)

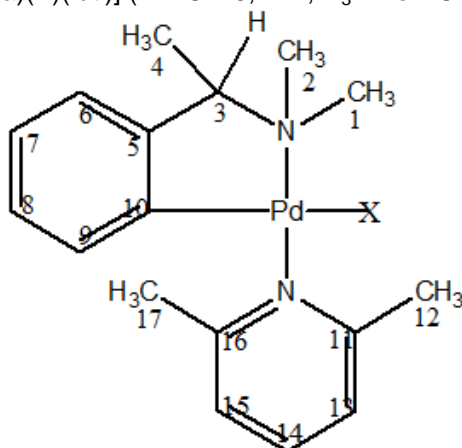
f= fraca; F =forte; Mf =muita fraca; MF =muito forte; M = média.

Fonte: Autor.

4.2.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN dos monômeros **10** a **13** foram obtidos em CDCl_3 e atribuídos conforme o esquema de numeração indicado na Figura 47.

Figura 47-Esquema de numeração para atribuição dos picos de RMN dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(i)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **10**, I **11**, N_3 **12** e NCO **13**)



Fonte: Autor.

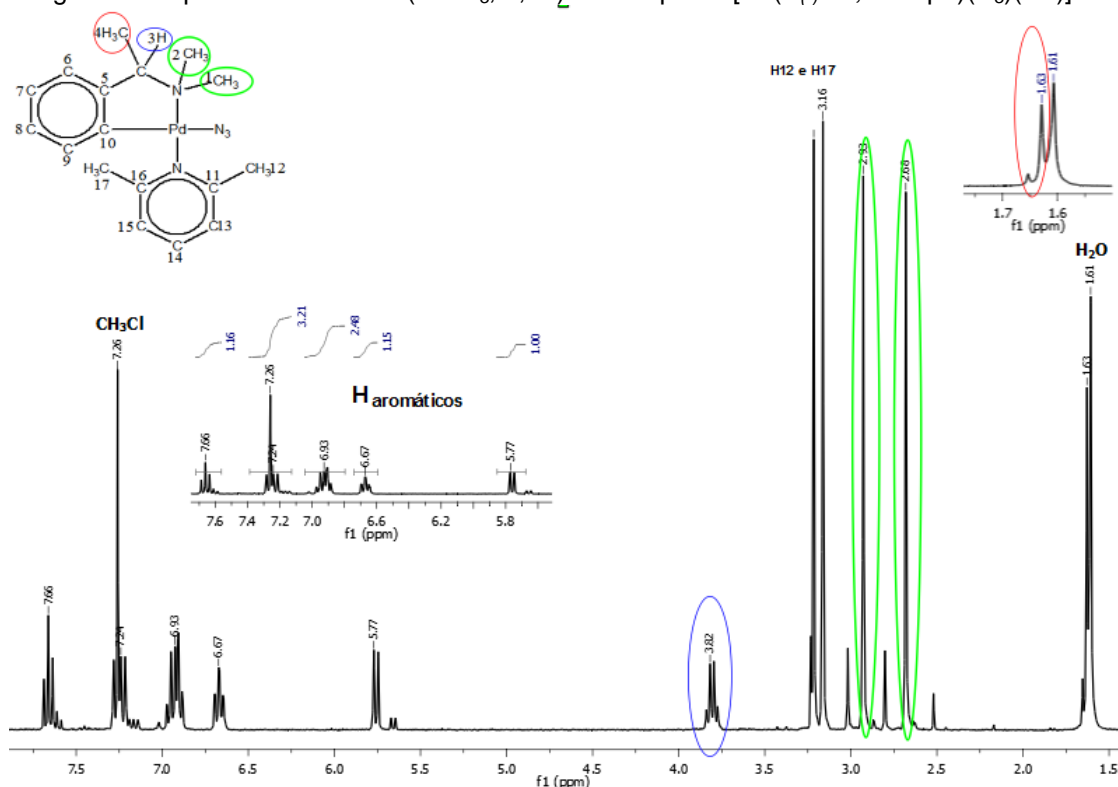
Para a discussão espectroscópica de RMN desta família de compostos foi escolhido como modelo o composto **12**, uma vez que o mesmo teve a sua estrutura determinada por difração de raios X em monocristal, possibilitando uma maior compreensão do comportamento desta espécie em solução.

A confirmação da estrutura do composto **12** foi realizada pela análise dos dados de RMN de ^1H do complexo (Figura 48) em relação aos dos ligantes livres (Figuras 32 e 49), de ^{13}C (Figura 50) e de RMN 2D (Figura 51, 52 e 53).

O espectro de ^1H do composto **12** (Figura 48) apresenta características como: (i) um duplete em 1,63 ppm, atribuído ao hidrogênio indicado como 4 no esquema de numeração (Figura 47); (ii) dois simpletos, em 2,68 e 2,93 ppm, dos hidrogênios 1 e 2; (iii) dois simpletos, em 3,16 e 3,22 ppm, dos hidrogênios 17 e 12 (iv) um quarteto

em 3,82 ppm atribuído a H3; (v) e os deslocamentos químicos entre 5,77 – 7,66 ppm atribuídos aos hidrogênios aromáticos dos ligantes luti e dmpa.

Figura 48-Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 7,0T) do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ 12



Fonte: Autor.

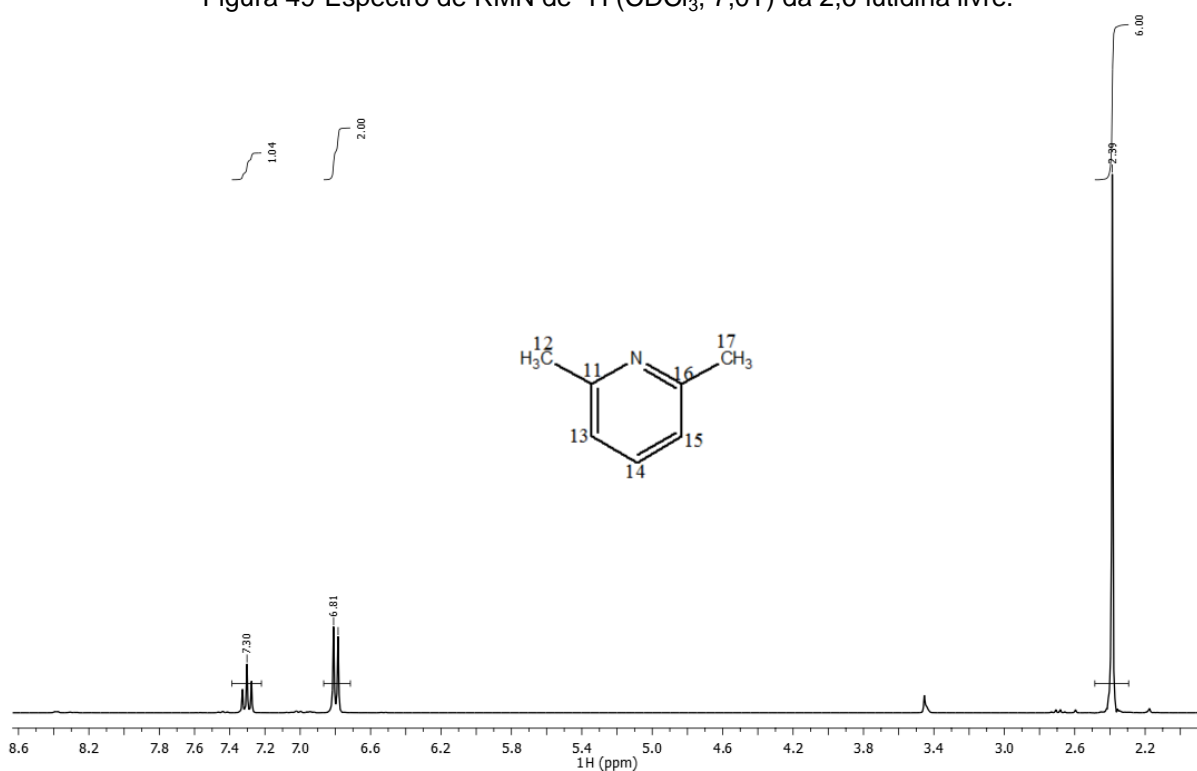
Análise dos sinais de RMN de ^1H referentes ao ligante 2,6- lutidina

Devido ao seu eixo de simetria e a livre rotação da molécula, o espectro de ^1H da 2,6-lutidina apresenta apenas três sinais: um simpleto em 2,39 ppm (6H), referente as metilas ligadas ao anel; um duplete em 6,80 ppm ($J = 7,7$ Hz, 2H) relativo aos dois hidrogênios em meta e um tripleto centrado em 7,30 ppm ($J = 7,7$ Hz, 1H) relativo ao hidrogênio em para (espectro Figura 49).

No espectro de ^1H do complexo é possível observar que os sinais referentes a 2,6-lutidina apresentam frequências e padrão de acoplamento distintos. Os sinais das metilas H12 e H17 são deslocados para uma região mais desblindada, em 3,16 (3H, s) e 3,22 ppm (3H, s). O mesmo efeito é observado nos sinais referente aos hidrogênios H13 e H15, em 7,29 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz) e 7,24 ppm (d, 1H, $J = 7,7$ Hz). O sinal do H14 também se desloca para uma frequência maior, em 7,66 ppm (Figura 48).

O deslocamento para campo mais desprotegido (correspondente ao aumento da frequência) evidencia a coordenação com o paládio, uma vez que o efeito indutivo do metal diminui a nuvem eletrônica dos hidrogênios próximos, ou seja, a blindagem dos núcleos em relação ao campo magnético. A mudança de frequência entre os sinais das metilas pode ser atribuída aos ambientes magnéticos distintos a que estão sujeitas quando complexadas e ao fato de que esta anisotropia magnética não ser promediada devido à restrição da rotação da molécula. A Tabela 9 mostra a comparação dos dados de RMN 1H da 2,6-lutidina livre e complexada.

Figura 49-Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 7,0T) da 2,6-lutidina livre.



Fonte: Autor.

Tabela 9-Dados de RMN de ¹H e atribuições do ligante luti livre e no complexo [Pd(S₍₋₎-C²,N-dmpa)(N₃)(luti)] (**12**) em CDCl₃. Dados δ ¹H ppm (multiplicidade; constante de acoplamento; número de hidrogênios).

Atribuições	δ ¹ H ppm (<i>mult.</i> , <i>J</i> em Hz, n° de H)	δ ¹ H ppm (<i>mult.</i> , <i>J</i> em Hz, n° de H)
	(livre)	(complexada)
H12/H17	2,39 (s, 6H)	3,16 (s, 3H)/ 3,22 (s, 3H).
H13/H15	6,80 (d; 7,7; 2H)	7,29 (d; 7,7; 1H)/ 7,24 (d; 7,7; 1H)
H14	7,30 (t; 7,7; 1H)	7,66 (t, 7,7; 1H);

s = simpleto; d = dupleteo; t = tripleto.

Fonte: Autor.

Análise dos sinais de RMN de ^1H referentes ao ligante dmpa ($S_{(-)}$ - N,N -dimetil-1-feniletalamina)

De forma similar, o espectro de ^1H do ligante Hdmpa (Figura 31) apresenta padrão de deslocamentos químicos de molécula simétrica e livre rotação. Quando monossubstituído, os sinais do seu anel aromático apresentam deslocamentos químicos próximos, sobrepostos na região entre 7,15-7,4 ppm. O hidrogênio diretamente ligado ao carbono alfa aromático apresenta-se como um quarteto, em 3,22 ppm ($J = 6,7$ Hz, 1H), pelo acoplamento com a metila. Os sinais da metila desdobram-se em um duplete 1,35 ppm (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). As metilas ligadas ao nitrogênio da amina possuem o mesmo deslocamento químico, em 2,18 ppm (s, 6H).

No complexo, os sinais relativos aos hidrogênios do ligante apresentam outro padrão (Figura 48). Em relação aos hidrogênios na região dos aromáticos, destaca-se a blindagem de um sinal deslocado para 5,77 ppm, com padrão de acoplamento orto/meta (dd, $J=7,6$; 1,0 Hz, 1H). Considerando o padrão de acoplamento e a posição orto ao sítio de metalação, este sinal é atribuído ao hidrogênio H9. Este hidrogênio está sob o efeito de uma região de blindagem de anisotropia magnética criada pelo anel piridinico da 2,6-lutidina, que se encontra em posição ortogonal adjacente. Isto evidencia que o ligante 2,6-lutidina está *trans* ao N do ligante dmpa.

Pelo padrão de acoplamento orto/orto/meta, o hidrogênio H8 foi atribuído como um duplo duplo duplete em 6,67 ppm ($J=7,6$; 7,6; 1,8 Hz, 1H). Este mesmo padrão de desdobramento é apresentado pelo hidrogênio H7, entretanto a constante em meta não pode ser de 1,8 Hz, uma vez que acopla com H9 com $J=1,0$ Hz. Os sinais atribuídos aos hidrogênios H7 e H6 estão parcialmente sobrepostos na região entre 6,9-7,0 ppm, portanto o deslocamento químico correto não pode ser atribuído somente pelo espectro de ^1H .

O dubleto centrado em 1,63 ppm ($J= 6,5$ Hz, 3H) e o quarteto em 3,82 ppm ($J=6,5$, 1H) são atribuídos aos sinais dos hidrogênios da metila H4 e do hidrogênio metínico H3, respectivamente. Os sinais das metilas H1 e H2 apresentam deslocamentos distintos e em uma região mais desblindada, 2,68 e 2,93 ppm (s, 3H). Esta mudança também indica o efeito da ligação com o paládio e da perda da livre rotação da molécula.

A Tabela 10 mostra a comparação dos dados de RMN ^1H do dmpa livre e complexado.

Tabela 10-Dados de RMN de ^1H (ppm) e atribuições do ligante Hdmpa livre e no complexo $[\text{Pd}(\text{S}(-)\text{-C}_2\text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ (**12**) em CDCl_3 . Dados δ ^1H ppm (multiplicidade; constante de acoplamento; número de hidrogênios).

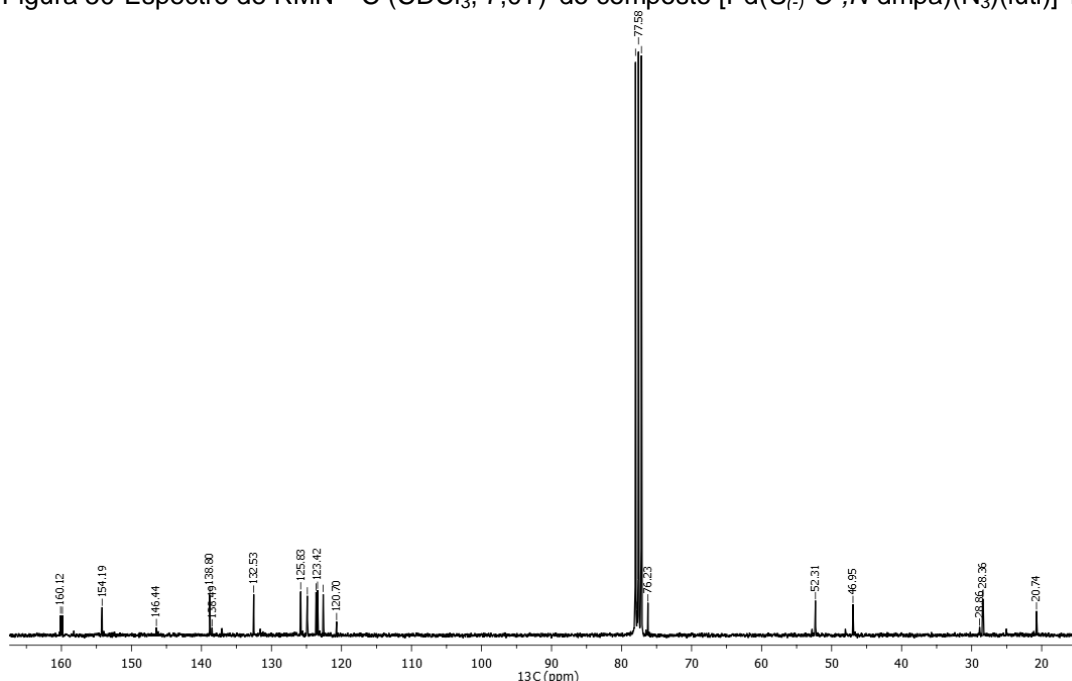
Atribuições	δ ^1H ppm (<i>mult.</i> , <i>J</i> em Hz, n° de H) (livre)	δ ^1H ppm (<i>mult.</i> , <i>J</i> em Hz, n° de H) (complexada)
H1/H2	2,18 (s, 6H)	2,68 (s, 3H)/2,93(s, 3H)
H3	3,22 (q; 6,7 Hz; 1H)	3,82 (q; 6,5; 1H)
H4	1,35 (d; 6,7 Hz; 3H)	1,63 (d; 6,5; 3H)
H6/H7	7,15-7,40	6,90-7,00
H8	7,15-7,40	6,67 (ddd; 7,6/7,6/1,8; 1H)
H9	7,15-7,40	5,77 (dd; 7,6/1; 1H)

s = simpleto; d = duplete; dd = duplo duplete; ddd = duplo duplo duplete; t = tripleto; q = quarteto.
Fonte: Autor.

Análise dos dados de RMN de ^{13}C

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 50) apresenta 17 sinais, número condizente com a estrutura proposta para o complexo **12**. Na região de carbonos aromáticos, de 120 a 160 ppm, são observados 11 carbonos atribuídos aos anéis aromáticos, 3 na região de 40 a 80 ppm, região de carbonos saturados sob o efeito de elementos eletronegativos, atribuído aos carbonos C1, C2 e C3 e quatro na região de carbonos saturados livre de efeitos de eletronegatividade, atribuídos aos carbonos C12, C17 e C4.

Figura 50-Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 7,0T) do composto $[\text{Pd}(\text{S}(-)\text{-C}_2\text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ **12**



Fonte: Autor.

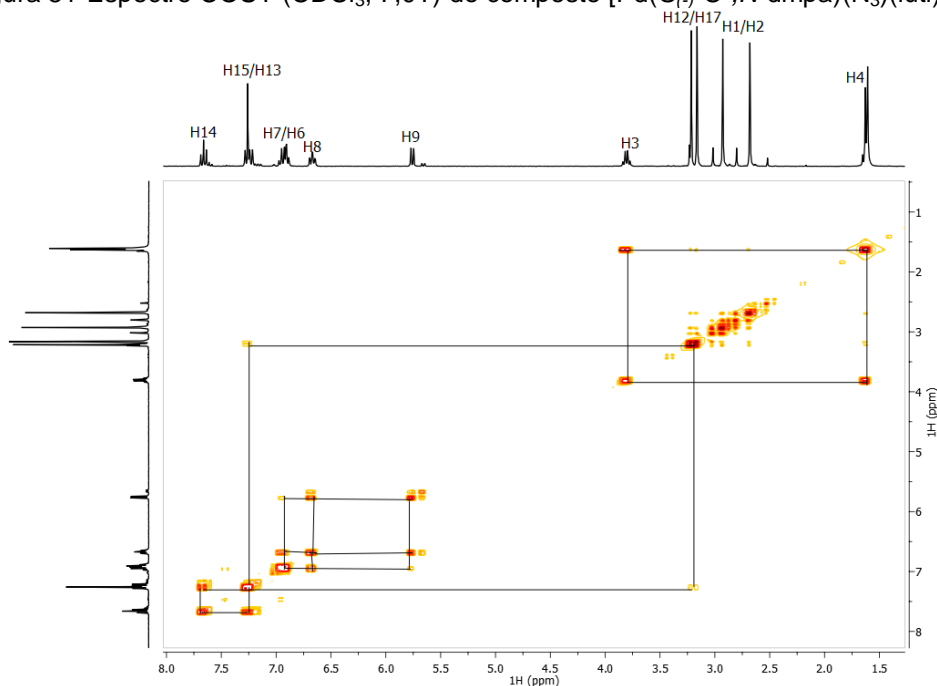
Análise dos dados de RMN de COSY (H-H)

No espectro COSY, Figura 51, observa-se uma correlação mais forte J^{β} do hidrogênio metínico H3 (3,82 ppm) com os hidrogênios da metila H4 (1,63 ppm), indicando que estes pertencem ao ligante dmpa.

Nos deslocamentos atribuídos aos hidrogênios aromáticos, observa-se uma distinção entre dois sistemas. A sobreposição de sinais em 6,9 -7,0 ppm que integra para 2H, juntamente com o duplo duplo duplete em 6,67 ppm e o duplo dupeto em 5,77 ppm, ambos integrando para 1H, correlacionam-se apenas entre eles como destacado no espectro COSY (Figura 51), o que indica que são os hidrogênios do anel ortometalado. O espectro COSY confirma as atribuições feitas no espectro de ^1H 1D. O duplo dupeto em 5,77 ppm atribuído como H9 acopla a J^{β} com o duplo duplo dupeto em 6,67 ppm atribuído como H8. A sobreposição de sinais em 6,9-7,0 é atribuído aos hidrogênios 6 e 7.

Já os sinais em 7,66, 7,29 e 7,24 ppm, integrando para 1 hidrogênio, respectivamente, estão claramente acoplados como indicado no espectro COSY (Figura 51). Uma observação mais cuidadosa do espectro revela que os dupletos em 7,29 e 7,24 ppm estão acoplados por meio de acoplamento alílico (a quatro ligações) com os hidrogênios metílicos H12 e H17, sugerindo que são os hidrogênios H13 e/ou H15 do ligante 2,6-lutidina. Por outro lado, o sinal δ 7,66 é atribuído ao hidrogênio indicado como 14, pois apresenta-se como um triplete acoplado com H13 e H15 a J^{β} com constante de acoplamento de 7,7Hz.

Figura 51-Espectro COSY (CDCl₃, 7,0T) do composto [Pd(S₍₋₎-C²,N-dmpa)(N₃)(luti)] **12**



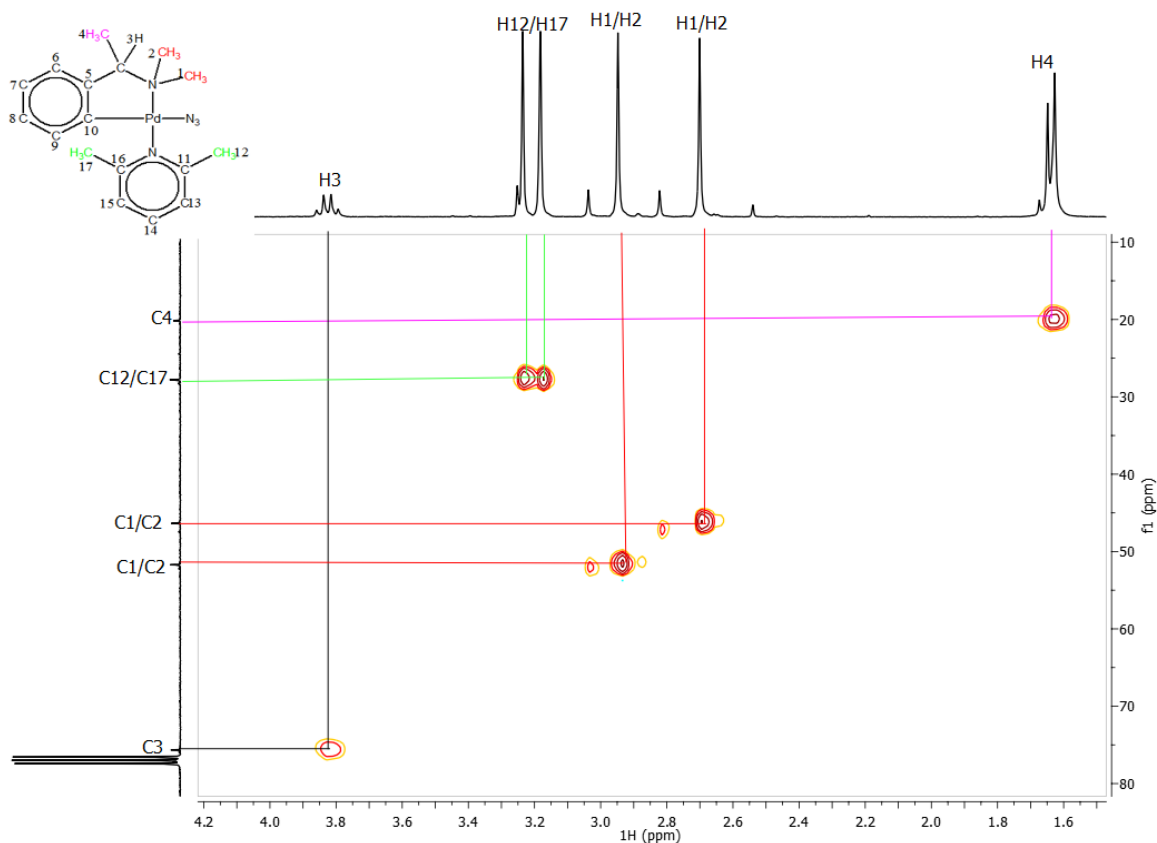
Fonte: Autor.

Análise dos dados de RMN HSQS e HMBC (¹H-¹³C)

A atribuição dos sinais de ¹H e ¹³C do complexo **12** foi confirmada por experimentos bidimensionais, os quais mapeiam as ligações entre ¹H e ¹³C. Desta forma, conhecendo-se o valor de deslocamento químico de um dos núcleos, o valor do outro é identificado pelos sinais de correlação, apresentados na forma de mapas de contorno.

O espectro HSQC o qual mostra as correlações ¹J_{C,H} foi dividido em duas partes, a dos carbonos e hidrogênios alifáticos e a dos aromáticos, Figuras 52 e 53, respectivamente, e com esse experimento pode-se relacionar os carbonos aos respectivos hidrogênios atribuídos no espectro de RMN ¹H.

Figura 52-Espectro de RMN HSQC (CDCl_3 , 7,0T) H e C alifáticos do composto $[\text{Pd}(S_{(-)}\text{-}C^2,N\text{-dmpa})(N_3)(\text{luti})]$ **12**.



Fonte: Autor.

Na região dos carbonos alifáticos foi possível atribuir os sinais em 20,1 e 75,6 ppm como pertencentes aos carbonos C4 e C3, respectivamente. Os sinais de ^1H das metilas do ligante 2,6-lutidina apresentam as seguintes correlações: 2,69 ppm (^1H) com 46,4 ppm (^{13}C) e 2,95 ppm (^1H) com 51,7 ppm (^{13}C). As metilas ligadas diretamente ao nitrogênio do anel ciclotalado mostram as correlações: 3,24 ppm (^1H) com 27,9 ppm (^{13}C) e 3,18 ppm (^1H) com 27,9 ppm (^{13}C).

Os sinais das metilas 1 e 2 e 12 e 17 dos ligantes dmpa e luti, não puderam ser atribuídos separadamente, foi possível apenas correlacionar os sinais do ^1H com seus respectivos sinais de ^{13}C .

Para relacionar os hidrogênios e os carbonos dos sistemas aromáticos foi necessário também o experimento de HMBC, incluído na Figura 53, que permite verificar as correlações $^nJ_{\text{C,H}}$ ($n > 1$). Na região aromática os carbonos C9 em 132 ppm, C8 em 125,3 ppm, e C14 em 138,2 ppm, são claramente identificados pelas suas correlações diretas com os respectivos hidrogênios no espectro HSQC (Figura

53). As correlações relativas aos sinais dos hidrogênios aromáticos H6 e H7 apresentam-se parcialmente sobrepostos, entretanto sua correlação com os sinais de ^{13}C evidenciam que o sinal de ^1H centrado em 6,92 ppm correlaciona-se com o sinal de ^{13}C em 122,0 ppm e o sinal centrado em 6,95 ppm com o sinal em 124,2 ppm.

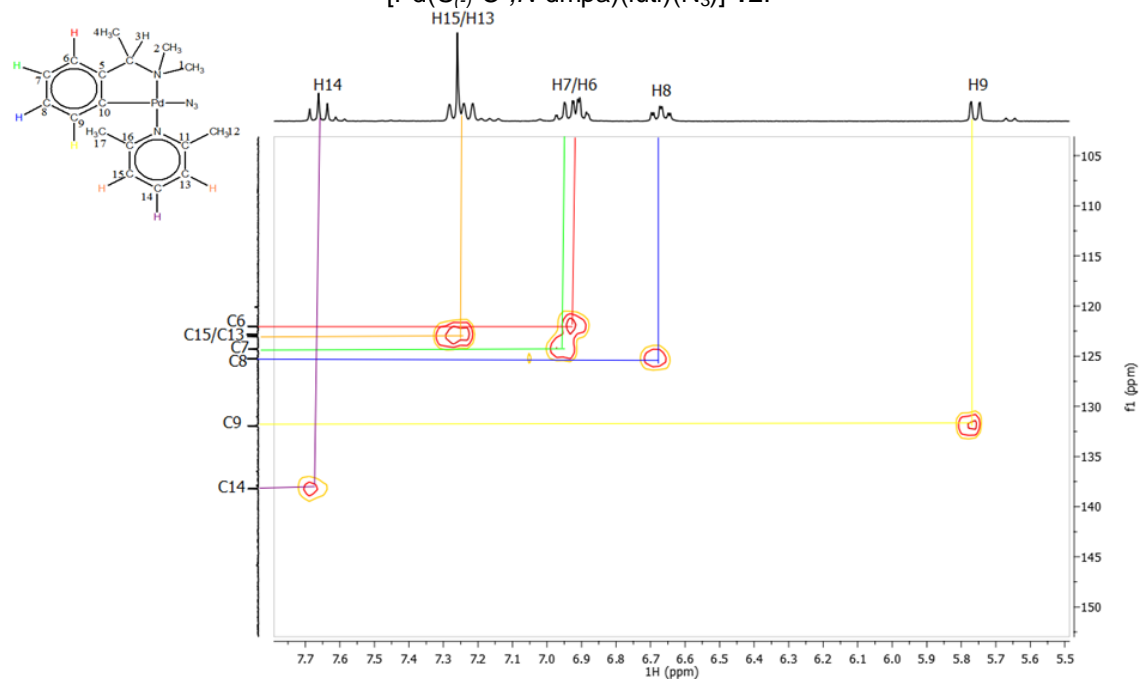
Em relação aos hidrogênios aromáticos do dmpa, pela sua localização no anel, o hidrogênio H9 (5,77 ppm) as correlações possíveis são com C10 e C8 em orto e C7 e C5 em meta. No espectro HMBC (Figura 53), o sinal de ^1H correlaciona-se com um sinal de ^{13}C em 124,2 ppm e outro em 153,6 ppm. Como o valor de C8 é 125,3 ppm, por exclusão, o sinal em 124,2 pode ser atribuído ao C7 (meta) e o valor em 153,6 ppm ao C10 ou C5 (orto ou meta).

O H8, em 6,67 ppm, pode acoplar com C7 e C9 em orto e C10 e C6 em meta. No espectro (Figura 53) o sinal de ^1H correlaciona-se com sinais de ^{13}C em 122,0 e 145,8 ppm. Como estes valores não são dos C7 e C9, por eliminação conclui-se que os sinais pertencem aos carbonos C6 (122,0 ppm) e C10 (145,8 ppm). Da mesma forma, pode-se concluir que o sinal em 153,6 ppm pertence ao C5.

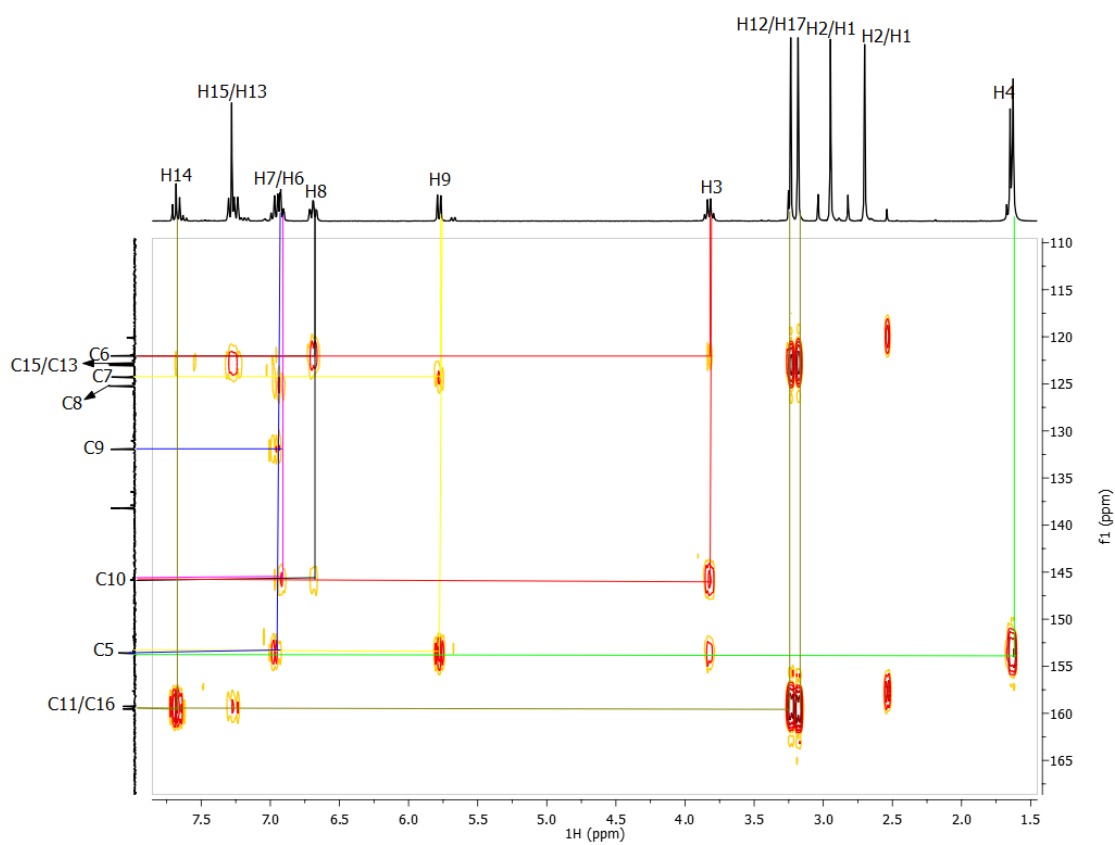
A correlação dos sinais de hidrogênio da metila 4 com o carbono em 153,6 ppm também confirma a atribuição do sinal de C5, além do carbono C3 em 75,6 ppm.

Os hidrogênios e carbonos restantes pertencem ao sistema aromático do ligante 2,6-lutidina. O deslocamento em 7,24 ppm atribuído aos hidrogênios H13 e H15 associam-se aos sinais de ^{13}C em 122,8 e 123,0 ppm. Os sinais de ressonância em 159,3 e 159,5 ppm são atribuídos aos carbonos 16 e 11, pois pelo espectro HMBC (Figura 53) estes sinais correlacionam-se com o H14 via três ligações e H12 e H17 via duas ligações. Porém, não foi possível a distinção dos hidrogênios e carbonos 12, 17, 15 e 13.

Figura 53-Espectro de RMN HSQC (a) e HMBC (b) (CDCl₃, 7,0T) de H e C aromáticos do composto [Pd(S₍₋₎-C²,N-dmpa)(luti)(N₃)] **12**.



(a)

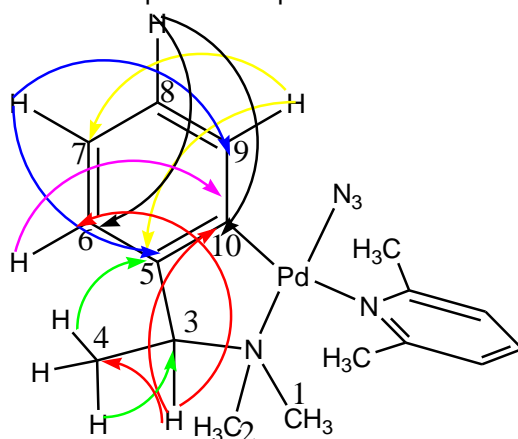


(b)

Fonte: Autor.

A Figura 54 mostra as correlações feitas pelo espectro HMBC, com os hidrogênios do ligante dmpa.

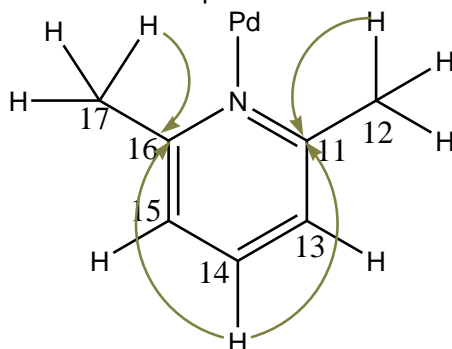
Figura 54-Principais correlações observadas pelo HMBC no sistema aromático do anel ortometalado para o composto 12.



Fonte: Autor.

As principais correlações feitas com o espectro HMBC para o sistema aromático do ligante 2,6-lutidina são indicadas na Figura 55.

Figura 55-Principais correlações observados pelo HMBC no sistema aromático do 2,6-lutidina no composto 12.



Fonte: Autor.

A Tabela 11 apresenta os valores dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H , ^{13}C e HMBC do composto 12.

Tabela 11-Dados de RMN de ^1H , ^{13}C e HMBC (ppm) e atribuições do $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})(\text{N}_3)]$ (**12**) em CDCl_3 . Dados δ ^1H ppm (multiplicidade, integração); constante de acoplamento.

Atribuições	δ ^1H , (mult., J em Hz, nº de H)	δ ^{13}C	(HMBC)
1*	2,68 (s, 3H)	46,4	51,7 (1/2); 75,6 (3)
2*	2,93 (s; 3H)	51,7	46,4(1/2); 75,6 (3)
3	3,82 (q; 1H); 6,5Hz	75,6	145,8(10); 122,02(6); 20,15(4)
4	1,63 (d; 3H); 6,5 Hz	20,1	153,6(5), 75,6(3)
5	-	153,6	-
6	6,92	122,0	145,8 (10); 125,3 (8)
7	6,95	124,2	153,65 (5); 131,95 (9)
8	6,67 (ddd; 7,6/7,6/1,8; 1H)	125,3	122,0 (6); 145,8 (10)
9	5,77 (dd; 7,6/1,0; 1H)	131,9	124,17 (7); 153,65 (5)
10	-	145,8	-
11/16	-	159,3/159,5	-
12***	3,16 (s; 3H)	27,9	159,26/159,53 (11/16); 122,83/123,04 (13/15)
17***	3,22 (s; 3H)	27,8	159,26/159,53 (11/16); 122,83/123,04 (13/15)
13/15	7,29/7,24 (d; 7,7; 2H);	122,8/123,0	27,9/27,8 (12/17); 122,83/123,04(13/15); 138,2 (14)
14	7,66 (t; 7,7; 1H)	138,2	159,26/159,53 (11/16); 122,83/123,04 (13/15)

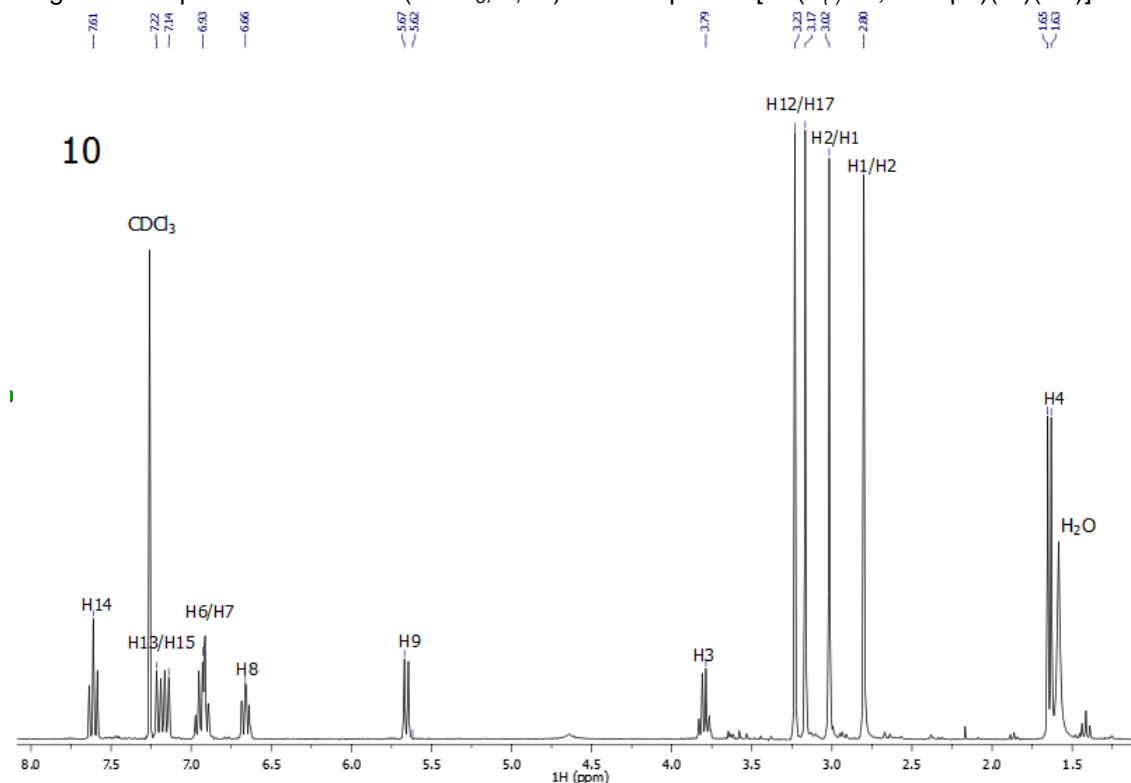
s = simpleto; d = dupletto; dd = duplo dupletto; t = tripleto; ddd = duplo duplo dupletos; q = quarteto.

*, **, *** intercambiáveis entre si.

Fonte: Autor.

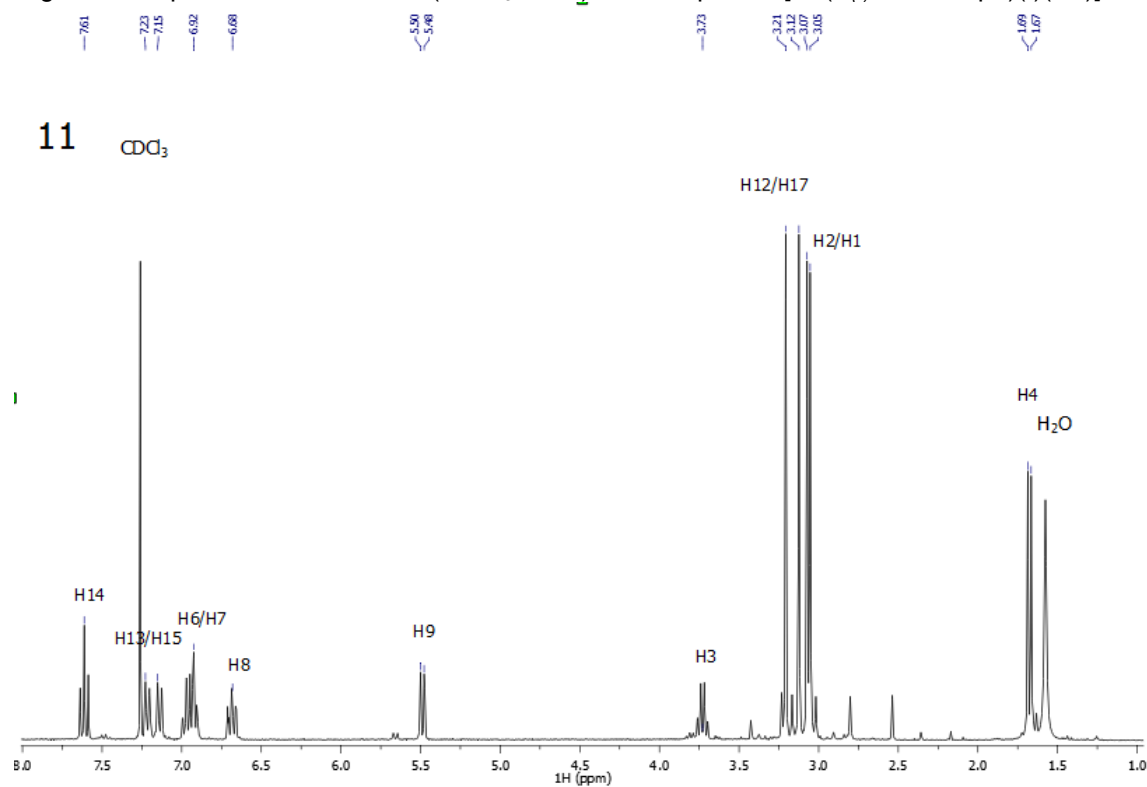
Os espectros de RMN de ^1H dos compostos **10**, **11** e **13**, bem como as suas atribuições estão nas Figuras 56, 57 e 58, respectivamente e mostram padrão de deslocamentos químicos semelhantes ao do composto **12** o que se atribui à similaridade estrutural entre estes complexos.

Figura 56-Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 7,0T) dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{Cl})(\text{luti})]$ **10**



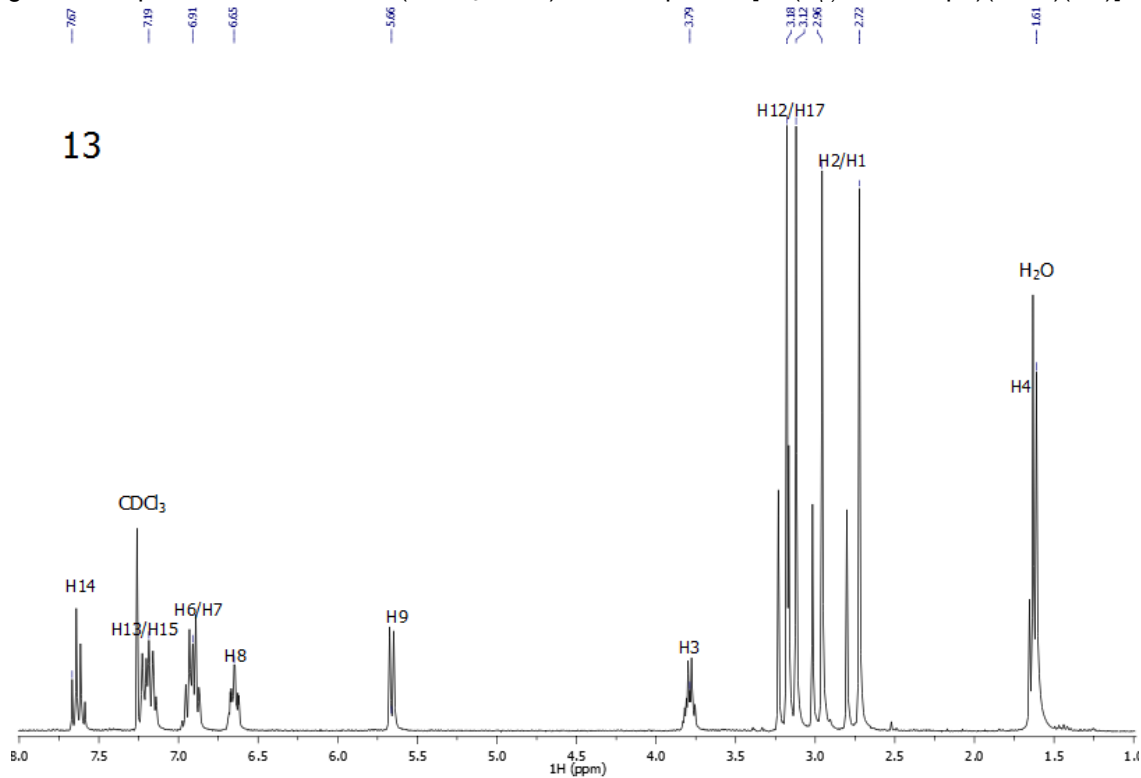
Fonte: Autor.

Figura 57-Espectro de RMNd e ^1H (CDCl_3 , 7,0T) dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{I})(\text{luti})]$ **11**.



Fonte. Autor.

Figura 58-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{NCO})(\text{luti})]$ **13**.



Fonte: Autor.

Os principais deslocamentos químicos e atribuições dos RMNs de ^1H para os compostos **10**, **11** e **13** estão expostos na Tabela 12.

Tabela 12-Dados de RMN de ^1H e atribuições dos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **10**, I **11** e NCO **13**) em CDCl_3 . Dados δ ^1H ppm (multiplicidade; constante de acoplamento Hz; número de hidrogênio).

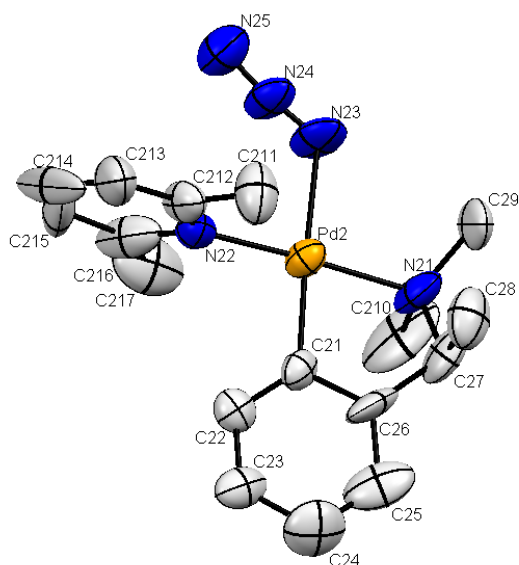
Núcleo de ^1H	δ ^1H (ppm)		
	10	11	13
1/2	2,81(s;3H)/ 3,03(s;3H)	3,07 (s;3H)/ 3,09 (s;3H)	2,74 (s;3H)/ 2,97 (s;3H)
3	3,82(q; 6,6; 1H)	3,75(q; 6,5; 1H)	3,80(q; 6,6; 1H)
4	1,65(d; 6,6; 3H)	1,68(d; 6,5; 3H)	1,67(d;6,5; 3H)
5	-	-	-
6	6,91	6,92	6,89
7	6,95	6,97	6,93
8	6,66 (ddd; 7,4/7,4/1,9; 1H)	6,68 (ddd; 7,5/7,5/1,9; 1H)	6,65 (ddd; 7,6/7,6/1,9; 1H)
9	5,66 (dd; 7,4/1; 1H)	5,49 (dd; 7,5/1;1H)	5,66 (dd; 7,6/1; 1H)
10			-
11/16			-
12/17	3,18(s;3H)/3,25(s;3H)	3,22 (s;3H)/3,34 (s;3H)	3,14(s;3H)/3,19(s;3H)
13/15	7,15 (d; 7,7; 2H); 7,22 (d; 7,7; 2H)	7,19(d; 7,7; 2H); 7,22(d; 7,7; 2H)	7,15(d; 7,7; 2H); 7,23 (d; 7,7; 2H)
14	7,61 (t; 7,7; 1H);	7,61 (t; 7,7; 1H)	7,64 (t; 7,7; 1H)

s = simpleto; d = dupleto; dd = duplo dupleto; ddd = duplo duplo dupleto; t = tripleto; q = quarteto.
Fonte: Autor.

4.2.2.3 Difração de raios X em monocristal

O composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ **12** teve sua estrutura determinada pela técnica de difração de raios X em monocristal. A representação ORTEP da estrutura deste composto está exposta na Figura 59.

Figura 59-Representação ORTEP do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{7,1}\text{-C}^2\text{-N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$.



Fonte: Autor.

O estudo de difração de raios X confirma que o composto **12** é um monômero, assim como sugerido pela espectroscopia vibracional na região do infravermelho e de RMN. A geometria ao redor do átomo de paládio é quadrática planar distorcida, o que se evidencia pelos ângulos de ligação N23-Pd2-N22 e N21-Pd2-C21 de 88,66 e 82,19°, respectivamente. As distâncias de ligação Pd2-C21 e Pd2-N21 do anel ortometalado são 2,003 e 2,076 Å, respectivamente. Observa-se que a distância de ligação Pd-C é pouco maior que a encontrada no dímero de azida (1,973(7); 1,986(8) Å) e no complexo $[\text{Pd}(\text{C}^2\text{-N-dmba})(2,3\text{-lut})(\text{NCO})]$ (2,3-lut = 2,3-lutidina) (1,971(6)Å). Esta diferença pode ser associada a efeitos estéricos imposto pelo ligante 2,6-lutidina.

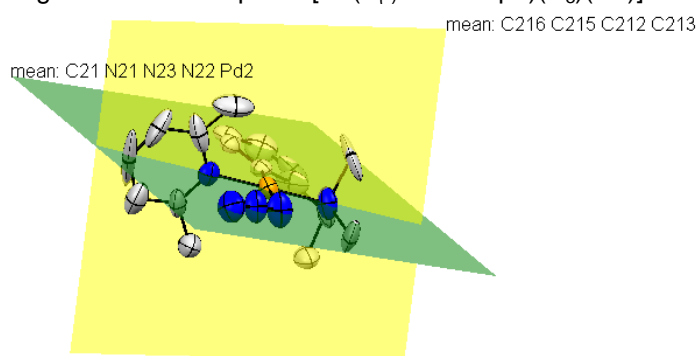
As distâncias de ligação Pd2-N23 e Pd2-N22 são respectivamente, 2,193 e 2,030 Å. A ligação trans Pd-N(azida) sofre o efeito trans da ligação Pd-C, como observado pelo alongamento da mesma em aproximadamente 0,133 Å em relação à soma dos seus raios covalentes (2,06 Å).

O ligante 2,6-lutidina está em posição trans ao N do anel ortometalado e seu anel aromático está orientado perpendicular (87,52°) ao plano de coordenação do paládio C21N21N22N23Pd2, (Figura 60) presumivelmente para minimizar as interações estéricas, como observado no composto trans- $[\text{Pd}(\text{Cl})_2(2,6\text{-luti})_2]$

(LOSIER; MACQUARRIE; ZAWOROTKO, 1996) e como previsto nos experimentos de RMN.

As distâncias de ligação N23-N24 e N24-N25 do ligante azida são 1,070 e 1,142 Å e estas ligações são co-lineares uma vez que o ângulo de ligação N-N-N é 173,04 °. Contudo o ligante azida não é co-linear com o átomo de paládio com ângulo de ligação Pd2-N23-N24 de 120,17°.

Figura 60-Representação do ângulo formado entre o plano de coordenação do paládio e do anel do ligante luti no composto [Pd(*S_C*-C²N-dmpa)(N₃)(luti)].



Fonte: Autor.

São observadas interações fracas de ligação de hidrogênio entre ligante azida e os hidrogênios do anel fenil e da metila do ligante 2,6-lutidina N25•••H114 (2,585 Å) e N25•••H21G (2,506 Å).

Os principais ângulos e distâncias de ligação do composto **12** estão expostos na Tabela 13.

Tabela 13-Principais distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação do composto [Pd(*S_C*-C²N-dmpa)(N₃)(luti)].

Distância de ligação (Å)	Ângulo de ligação (°)
Pd2-C21 (2,003)	N21-Pd2-C21 (82,19)
Pd2-N21 (2,076)	N21-Pd2-N23 (94,77)
Pd2-N23 (2,193)	N22-Pd2-N23 (88,66)
Pd2-N22 (2,030)	C21-Pd2-N22 (94,41)
N23-N24 (1,070)	N23-N24-N25 (173,04)
N24-N25 (1,142)	Pd2-N23-N24 (120,17)

Fonte: Autor.

A Tabela 14 sumariza as distâncias e ângulos de interações de ligação de hidrogênio observadas.

Tabela 14-Distâncias (Å) e ângulos (°) para as ligações de hidrogênio composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$

Composto	D	H	A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
12	C217	H21G-C127	N25	0,96	2,51	3,435	163
	C114	H114-C114	N25	0,93	2,58	3,369	142

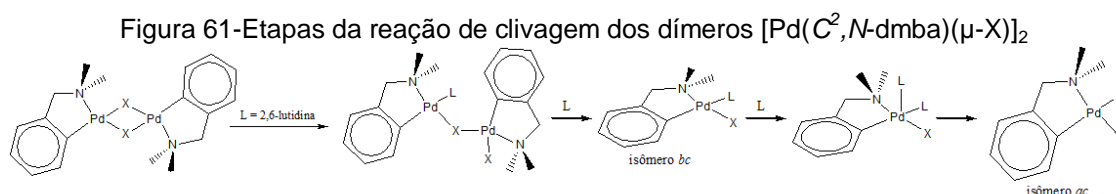
Fonte: Autor.

Embora somente a estrutura do composto **12** tenha sido obtida por difração de raios X em monocristal os resultados espectroscópicos sugerem que estes compostos sejam estruturalmente similares, diferenciando-se entre si apenas pela variação do ligante iônico Cl, I e NCO.

A seguir são apresentadas as discussões espectroscópicas para os compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl **14**, I **15**, N₃ **16** e NCO **17**).

4.2.3 Discussões espectroscópicas dos compostos 14 – 17

Os compostos **14-17** resultam da clivagem dos dímeros $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\mu\text{-X})_2]$ (X = Cl **14**, I **15**, N₃ **16** e NCO **17**) pelo ligante 2,6-lutidina. Assim como observado para os compostos **10-13**, o isômero termodinamicamente favorecido nesta reação é o ac. A Figura 61, ilustra a reação de clivagem do dímero $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\mu\text{-X})_2]$ e os possíveis produtos desta síntese.



Fonte: Autor.

O dímero $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\mu\text{-NCS})_2]$ assim como o $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCS})_2]$ não foi clivado pelo ligante 2,6-lutidina e como discutido anteriormente vários fatores contribuem para a estabilidade deste mesmo dímero, como a força da ligação Pd-S, o efeito antissimbiótico, do ânion NCS^- , proporcionando a ligação em ponte pelos átomos de N e S, e menor tensão do anel metalociclo $\text{Pd}(\text{NCS})_2\text{Pd}$.

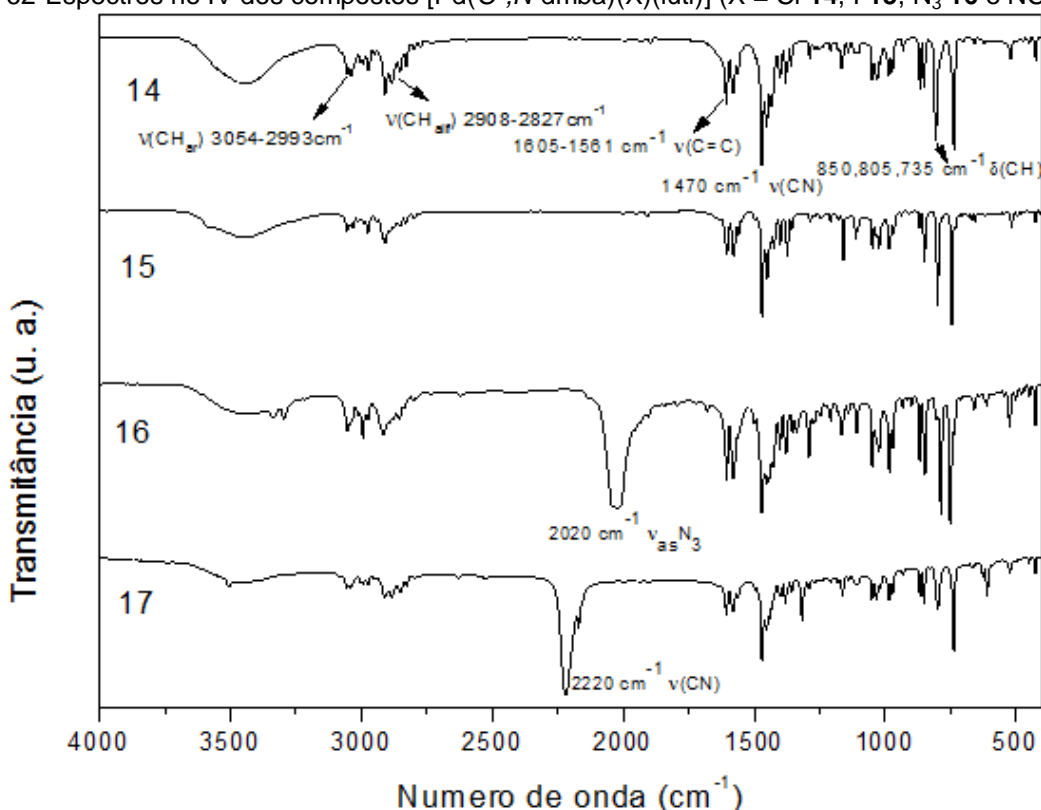
As espécies monoméricas resultantes desta reação são mais solúveis que os respectivos dímeros o que facilitou a análise espectroscópica por RMN ¹H, e a

obtenção de monocristais, os quais tiveram suas estruturas determinadas por difração de raios X em monocristal.

4.2.3.1 Espectroscopia na região do infravermelho

Nos espectros no IV dos compostos **14-17** (Figura 62) observam-se bandas características dos ligantes *dmba* e *luti* em $3050-2993\text{ cm}^{-1}$ ($\nu\text{CH}_{\text{aromático}}$), $2908-2827\text{ cm}^{-1}$ ($\nu\text{CH}_{\text{alifáticos}}$) $1603-1561\text{ cm}^{-1}$ ($\nu\text{C}=\text{C}$) e em 1470 cm^{-1} (νCN). As bandas na região de $850-735\text{ cm}^{-1}$ atribuídas a $\delta(\text{CH})$ fora do plano indicam, assim como observado para os complexos **10-13**, a permanência do anel ortometalado e reforça a presença do ligante 2,6-lutidina. Além destas, observam-se bandas dos pseudohaletos nos complexos **16** e **17** em 2020 e 2220 cm^{-1} atribuídas aos modos $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$ e $\nu(\text{CN})$, respectivamente, as quais indicam a coordenação terminal desses ânions e conseqüentemente a formação dos monômeros.

Figura 62-Espectros no IV dos compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, N\text{-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **14**, I **15**, N_3 **16** e NCO **17**)



Fonte: Autor.

As principais bandas e atribuições para os complexos são mostradas na Tabela 15.

Tabela 15-Principais bandas (cm^{-1}) e atribuições para os compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, N\text{-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **14**, **15**, N_3 **16**, NCO **17**).

Compostos	$\nu(\text{C-H}_{\text{ar}})$	$\nu(\text{C-H}_{\text{alif}})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	$\nu(\text{CH})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$	$\nu(\text{CN})$
14	3054-2993(f)	2908-2827(f)	1605,1578,1561(f)	850,805,735(M)	1470 (M)		
15	3055-3001(f)	2974-2830(f)	1603;1577;1559(f)	849,798,744 (M)	1469(M)		
16	3054-2993(f)	2975-2801(f)	1604 e 1580(f)		1470(M)	2020(MF)	
17	3054-3040(f)	2974-2826(f)	1605 e 1579(f)		1469(M)		2220(MF)

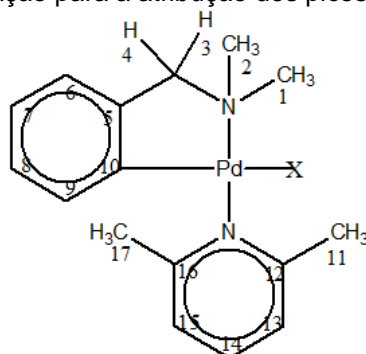
f= fraca; F =forte; Mf =muita fraca; MF =muito forte; M = média.

Fonte: Autor.

4.2.3.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H dos compostos **14** - **17** foram obtidos em CDCl_3 e estão representados nas Figuras 64, 66, 67 e 68 os valores dos deslocamentos químicos são atribuídos obedecendo-se o esquema de numeração indicado na Figura 63.

Figura 63-Esquema de numeração para a atribuição dos picos de RMN dos compostos **14-17**.



Fonte: Autor

Os dados de RMN confirmam a clivagem dos dímeros $[\text{Pd}(\text{C}^2, N\text{-dmbs})(\mu\text{-X})_2]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **6**, **7**, N_3 **8**, NCO **9**) nos respectivos monômeros $[\text{Pd}(\text{C}^2, N\text{-dmbs})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **14**, **15**, N_3 **16** e NCO **17**).

No espectro de ^1H do composto **14** (Figura 64) observam-se sinais referentes aos hidrogênios metílicos em 2,99 ppm (6H) atribuído aos hidrogênios indicados como 1 e 2 no esquema de numeração referentes às metilas ligadas ao nitrogênio do ligante dmbs; e em 3,21 ppm (6H) atribuído aos hidrogênios 11 e 17 das metilas do ligante 2,6-lutidina. Os sinais destas metilas aparecem como com único simpleto, diferentemente dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, N\text{-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$, em que cada metila tem o seu próprio sinal de ressonância. Este fato indica que há um plano de simetria que passa pelo plano de coordenação da molécula, tornando estes núcleos equivalentes

quimicamente e magneticamente. O aumento da frequência destes sinais em relação aos dos ligantes Hdmba (2,20 ppm) (Figura 65) e luti (2,39) (Figura 49) livres, indicam a coordenação ao metal. O simpleto em 4,00 ppm atribuído aos hidrogênios metilênicos (3 e 4) do ligante dmba, também desloca-se para campo baixo em relação ao do ligante livre (3,38 ppm), o que é uma forte evidência da coordenação ao paládio, uma vez que o efeito indutivo do metal diminui a nuvem eletrônica dos hidrogênios próximos, portanto a blindagem dos núcleos em relação ao campo magnético.

Os deslocamentos químicos entre 5,65 – 7,63 ppm são atribuídos aos hidrogênios aromáticos dos ligantes dmba e luti.

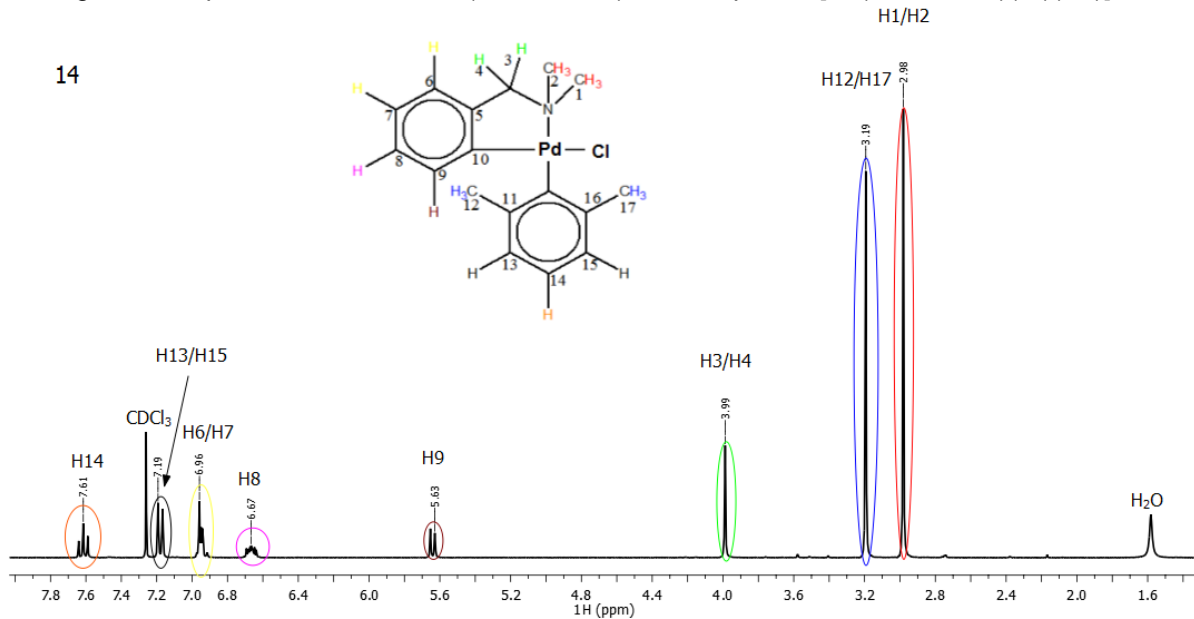
Os sinais do anel aromático do Hdmba livre apresentam deslocamentos químicos próximos, sobrepostos na região entre 7,2 e 7,3 ppm. Quando complexado, no espectro de ^1H do complexo os sinais relativos a estes hidrogênios apresentam grandes diferenças (Figura 64). A comparação entre os dados de RMN ^1H dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$, com os dos complexos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$, permite a atribuição dos hidrogênios aromáticos, uma vez que apresentam o mesmo padrão de deslocamento destes prótons e suas estruturas diferem pela presença de uma metila no carbono 3.

Os sinais de ressonância dos hidrogênios aromáticos podem, portanto, ser distinguidos entre os dos ligantes dmba e luti. Os prótons em 5,65, 6,68 e 6,96 ppm são identificados como sendo pertencentes ao sistema aromático do anel ortometalado. O sinal em 5,65 ppm é atribuído a H9, a sua proximidade com o anel aromático do ligante 2,6-lutidina, coordenado *trans* ao N do ligante dmba, desloca o sinal para campo mais alto. Isto devido ao efeito da anisotropia magnética exercido pelo anel aromático do ligante 2,6-lutidina, que blinda o próton orto ao sítio de metalização (H9). O conjunto de sinais em 6,68 ppm, integrando para um hidrogênio, é atribuído como H8. E a sobreposição de sinais em 6,93 – 7,00 ppm integrando para 2H são atribuídos aos hidrogênios H6 e H7.

Os deslocamentos em 7,19 e 7,63 ppm são associados aos hidrogênios do ligante 2,6-lutidina, uma vez que estão mais desblindados e assumem um padrão de acoplamento típico deste ligante. O duplete em 7,19 ppm ($J = 7,7\text{Hz}$; 2H) é atribuído aos hidrogênios 15 e 13 do esquema de numeração. Este duplete desdobra o sinal

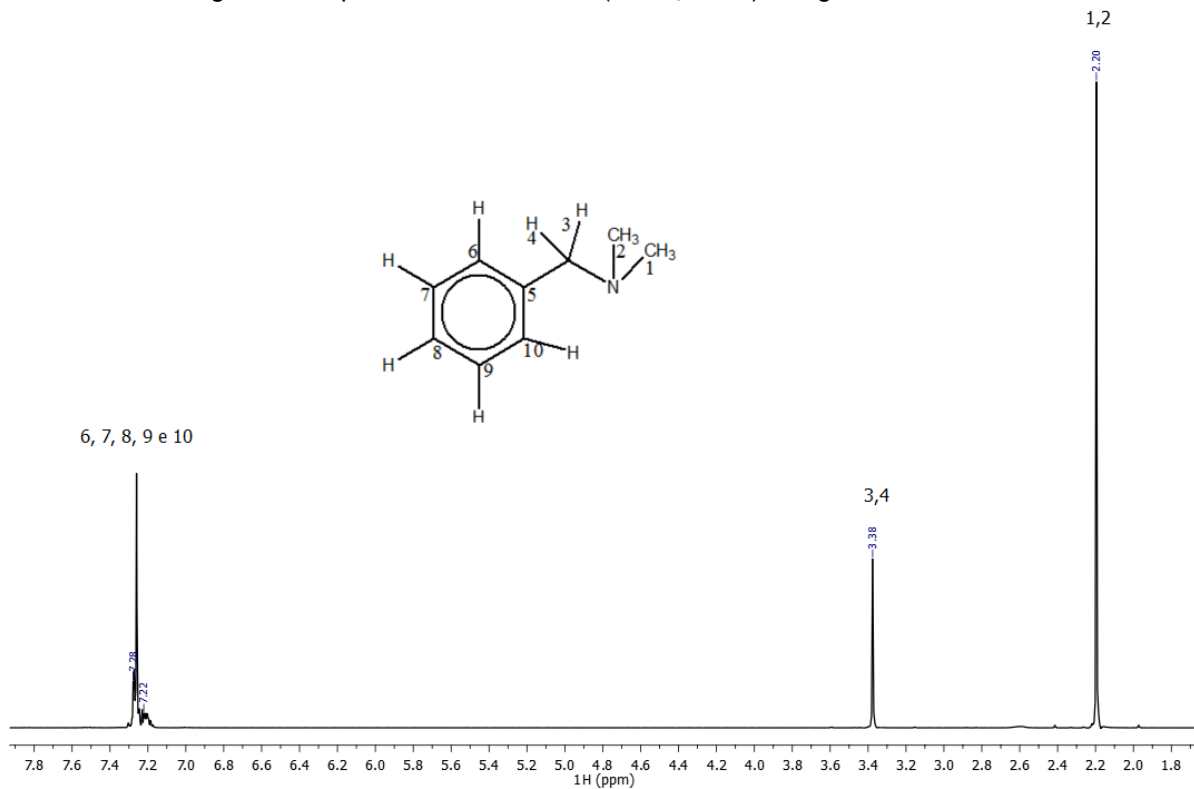
em 7,63 ppm num tripleto com constante de acoplamento de 7,7 Hz, o qual é identificado como hidrogênio 14.

Figura 64-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) dos compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{Cl})(\text{luti})]$ **14**.



Fonte: Autor.

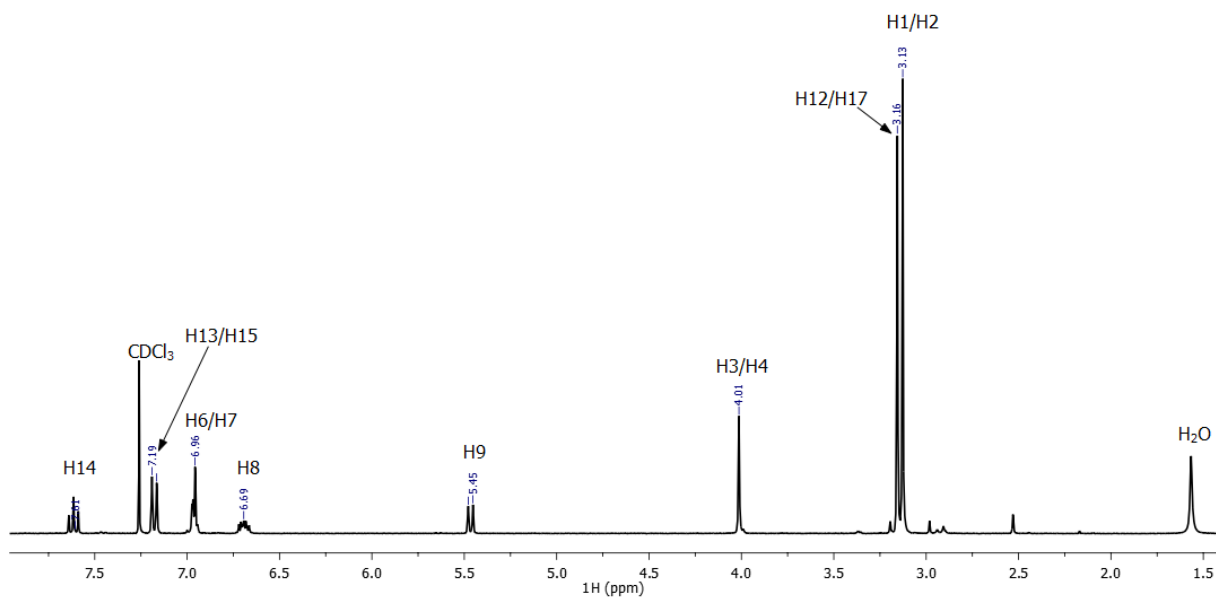
Figura 65-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) do ligante dmba livre.



Fonte: Autor.

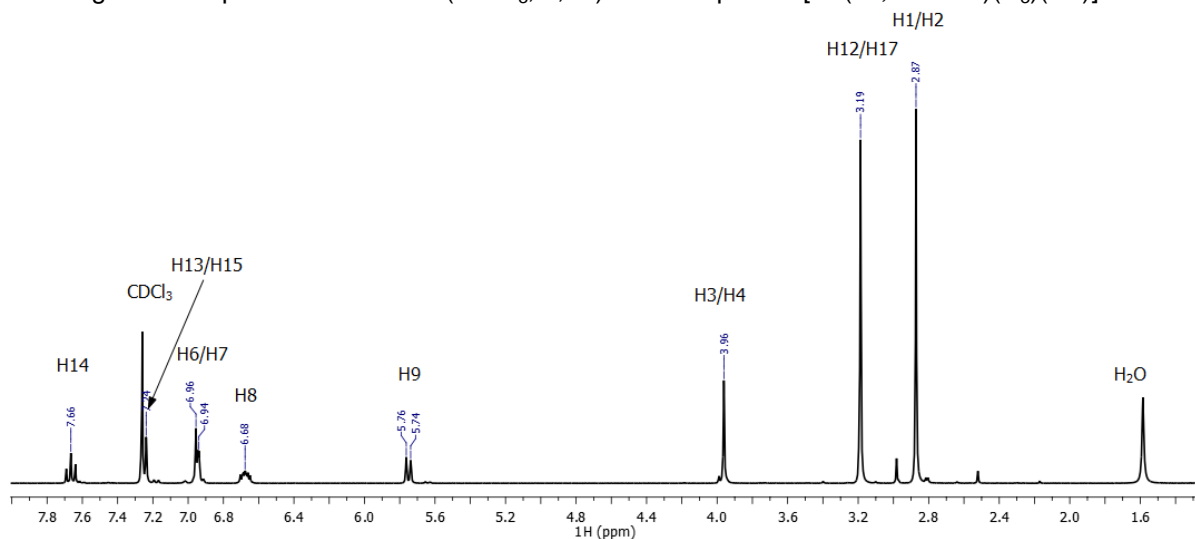
Os espectros de RMN de ^1H dos compostos **15**, **16** e **17**, (Figuras 66, 67 e 68) são semelhantes a do composto **14**, o que se atribui a similaridade estrutural entre estes complexos. Os deslocamentos químicos e suas atribuições estão expostos na Tabela 16.

Figura 66-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) dos compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, N\text{-dmmba})(\text{I})(\text{luti})]$ **15**.



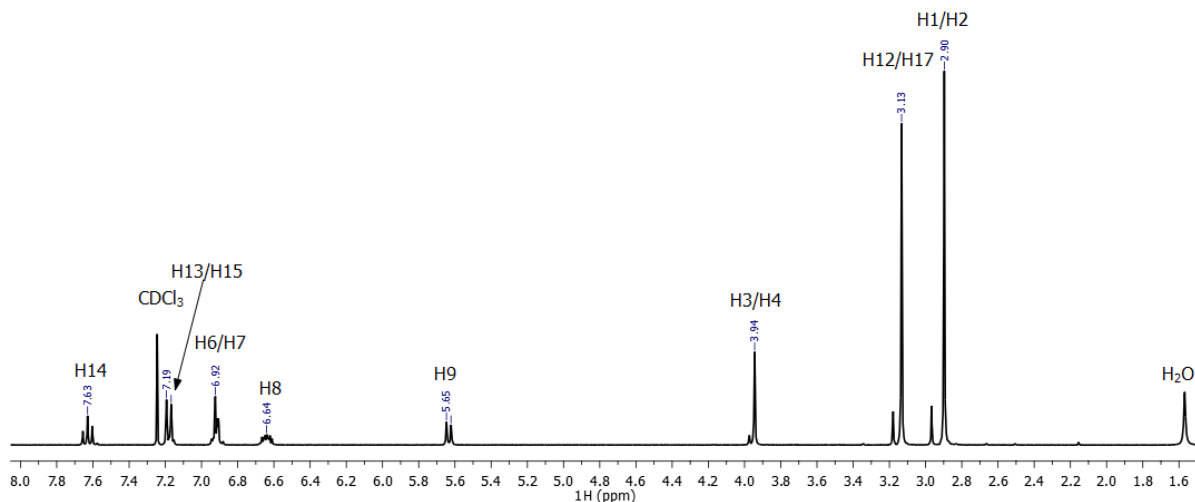
Fonte: Autor.

Figura 67-Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 7,0T) dos compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, N\text{-dmmba})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ **16**.



Fonte: Autor.

Figura 68-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) dos compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, N\text{-dmba})(\text{NCO})(\text{luti})]$ **17**.



Fonte: Autor.

Tabela 16-Dados de RMN de ^1H e atribuições dos $[\text{Pd}(\text{C}^2, N\text{-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **14**, I **15**, N_3 **16**, NCO **17**) em CDCl_3 . Dados δ ^1H ppm (multiplicidade; constante de acoplamento; número de hidrogênio).

Núcleo de ^1H	δ ^1H (ppm)			
	14	15	16	17
1/2	2,99 (s; 6H)	3,14 (s; 6H)	2,85 s 6H (s; 6H)	2,89 (s; 6H)
3/4	3,99 (s; 2H)	4,03 (s; 2H)	3,94 (s; 2H)	3,94 (s; 2H)
5				
6/7	6,96 (2H)	6,97 (2H)	6,94 (2H)	7,63 (2H)
8	6,68 (1H)	6,69 (1H)	6,67 (1H)	6,64 (1H)
9	5,65 (1H)	5,47 (1H)	5,75 (1H)	5,63 (1H)
10				
11/16				
12/17	3,21 (s; 6H)	3,17 (s; 6H)	3,16 (s; 6H)	3,12 (s; 6H)
13/15	7,19 (d; 7,7; 2H)	7,17 (d; 7,7; 2H)	7,24	7,18 (d; 7,7; 2H)
14	7,63 (t; 7,7; 1H)	7,61 (t; 7,7; 1H)	7,67 (t; 7,7; 1H)	7,63 (t; 7,7; 1H)

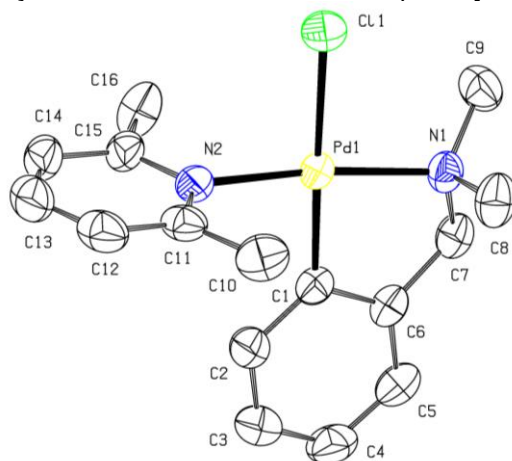
s = simpleto; d = dupleto; t = tripleto.

Fonte: Autor.

4.2.3.3 Difração de raios X em monocristal

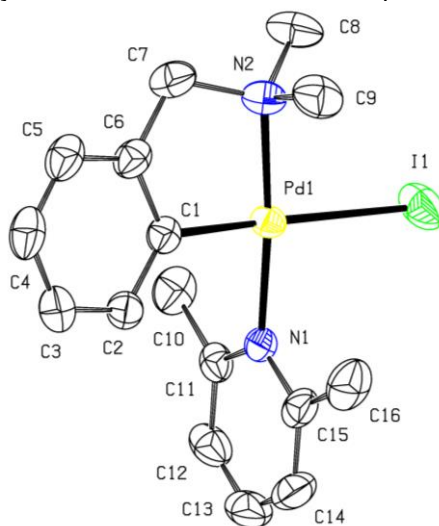
Os dados de difração de raios X em monocristal confirmam que os compostos **14**, **15**, **16** e **17** são monômeros. A representação ORTEP com as estruturas destes compostos estão expostas nas Figuras 69, 70, 71 e 72. Os principais ângulos e distâncias de ligação destes compostos estão na Tabela 17.

Figura 69-Representação ORTEP da estrutura do composto $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{luti})(\text{Cl})]$.



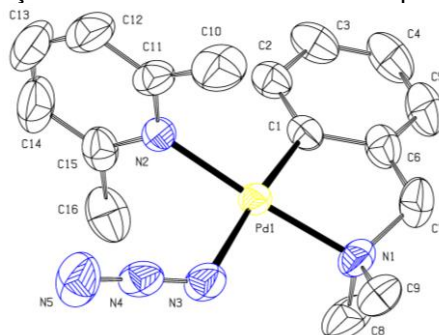
Fonte: Autor.

Figura 70-Representação ORTEP da estrutura do composto $[\text{Pd}(\text{NCO})(\text{dmba})(\text{luti})]$



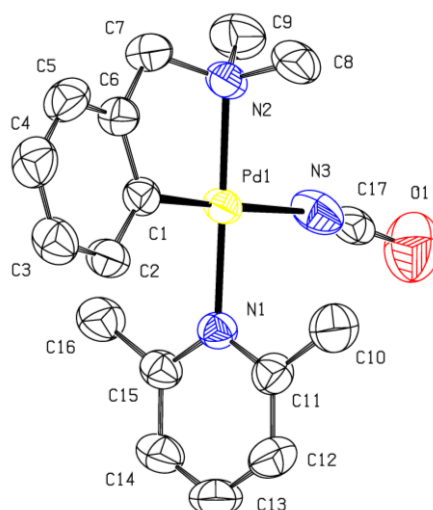
Fonte: Autor.

Figura 71-Representação ORTEP da estrutura do composto $[Pd(N_3)(dmba)(luti)]$



Fonte: Autor.

Figura 72-Representação ORTEP da estrutura do composto $[Pd(NCO)(dmba)(luti)]$



Fonte: Autor.

A geometria de coordenação ao redor do átomo de paládio em todos os complexos é quadrática planar distorcida evidenciada pelos ângulos de ligação N2-Pd1-C1 ($88,29(4)^\circ$) e N1-Pd1-C1 ($82,86(6)^\circ$) em **14**; N1-Pd1-I1 ($89,13(16)^\circ$) e N2-Pd1-C1 ($82,45(11)^\circ$) em **15**; N2-Pd1-N3 ($90,81(8)^\circ$) e N1-Pd1-C1 ($82,48(9)^\circ$) em **16**; N1-Pd1-N3 ($88,50(10)^\circ$) e N2-Pd1-C1 ($83,04(9)^\circ$) em **17**. Esta geometria é definida pela coordenação quelante dos átomos C e N no ligante dmba, formando o anel ortometalado de cinco membros, seguida pela coordenação do átomo de N do ligante 2,6-lutidina e do Cl no composto **14**; do I em **15**, N da N₃ em **16**, e N do NCO em **17**.

Em todos os compostos a coordenação do ligante 2,6-lutidina é trans ao N do ligante dmba, assim como observado pela espectroscopia de RMN. Este modo de coordenação do ligante 2,6-lutidina é atribuído possivelmente ao fator estérico

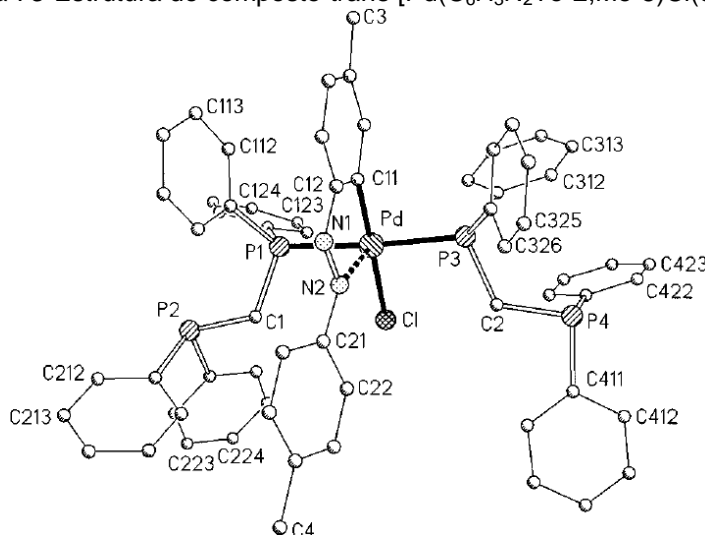
imposto por este ligante. Outro aspecto interessante que explica este tipo de coordenação do ligante 2,6-lutidina nos complexos em detrimento da coordenação *trans* ao carbono, como esperado pelo efeito cinético *trans* do carbono (Figura 61), é racionalizado em termos do efeito antissimbiótico, adaptado para metalociclos como transfobia ou escolha *trans*. Isto é um forte indicativo de que o resultado estereoquímico da reação de clivagem da ponte está sob controle termodinâmico (RYABOV et al., 1995).

O composto **14** (Figura 69) apresenta valores de distâncias de ligação entre o átomo de paládio e o átomos N e C do ligante dmbs de Pd1-N1 = 2,0875(14) Å; Pd1-C1 = 1,9863(17) Å, comparáveis a de outros ciclopaladados, [Pd(dmbs)(NCS)]₂ e [Pd(C²,N-dmbs)(NCO)(2,3-lut)] (2,3-lut = 2,3-lutidina) (MAURO et al., 2009; ANANIAS et al., 2004).

A distância de ligação entre o N do ligante luti e o paládio (Pd1-N2), 2,0492(14) Å, é comparável à distância de ligação Pd-N(2,3-lut) no complexo [Pd(dmbs)(NCO)(2,3-lut)] de 2,039(4) Å (ANANIAS et al., 2004). O ângulo de ligação N2-Pd1-N1 (172,84(5)°) evidencia a posição *trans* do ligante 2,6-lutidina ao dmbs.

A distância de ligação Pd1-C11 de 2,4193(5) Å evidencia a influência *trans* da ligação Pd-C, uma vez que no complexo *trans*-[Pd(C₆H₃N₂To-2,Me-5)Cl(dppm)] (dppm = bis(difenilfosfino)metano), Figura 73, no qual o ligante Cl sofre a influência *trans* do ligante aril, o valor da ligação Pd-Cl é de 2,4119(8) Å (VICENTE; ARCAS; BAUTISTA, 1997).

Figura 73-Estrutura do composto *trans*-[Pd(C₆H₃N₂To-2,Me-5)Cl(dppm)].

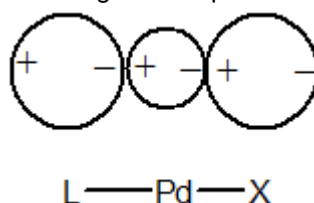


Fonte: Vicente; Arcas; Bautista, 1997.

O composto **15** (Figura 70) de fórmula $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{I})(\text{luti})]$, apresenta distâncias de ligação Pd1-N2 e Pd1-C1 do ligante dmba coordenado ao paládio de 2,094(2) Å, 1,995(3) Å, semelhantes àquela das outras espécies paladocíclicas.

A distância de ligação Pd1-I1 (2,7415(3) Å) possui valor comparável a da ligação Pd-I na espécie dimérica $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-I})]$ (GÜL; NELSON, 2000) e muito maior comparada a de outras espécies paladocíclicas. A magnitude do efeito trans, como observado pelos dados cristalográficos é mais pronunciado nas espécies com I. A teoria de polarização-eletrostática oferece uma explicação para este fato à luz da distribuição de carga como indicado na Figura 74. Portanto, a carga primária no paládio(II) induz um dipolo em L, o qual por sua vez induz um dipolo no metal. A orientação deste segundo dipolo ocorre de maneira a repelir cargas negativas no grupo X. Conseqüentemente, a atração de X pelo paládio é reduzida, e a ligação Pd-X é alongada e enfraquecida (BASOLO; PEARSON, 1967).

Figura 74-Representação de cargas em dipolos induzidos na ligação L-Pd-X.



Fonte: Basolo; Pearson, 1967.

A virtude desta teoria é que ela explica o paralelismo entre a magnitude do influencia trans de L e sua polarizabilidade, exemplo $\text{I}^- > \text{Cl}^-$ (BASOLO; PEARSON, 1967).

Na estrutura do composto **16** (Figura 71) de fórmula $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ evidencia-se a coordenação terminal do pseudohaleta azida, confirmando a atribuição pela espectroscopia no IV.

As distâncias de ligação dos átomos coordenados ao centro de paládio(II) Pd1-N1, Pd1-C1, Pd1-N2 e Pd1-N3 são 2,077(2), 1,983(2), 2,0490(18) e 2,139(2) Å, respectivamente.

A distância de ligação entre os nitrogênios na azida (N3-N4 e N4-N5) são 1,167(3) e 1,160(3) Å com ângulo de ligação de N3-N4-N5 de 176,4(3)°, mostrando a simetria e linearidade deste ânion quando coordenado de forma terminal. Embora

o ânion seja linear, não apresenta co-linearidade com o plano de coordenação do Pd(II), evidenciado pelo ângulo Pd1-N3-N4 de 121,13(18)°.

Finalizando uma série de dados estruturais de compostos ciclopaladados monoméricos com o ligante 2,6-lutidina o composto **17** (Figura 72) de fórmula [Pd(C²,N-dmba)(NCO)(luti)] diferencia-se dos complexos **14**, **15** e **16** pela presença do ânion NCO que coordena-se ao paládio pelo átomo de N e possui distância de ligação Pd1-N3 = 2,192(3) Å. As distâncias de ligação N3-C17 e C17-O1 deste ânion são 0,816(4) e 1,363(5) Å, respectivamente, a ligação N-C mais curta ocorre como consequência de parâmetros térmicos elevados, como observado no composto [Pd(dmba)(NCO)(2,3-lut)] (ANANIAS et al, 2004). Os ângulos de ligação N3-C17-O1 (179,5(5)°) e Pd1-N3-C17 (167,0(4)°) mostram que este ânion é linear e está co-linear com a plano de coordenação do paládio.

As distâncias de ligação Pd-C, Pd-N do anel ortometalado são Pd1-C1 = 1,979(2) Å, Pd1-N2 = 2,078(2) Å.

Tabela 17-Principais distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação dos compostos [Pd(C²,N-dmba)(X)(luti)] X = Cl **14**, I **15**, N₃ **16** e NCO **17**.

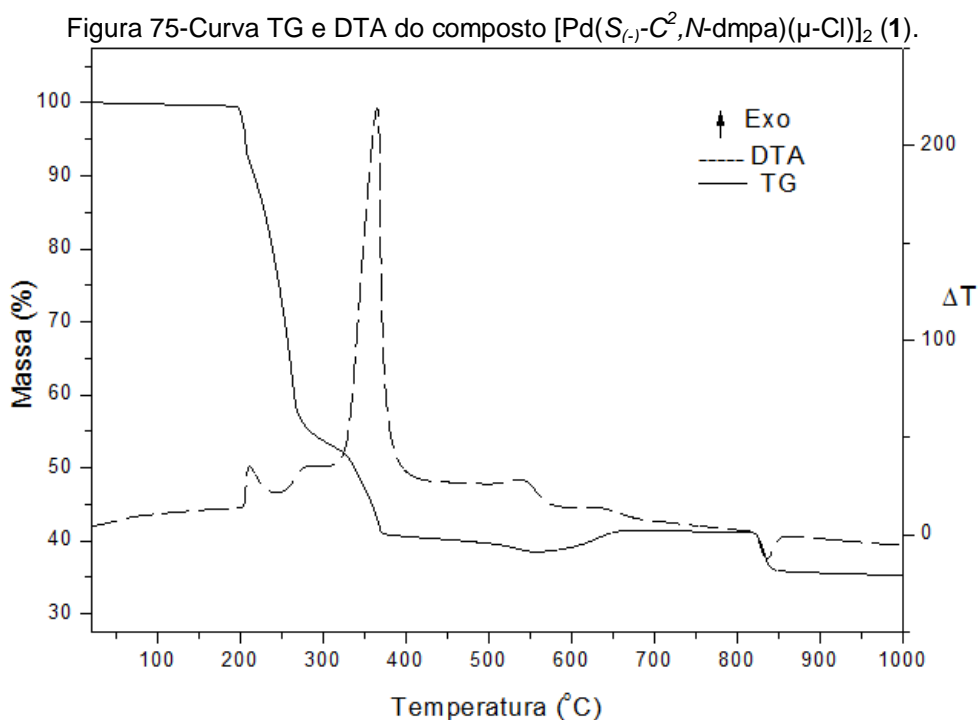
Distância de ligação (Å)				Ângulo de ligação (°)			
14	15	16	17	14	15	16	17
Pd1-N1	Pd1-N2	Pd1-N1	Pd1-N2	C1-Pd1-N1	C1-Pd1-N2	C1-Pd1-N1	C1-Pd1-N2
2,0875(14)	2,094(2)	2,077(2)	2,078(2)	82,86(6)	82,45(11)	82,48(9)	83,04(9)
Pd1-C1	Pd1-C1	Pd1-C1	Pd1-C1	N1-Pd1-N2	N1-Pd1-N2	N1-Pd1-N2	N1-Pd1-N2
1,9863(17)	1,995(3)	1,983(2)	1,979(2)	172,84(5)	174,10(9)	176,06(8)	175,63(8)
Pd1-N2	Pd1-N1	Pd1-N2	Pd1-N1	C1-Pd1-N2	C1-Pd1-N1	C1-Pd1-N2	C1-Pd1-N1
2,0492(14)	2,044(2)	2,0490(18)	2,052(2)	93,17(6)	91,68(10)	94,05(9)	93,43(9)
Pd1-Cl1	Pd1-I1	Pd1-N3	Pd1-N3	C1-Pd1-Cl1	C1-Pd1-I1	C1-Pd1-N3	C1-Pd1-N3
2,4193(5)	2,7415(3)	2,139(2)	2,192(3)	178,44(5)	173,62(7)	172,92(9)	176,44(10)
		N3-N4	N3-C17	N2-Pd1-Cl1	N1-Pd1-I1	N2-Pd1-N3	N1-Pd1-N3
		1,167(3)	0,816(4)	88,29(4)	89,13(6)	90,81(8)	88,50(10)
		N4-N5	C17-O1	N1-Pd1-Cl1	N2-Pd1-I1	N1-Pd1-N3	N2-Pd1-N3
		1,160(3)	1,363(5)	95,63(4)	96,77(7)	92,82(9)	94,90(10)
						N3-N4-N5	N3-C17-O1
						176,4(3)	179,5(5)

Fonte: Autor.

4.3 Análise térmica.

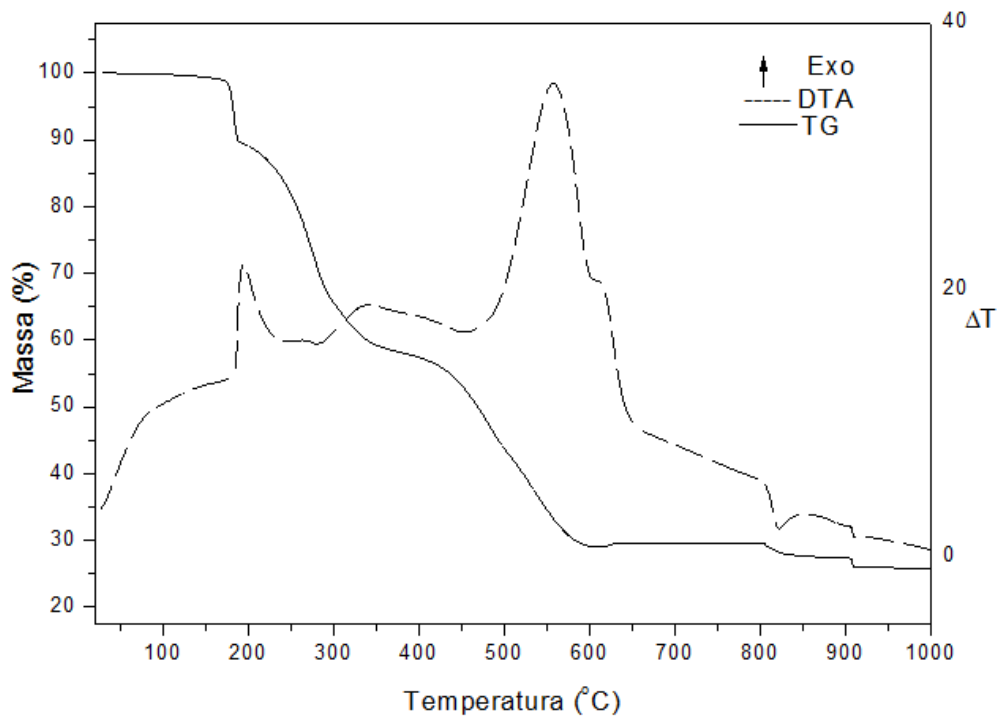
4.3.1 Comportamento térmico dos compostos 1, 2, 4 e 5.

O comportamento térmico dos compostos de paládio é bastante investigado, pelas suas consideráveis estabilidades térmicas o que permite empregá-los em processos tecnológicos relevantes, como a síntese de nanopartículas (DÍAZ-AYALA et al., 2014; SHARMA et al., 2013). A faixa de temperatura (°C), as perdas de massa (%) e os picos DTA para cada etapa proposta na decomposição dos compostos **1**, **2**, **4** e **5** bem como as atribuições das perdas de massas são expostas na Tabela 18. As curvas TG e DTA destes compostos foram obtidas em atmosfera de ar sintético e são mostradas nas Figuras 75, 76, 77 e 78, respectivamente. As curvas TG e DTA dos compostos mostram que eles são termicamente estáveis até aproximadamente 200° C.



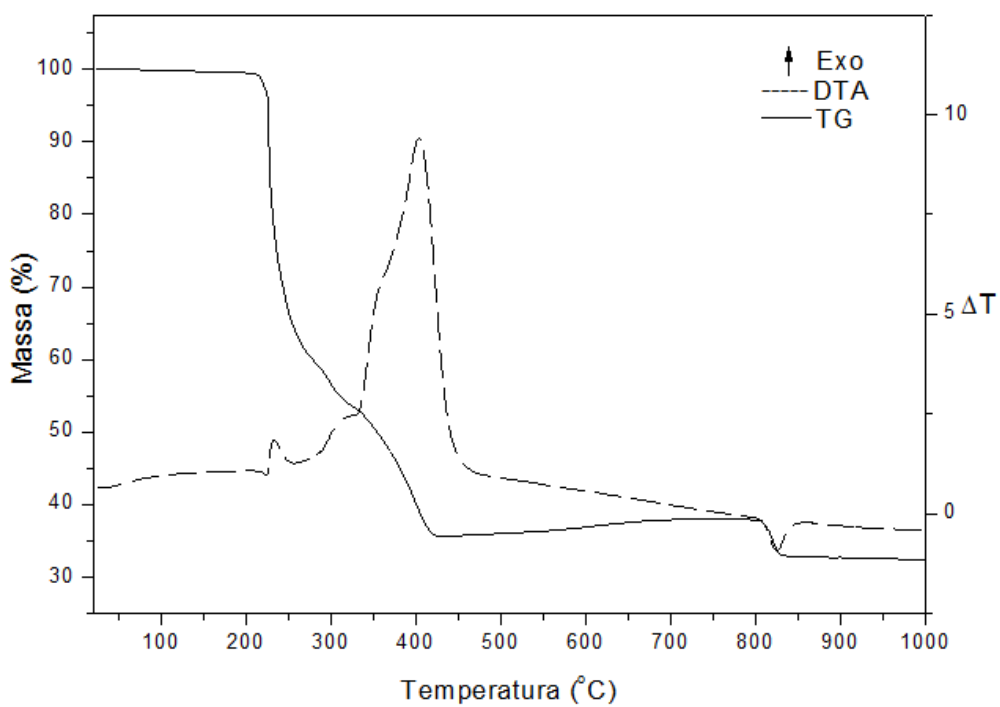
Fonte. Autor.

Figura 76-Curva TG e DTA do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{\text{C}}-\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-I})_2]$ (2).



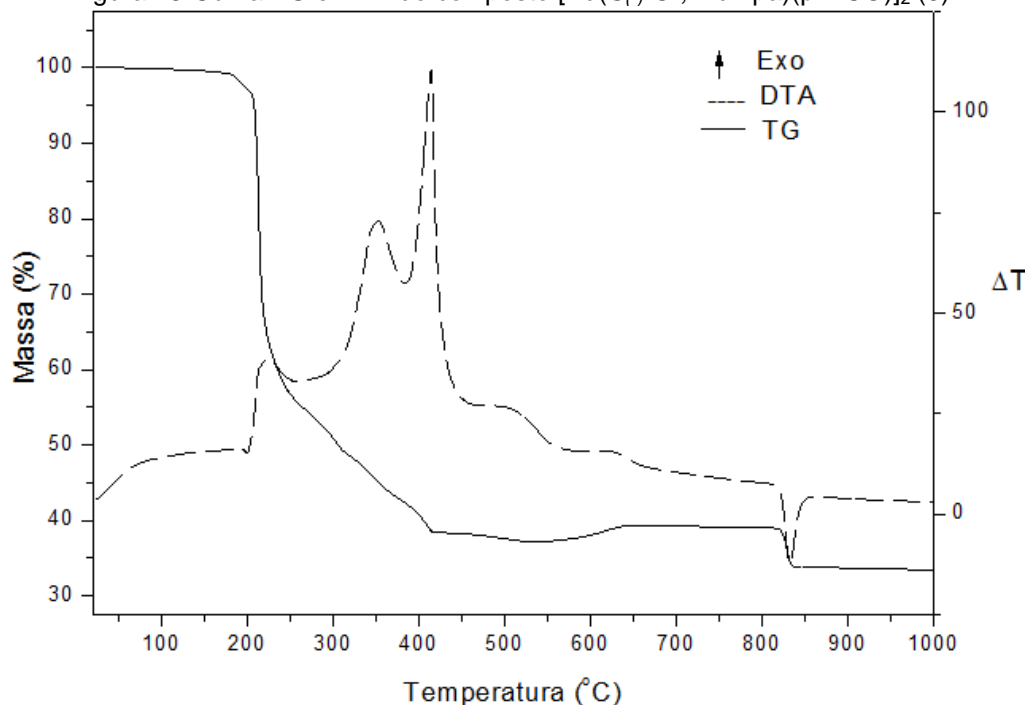
Fonte: Autor.

Figura 77-Curva TG e DTA do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{\text{C}}-\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCS})_2]$ (4).



Fonte: Autor.

Figura 78-Curva TG e DTA do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(r)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCO})]_2$ (5).



Fonte: Autor.

O composto **1** é termicamente estável até 196 °C. Entre 196-375°C observam-se na curva TG sucessivos estágios de decomposição, resultando uma perda de massa de 58,51% (calc. 60,56%), correspondente a saída dos ligantes dmpa e Cl, juntamente com absorção de 0,5 O₂, resultando numa mistura atribuída como Pd⁰ e PdO, até 563°C. A curva DTA apresenta picos exotérmicos em 211 °C e 364 °C, devido a estas sucessivas etapas de decomposição. Entre 563-814 °C, é observado um ganho de massa de 2,87%, atribuído à oxidação do Pd⁰ remanescente a PdO com absorção de 0,5 O₂. A decomposição do PdO a Pd⁰ é observada entre 814-853°C com uma perda de massa de 5,17% (calc. 5,51%), acompanhada de um pico endotérmico na curva DTA em 835 °C. A massa de resíduo obtida foi 35,78% (calc. 36,68%).

A decomposição térmica do composto **2** em PdO ocorre em três estágios consecutivos na faixa de temperatura 162-632 °C, atribuídos, pelo massa calculada, à eliminação dos ligantes dmpa e iodo e absorção de 0,5 O₂. As etapas de decomposição são acompanhadas de eventos exotérmicos em 193 e 557 °C, na curva DTA. Na faixa de temperatura de 632–837 °C, é observado a esperada decomposição de PdO a Pd⁰, e a massa de resíduo obtida foi 27,85% (calc. 27,89)

A curva TG-DTA de **4** mostra que este composto é termicamente estável até 205 °C. A perda de massa entre 205-431 °C é atribuída à liberação dos ligantes dmpa e NCS e absorção de 0,5 O₂, resultando em uma perda de massa de 63,86% (calc. 63,41%). A curva DTA exibe picos exotérmicos em 232 °C e 404 °C, associada a estes eventos de decomposição. Na faixa de temperatura de 431-799°C, nota-se um aumento de massa de 2,26% relacionada à oxidação de Pd⁰ a PdO com absorção de 0,5 O₂. A formação de Pd⁰ detectada entre 799-837°C com perda de massa de 4,96% (calc. 5,11%). A massa do resíduo obtida de 32,89% possui boa concordância com o valor calculado de 34,03%.

O composto **5** começa a degradar em 175°C. Subsequentemente, etapas consecutivas de perdas de massa são observadas entre 175-414 °C, resultando em 60,72% de perda de massa (calc. 61,49%), associada à saída dos ligantes e produzindo uma mistura de Pd⁰ e PdO; acompanhadas de eventos exotérmicos em 352 e 414 °C. Um ganho de massa de 2,13% ocorre entre 531–811 °C devido à oxidação do Pd⁰ remanescente em PdO com absorção de 0,5 O₂. A decomposição característica de PdO a Pd⁰ é observada na faixa de 811-846 °C, com massa residual obtida de 33,78% (calc. 35,87%)

Os resíduos finais foram analisados por difração de raios X do pó e os picos foram identificados como Pd⁰ (ICDD 05-0681).

O composto **4** é o mais estável quer pelos dados termogravimétricos como cristalográficos. Este composto mostrou temperatura de decomposição inicial mais alta que os compostos **1**, **2** e **5**, o que é razoavelmente explicado considerando-se que este complexo seja mais favorecido em termos de efeitos eletrônicos e estéricos. Por exemplo, os efeitos eletrônicos são interpretados com base nos conceitos ácido-base mole de Pearson, em que para um metal mole como o paládio(II) espera-se que a coordenação do tiocianato ocorra pelo átomo de enxofre. Contudo, a presença do segundo ligante com ligação Pd-C favorece a coordenação via N do tiocianato, como resultado do efeito antissimbiótico, como discutido anteriormente, proporcionando o arranjo de coordenação via N,S do tiocianato. Este tipo de coordenação origina uma estrutura dimérica com configuração *transóide* em que o impedimento estérico e a tensão do metalociclo “Pd(μ-1,3-SCN)₂Pd” é menor que nos outros compostos com o arranjo “Pd(μ-1,1-X)Pd” de quatro membros (TURCO; PECILE, 1961).

O efeito *trans* da ligação σ carbono-paládio mais pronunciado nos compostos **2** e **5** contribui para maior labilização da ligação Pd-X tornando-a mais alongada e de acordo com o observado por Ryabov et al, 1995 o fragmento da ponte Pd(μ -X)₂Pd nestes compostos é consideravelmente assimétrico e menos estável. Portanto supõe-se que o enfraquecimento da ligação Pd-I *trans* ao carbono ortometalado no complexo **2** (GÜL; NELSON, 2000) seja o responsável pela sua menor estabilidade térmica.

Tabela 18-Dados de análise térmica dos compostos [Pd(S₍₋₎-C²,N-dmpa)(μ -X)]₂ {X = Cl (**1**), I (**2**), NCS (**4**), NCO (**5**) }

Composto	Etapa	$\Delta T / ^\circ C$	$\Delta m / \%$		Picos DTA / $^\circ C$		Atribuições
			Obt.	Calc.	Endo	Exo	
1	1	196–375	-58,51	-60,56		211/364	-2Cl, -2(dmpa), +0,5O ₂
	2	563–814	+2,87	+2,76		543	+0,5O ₂
	3	814–853	-5,17	-5,51	835		-O ₂
	Resíduo		35,78	36,68			Pd ⁰
2	1	162–632	69,63	70,06		193/557	-2I, -2(dmpa), +0,5O ₂
	2	632–837	1,69	2,09	820		-0,5O ₂
	Resíduo		27,85	27,89			Pd ⁰
4	1	205–431	-63,86	-63,41		232/404	-2NCS, -2(dmpa), +0,5O ₂
	2	431–799	+2,26	+2,56			+ 0,5O ₂
	3	799–837	-4,96	-5,11	825		-O ₂
	Resíduo		32,89	34,03			Pd ⁰
5	1	175–414	-60,72	-61,49		352/414	-2NCO, -2(dmpa), +0,5O ₂
	2	531–811	+2,13	+2,70			+0,5O ₂
	3	811–846	-5,17	-5,39	832		-O ₂
	Resíduo		33,78	35,87			Pd ⁰

Fonte: Autor.

4.3.2 Comportamento térmico dos compostos 10, 12 e 13.

Os compostos monoméricos [Pd(S₍₋₎-C²,N-dmpa)(X)(luti)] (X = Cl **10**, N₃ **12**, NCO **13**) são estáveis até aproximadamente 100 $^\circ C$, apresentando duas etapas de decomposição térmica nos compostos **10** e **13** e três no composto **12** com consecutiva formação de Pd⁰ como resíduo final.

A faixa de temperatura ($^\circ C$) as perdas de massa (%) e os picos DTA para cada etapa proposta na decomposição dos compostos **10**, **12** e **13** bem como as atribuições das perdas de massas são expostas na Tabela 19. As curvas TG e DTA destes compostos estão ilustradas na Figura 79, 80 e 81.

No composto **10** a primeira etapa de decomposição térmica ocorre na faixa de 63- 480 $^\circ C$, na qual a perda de massa obtida 68,14% (calc. 69,18%) sugere a liberação dos ligantes dmpa, 2,6-lutidina e cloro, e um ganho de 0,5 O₂ com mistura

remanescente de PdO e Pd⁰, a qual apresenta um patamar de estabilidade até 815°C. Esta etapa de decomposição é acompanhada de eventos exotérmicos em 210, 388 e 460 °C.

A segunda e última etapa de decomposição térmica ocorre entre 815 -896°C e corresponde a redução total de PdO a Pd⁰, o que se evidencia pelo pico endotérmico da curva DTA (834°C) e pelo valor de perda de massa obtido da curva TG 3,87% (calc. 4,03%), correspondente a liberação de 0,5O₂. A massa do resíduo obtida de 28,10% possui boa concordância com o valor calculado de 26,80%.

O composto **12** apresenta três etapas de decomposição térmica. A primeira ocorre na faixa de temperatura de 108-394°C e corresponde a uma perda de massa de 73,10% (calc. 73,64%); a qual se atribui à perda de todos os ligantes (dmpa, 2,6-lutidina e azida) e formação consecutiva de uma mistura de PdO e Pd⁰. Na curva DTA observam-se eventos fortemente exotérmicos em 202, 298 e 380°C associados à decomposição do complexo e oxidação de Pd⁰ a PdO. Na segunda etapa (394-805°C) observa-se um ganho de massa 2,05% (calc. 3,96%) atribuído à absorção de 0,5 O₂. Na terceira e última etapa de decomposição entre 805 – 896°C há a perda de 3,88% de massa (calc. 3,96%) atribuída à liberação de 0,5 O₂ e consequente redução de PdO a Pd⁰, o que se evidencia pelo evento endotérmico na curva DTA em 833°C. A massa de resíduo obtido foi 24,87% (calc. 26,35%).

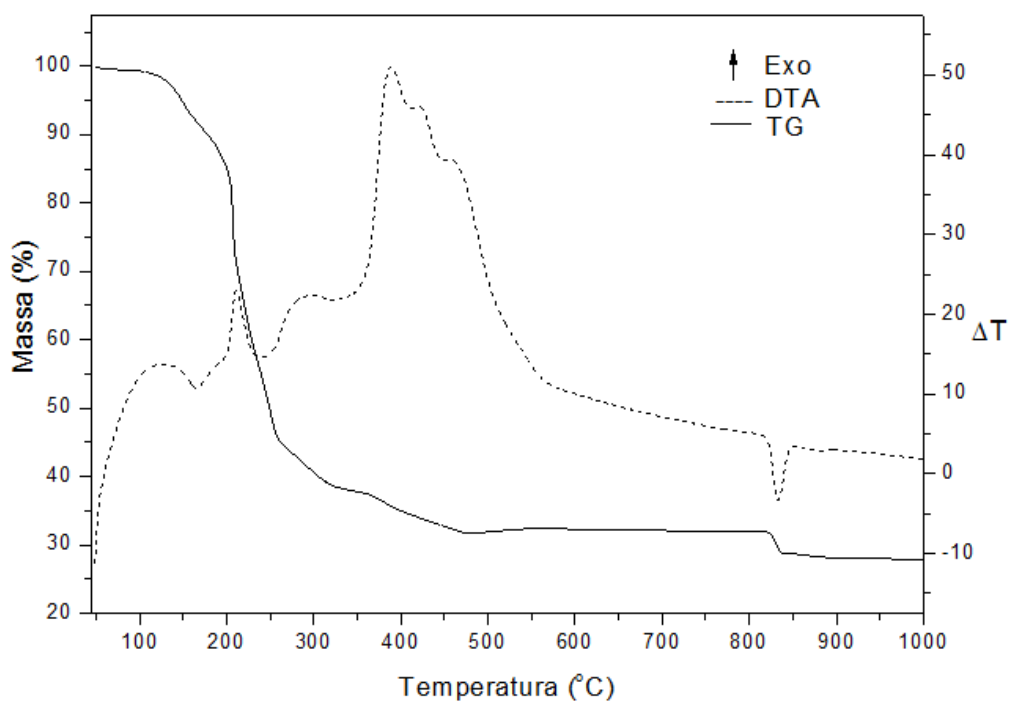
Na curva TG do composto **13** observa-se entre 115-660°C uma perda de massa de 71,01% (calc. 70,87%) correspondente à saída dos ligantes dmpa, 2,6-lutidina e NCO e absorção de 0,35O₂. Esta etapa de decomposição é acompanhada de eventos exotérmicos em 368 e 414°C na curva DTA. Entre 660 a 795°C observa-se um patamar de estabilidade o qual se atribui a formação de uma mistura de PdO e Pd⁰. Entre 795-860°C todo o PdO sofre redução a Pd⁰ com perda de massa de 3,96% (calc. 2,77%) acompanhado de um evento endotérmico em 833°C na curva DTA. A massa do resíduo final obtida foi de 24,40% (26,35%).

Tabela 19-Dados de análise térmica dos compostos $[Pd(S_{(r)}-C^2,N-dmpa)(X)(luti)]$ (X = Cl **10**, N₃ **12**, NCO **13**)

Composto	Etapa	$\Delta T / ^\circ C$	$\Delta m / \%$		Picos DTA / $^\circ C$		Atribuições
			Obt.	Calc.	Endo	Exo	
10	1	63-480	68,14	69,18		210/388/422	-Cl, -dmpa -luti +0,5O ₂
	2	815-896	3,87	4,03	834		-0,5O ₂
	Resíduo		28,10	26,80			Pd ⁰
12	1	108-394	73,10	73,64		202/298/380	-N ₃ , -dmpa, -luti
	2	394-805	2,05	3,96			+0,5-O ₂
	3	805-896	3,87	3,96	833		-0,5O ₂
	Resíduo		24,87	26,35			Pd ⁰
13	1	115-660	71,01	70,87		368/414	-NCO, -dmpa,- luti
	2	795-860	3,96	2,77	833		+0,35O ₂
	Resíduo		24,40	26,35			-0,35O ₂ Pd ⁰

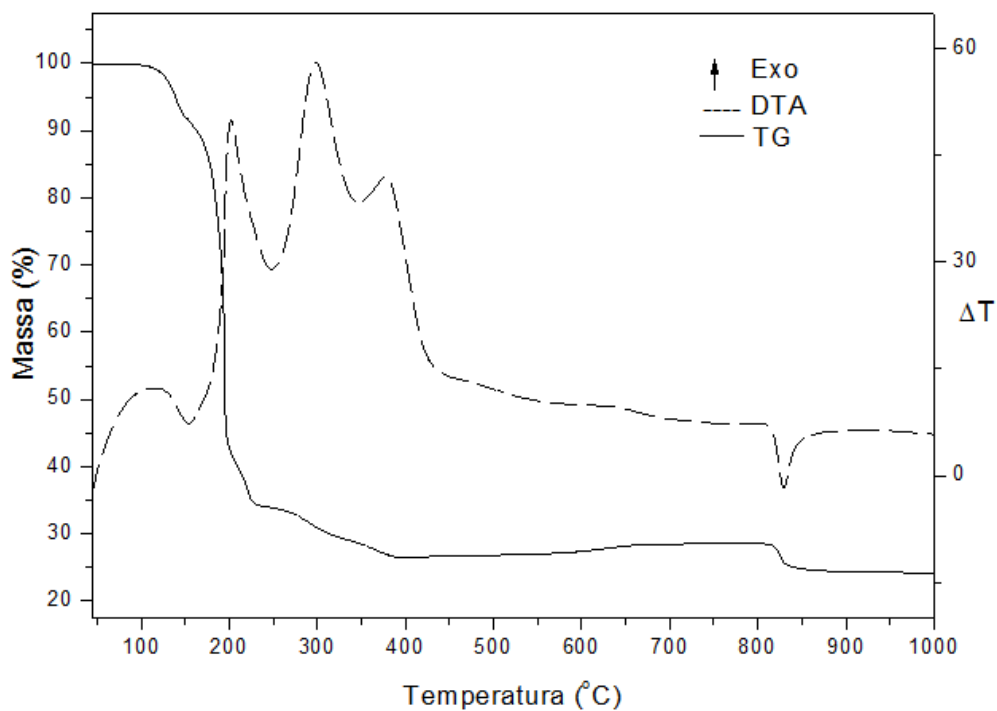
Fonte: Autor.

Figura 79-Curva TG e DTA do composto $[Pd(S_{(r)}-C^2,N-dmpa)(Cl)(luti)]$ (**10**).



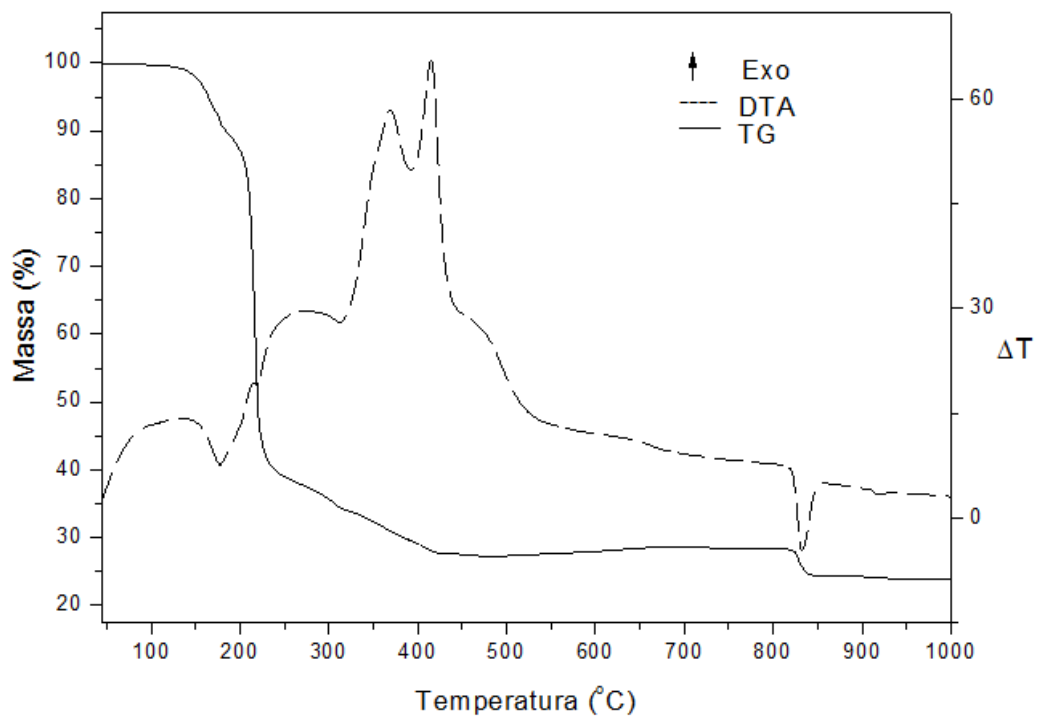
Fonte: Autor.

Figura 80-Curva TG e DTA do composto $[Pd(S_{C_1}-C^2,N-dmpa)(N_3)(luti)]$ (12).



Fonte: Autor.

Figura 81-Curva TG e DTA do composto $[Pd(S_{C_1}-C^2,N-dmpa)(NCO)(luti)]$ (13).



Fonte: Autor.

4.3.3 Comportamento térmico dos compostos 14, 15 e 17.

As variações de temperatura (°C), as perdas de massa (%) e os eventos térmicos para as etapas da decomposição térmica dos compostos [Pd(C²,N-dmba)(X)(luti)] X = Cl **14**, I **15** e NCO **16** bem como, as atribuições das respectivas perdas de massa são expostas na Tabela 20. As curvas TG mostram sucessivos estágios de decomposição e o resíduo final é atribuído como paládio metálico. As curvas TG e DTA destes compostos apresentam comportamento similar ao dos compostos anteriores, em que há a perda de massa acompanhada de um pico endotérmico característico de redução de PdO a Pd⁰ entre 800-850°C.

A curva TG/DTA do composto **14** (Figura 82) indica que ele é termicamente estável até os 108 °C, apresentando quatro etapas de decomposição térmica.

A primeira etapa que abrange o intervalo de temperatura 108 a 370 °C com perda de massa de 68,43% obt. (68,05% calc.) corresponde à perda dos ligantes cloro, 2,6-lutidina (luti) e N,N-dimetilbenzilamina (dmba) e absorção de 0,5 O₂, associada a eventos exotérmicos (197, 328 e 366 °C), atribuídos a oxidação de matéria orgânica e formação de PdO. Na segunda etapa observada entre 370-522 °C ocorre uma perda de massa de 2,12% (calc. 2,09%) atribuído a perda de 0,25 O₂ e formação de uma mistura de PdO e Pd⁰. Entre 522-795°C identificado com a terceira etapa da decomposição observa-se um ganho de massa de 1,92% (calc. 2,09%) atribuída à absorção de 0,25 O₂. Na quarta etapa (795-859 °C) o PdO é reduzido a paládio metálico (Pd⁰), o que é verificado pelo evento endotérmico na curva DTA em 827°C, com perda de massa de 4,62% (calc. 4,17). A massa de resíduo obtida é de 26,43 e apresenta boas concordâncias com a calculada 27,77.

A curva TG do composto **15** (Figura 83) mostra duas etapas de decomposição térmica. A primeira inicia-se em 121 °C, temperatura até a qual o composto permanece estável, e completa-se aos 613 °C. Nesta etapa observam-se três perdas de massas consecutivas, as quais são atribuídas à saída dos ligantes I, dmba e luti 77,25% (calc. 77,57%) e consequente formação de uma mistura de PdO e Pd⁰. Concomitante a estas perdas de massa, na curva DTA ocorrem eventos exotérmicos em 201°C, 548°C e 612°C, devido a oxidação de matéria orgânica. Na última etapa da decomposição térmica deste composto entre 798-927 há a perda de 2,05% (calc.

1,68%) acompanhada de um evento endotérmico em 817°C o qual se atribui à redução de PdO a Pd⁰ com a perda de 0,25 O₂. A massa de resíduo obtida 20,76% apresenta boa concordância com o calculado 22,33%.

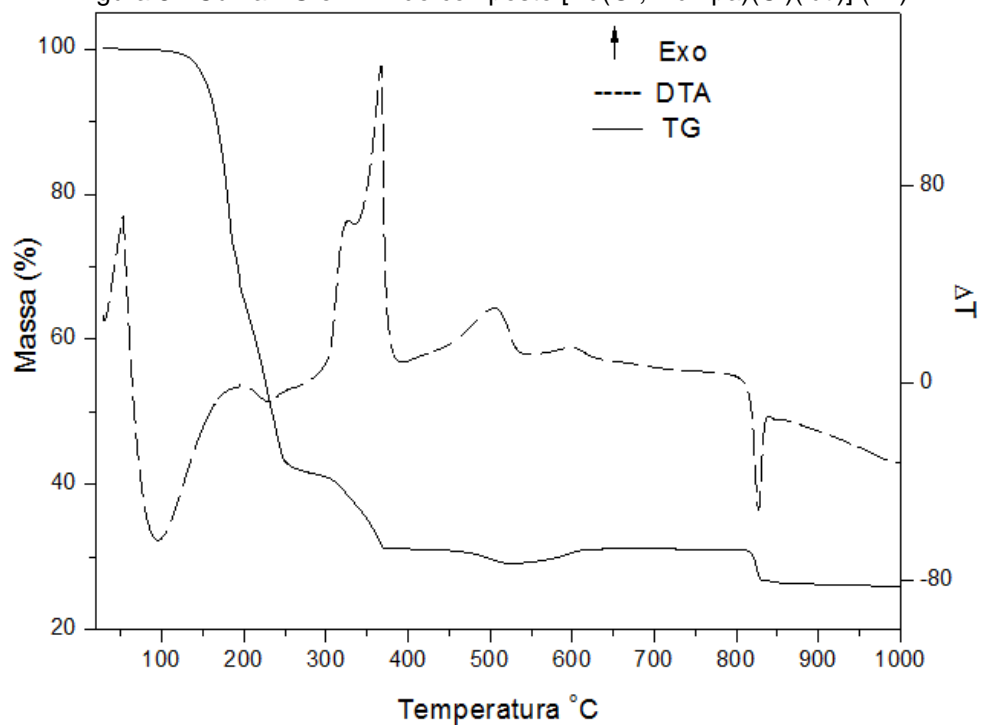
Observa-se na curva TG do composto **17** (Figura 84) duas etapas de decomposição térmica. A primeira que ocorre no intervalo de temperatura entre 121-488 °C, corresponde à liberação dos ligantes cianato, dmmba e luti, em que a porcentagem de perda de massa é de 68,58% (calc. 68,59%). Na curva DTA, associada a esta etapa de decomposição, observa-se sucessivos eventos exotérmicos em 210, 283, 353 e 472 °C atribuídos à oxidação de matéria orgânica e oxidação de Pd a PdO. Na curva TG entre 488-789 possivelmente existe uma mistura de Pd⁰ e PdO. Na segunda e última etapa de decomposição (789-859 °C) há uma perda de massa de 4,31% (calc. 4,10%), atribuída a saída de 0,5 O₂ redução de PdO a Pd⁰ acompanhada do evento endotérmico (825°C), fato característico em compostos de paládio. O resíduo final 27,51% possui boa concordância com o calculado 27,30%.

Tabela 20-Dados de análise térmica dos compostos [Pd(C²,N-dmmba)(X)(luti)] (X = Cl **14**, I **15**, NCO **17**)

Composto	Etapa	ΔT / °C	Δm / %		Picos DTA / °C		Atribuições
			Obt.	Calc.	Endo	Exo	
14	1	108-370	68,43	68,05		197/328/366	-Cl, -dmmba -luti +0,5O ₂
	2	370-522	2,12	2,09			-0,25O ₂
	3	522-795	1,92	2,09		603	+0,25
	4	815-896	4,62	4,17	827		0,5O ₂
	Resíduo		26,43	27,77			Pd ⁰
15	1	121-613	77,25	77,57		204/548/612	-I, -dmmba, -luti
	2	798-927	2,05	1,68	817		-0,25O ₂
	Resíduo		24,87	26,35			Pd ⁰
17	1	121-488	68,58	68,59		210/283/353/472	-NCO, -dmmba, - luti
	2	789-859	4,31	4,10	825		-0,5O ₂
	Resíduo		27,51	27,30			Pd ⁰

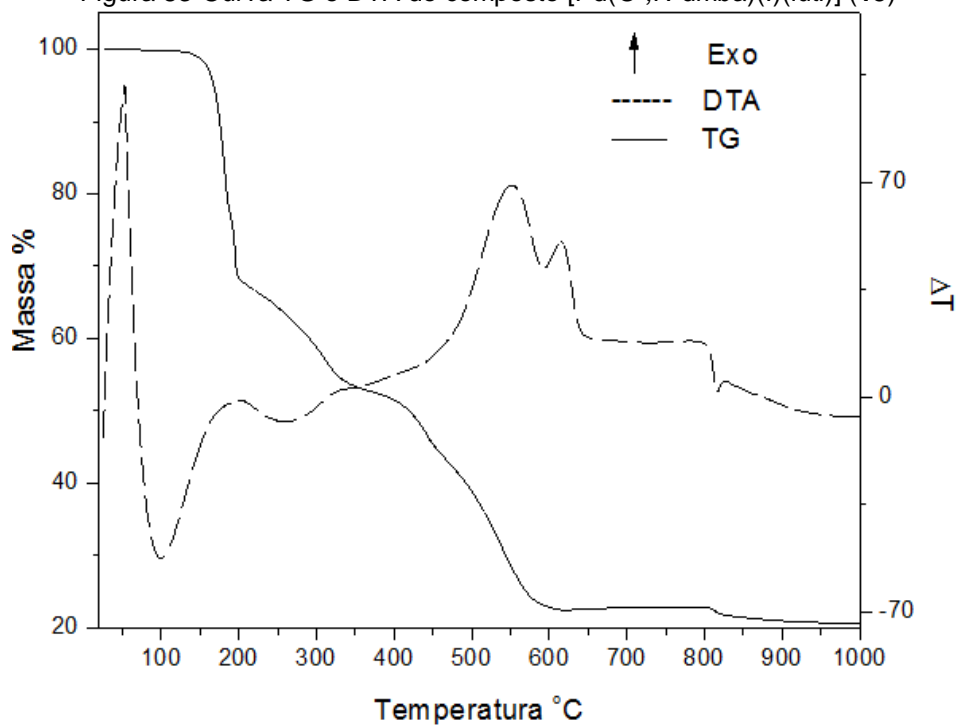
Fonte: Autor.

Figura 82-Curva TG e DTA do composto [Pd(C²,N-dmpa)(Cl)(luti)] (14).



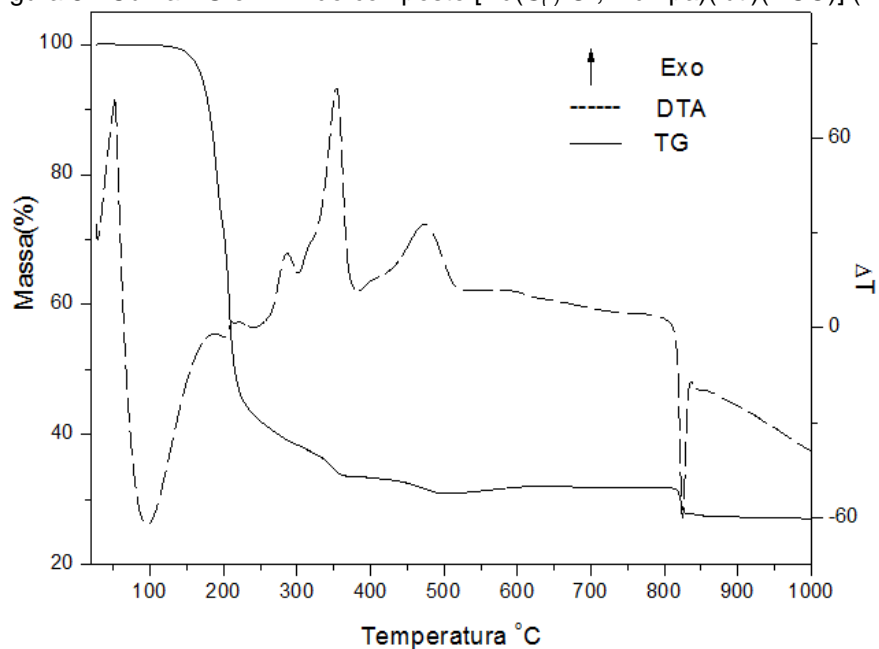
Fonte: Autor.

Figura 83-Curva TG e DTA do composto [Pd(C²,N-dmba)(I)(luti)] (15)



Fonte: Autor.

Figura 84-Curva TG e DTA do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{luti})(\text{NCO})]$ (**13**).



Fonte: Autor.

Os dados termogravimétricos mostram que os compostos **10**, **12**, **13**, **14**, **15** e **17** apresentam comportamentos térmicos semelhantes. Excetuando-se os compostos que tiveram suas estruturas determinadas por difração de raios X, é possível inferir com base no conjunto de dados obtidos que estes compostos são espécies monoméricas e apresentam as estruturas propostas.

A discussão seguinte trata da investigação da atividade citotóxica de alguns complexos ciclopaladados.

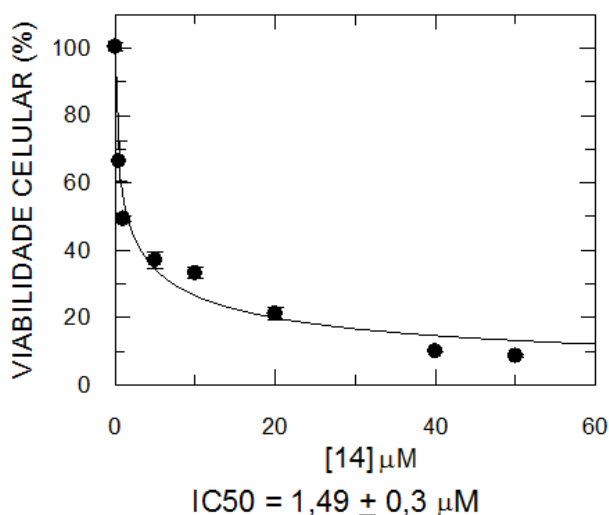
4.4 Atividade citotóxica dos ciclopaladados

As atividades citotóxicas dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **10**, I **11**, N_3 **12** e NCO **13**), $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **14**, I **15**, N_3 **16** e NCO **17**) e a da cisplatina foram avaliadas frente às células tumorais de glioblastomas U251 e T98G, linhagens tumorais murinas de mama e melanoma, 4T1, B16F10-nex2, respectivamente, e linhagens tumorais humanas de melanoma A2058, Skmel-110, Skmel-05, HT144 e LB373 MEL. Os ensaios de citotoxicidade com os compostos **10** – **13** foram realizados na Faculdade de Filosofia Ciências e Letras USP-Ribeirão

Preto e com os compostos **14** - **17** no Departamento de farmacologia da Escola Paulista de Medicina UNIFESP – São Paulo.

A Figura 85 mostra um exemplo da curva dose-resposta obtida com o complexo $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{Cl})(\text{luti})]$ para a linhagem tumoral 4T1, empregada na determinação do valor IC_{50} (concentração que inibe em 50% a proliferação celular) após análise de regressão linear. Os valores de IC_{50} dos compostos encontram-se nas Tabelas 20 e 21.

Figura 85-Curva concentração-resposta obtida para o composto 14 frente à linhagem 4T1.



Fonte: Autor.

4.4.1 Atividade citotóxica dos compostos 10, 11, 12 e 13 contra linhagens tumorais U251, T98G, HT 144 e LB373 MEL.

Foram avaliadas *in vitro* a inibição da proliferação das linhagens celulares de glioblastomas U251 e T98G, e melanomas humanos malignos HT144 e LB373 pelos compostos **10**, **11**, **12**, **13** e a cisplatina (controle positivo) pelo método XTT. Os resultados de IC_{50} são mostrados na Tabela 21.

Tabela 21- IC_{50} ($\mu\text{mol L}^{-1}$) dos complexos de $[\text{Pd}(\text{S}_C\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl **10**; I **11**, N₃ **12**; NCO **13** para as linhagens U251, T98G, HT144 e LB373 após 72h de incubação.

	10	11	12	13	cisplatina
U251	3,1 ± 0,5	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,3
T98G	0,9 ± 0,1	1,8 ± 0,6	1,7 ± 0,5	1,5 ± 0,3	1,7 ± 1
HT144	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,4	0,6 ± 0,2	0,9 ± 0,7	1,3 ± 0,2
LB373MEL	4,3 ± 2,4	1,6 ± 1,4	1,3 ± 0,7	1,5 ± 1,2	5,6 ± 3,5

Fonte: Autor.

O estudo citotóxico frente às linhagens tumorais foi realizado apenas com as espécies paladocíclicas monoméricas, considerando que a natureza dinuclear dos complexos tem uma ação citotóxica menos eficaz que os compostos mononucleares (CAIRES et al., 1999; MORO 2011; de SOUZA, 2013; MORO et al., 2015)

Os valores de IC₅₀ e dos seus respectivos desvios padrão mostram que os compostos são tão citotóxicos quanto à cisplatina; com exceção do composto **10** frente à linhagem U251 que se mostrou menos ativo ($3,1 \pm 0,5 \mu\text{mol L}^{-1}$).

Comparando-se os dados de citotoxicidade dos ciclopaladados [Pd(phpy)(Cl)(alut)] ($1,2 \mu\text{mol L}^{-1}$), [Pd(phpy)(Cl)(blut)] ($11 \mu\text{mol L}^{-1}$) e [Pd(phpy)(Cl)(py)] ($11 \mu\text{mol L}^{-1}$) (phpy = 2-fenilpiridina; alut = 2,6-lutidina; blut = 3,5-lutidina; py = piridina) expostos no trabalho de Edwards et al., 2005, com os obtidos para os complexos **10-13**, sugere-se que o ligante 2,6-lutidina tenha uma grande contribuição para a atividade citotóxica dos mesmos. Embora não se descarte, também, a influência do ligante iônico, no trabalho de Caires et al., 1999 é destacado a importância do íon azida na obtenção de espécies paladocíclicas com potencialidades biológicas mediante a vasta reatividade deste íon. Contudo outros experimentos devem ser realizados a fim de elucidar os mecanismos de ação dos complexos e a importância de cada ligante para a atividade dos mesmos.

4.4.2 Atividade citotóxica dos compostos 14, 15, 16 e 17 contra linhagens tumorais 4T1, B16F10-nex2, A2058, Skmel-110 e Skmel-05.

O efeito inibitório do crescimento celular causado pelos complexos [Pd(dmmba)(X)(luti)] (X = Cl **14**, I **15**, N₃ **16**, NCO **17**) e a cisplatina foram realizados *in vitro* frente às linhagens tumorais 4T1, B16F10-nex2, A2058, Skmel-110 e Skmel-05 pelo método MTT. Os valores de IC₅₀ destes compostos estão expostos na Tabela 22.

Tabela 22-Valores de IC₅₀ ($\mu\text{mol L}^{-1}$) dos complexos [Pd(C²,N-dmmba)(X)(luti)] (X = Cl **14**, I **15**, N₃ **16**, NCO **17**) após 24 h incubação.

Células tumorais	Compostos			cisplatina	
	14	15	16		
4T1	1,49±0,3	3,37±0,78	1,62±0,3	1,93±0,36	108,54±15,78
B16F10-Nex2	0,55±0,17	0,76±0,48	0,28±0,12	0,27±0,23	23,14±1,27
A2058	3,12±0,47	3,24±0,30	2,16±0,34	2,70±0,23	111,85±27,42
Skmel-110	6,00±1,05	9,52±2,04	6,50±1,30	7,64±1,52	85,0±11,03
Skmel-05	6,17±0,28	7,97±0,87	5,47±0,59	6,82±0,75	78,24±5,83

Fonte: Autor.

As baixas concentrações necessárias para inibir o crescimento tumoral frente a linhagens tumorais humanas de alta malignidade e de difícil resposta a tratamentos, bem como ao modelo experimental de tumor metástico invasivo B16F10-Nex2, indicam que as potencialidades antitumorais dessa classe de compostos merecem ser investigadas com mais profundidade.

Os valores de IC_{50} mostram que os compostos são mais citotóxicos que a cisplatina, principal fármaco inorgânico utilizado no tratamento contra o câncer.

Os complexos **14** a **17** apresentaram atividade citotóxica comparável a do composto $[Pd_2(dmpa)_2(Cl)_2(dppe)]$, **C7a**, (RODRIGUES et al., 2003) frente a linhagem B16F10-Nex2 ($IC_{50} < 1,25 \mu mol L^{-1}$) considerado um composto promissor como agente antitumoral nos estudos pré-clínicos.

Frente a linhagem tumoral de melanoma humano, A2058, considerada muito agressiva e de alta malignidade os compostos foram cerca de 52 vezes mais ativos que a cisplatina.

Os dados obtidos bem como os presentes na literatura mostram a importância da natureza do anel ortometalado na citotoxicidade dos compostos, assim como destacado no trabalho de HIGGINS; NEELY; FRICKER, 1993. Embora, como discutido anteriormente, a relevância do ligante 2,6-lutidina também deve ser destacada. Edwards et al., 2005 observaram que o aumento do impedimento estérico ao redor do centro metálico com acréscimo de sucessivos substituintes α no anel piridínico leva a um grande aumento da atividade, ressaltando que atividade observada não se deve ao ligante 2,6-lutidina livre, mas sim pela sua coordenação ao metal, uma vez que a citotoxicidade da mesma frente às células de leucemia é $> 200 \mu mol L^{-1}$.

O aumento do impedimento estérico ao redor do íon metálico pelos substituintes α do anel piridínico dificulta reações de substituição nos complexos por mecanismo associativo. Este efeito é similar ao observado para o complexo de platina picoplatina AMD473 (ZD0473) (EDWARDS et al., 2005).

Contudo, a hipótese de que aumento na atividade dos complexos **10-17** seja devido a menor taxa de substituição dos ligantes X (haletos ou pseudohaletos) em meio biológico, em decorrência do aumento do impedimento estérico pelos substituintes metilas da 2,6-lutidina ao redor do paládio, ainda não está claro. Novos

experimentos devem ser realizados para esclarecer o mecanismo de ação destes compostos.

Aspecto importante a ser investigado no processo de desenvolvimento de novos fármacos é o tipo de morte celular provocado pelo agente químico. Por exemplo, em trabalho recente Gigli et al. (2016) reporta que em função de mudanças em membros da família da Bcl-2, outros defeitos de sinalização contribuem para a resistência de melanomas em induzir a morte celular (apoptose).

A apoptose é um processo importante na quimioterapia do câncer, uma vez que a maioria dos fármacos anticancerígenos exerce seu efeito antitumoral a partir da indução da apoptose (PEREIRA, 2008).

A seguir são expostos os resultados da avaliação da apoptose celular por citometria de fluxo obtidos com os compostos **14-17**.

4.5 Detecção de Apoptose Celular por citometria de fluxo simultânea com PI (iodeto de propídeo) e anexina V

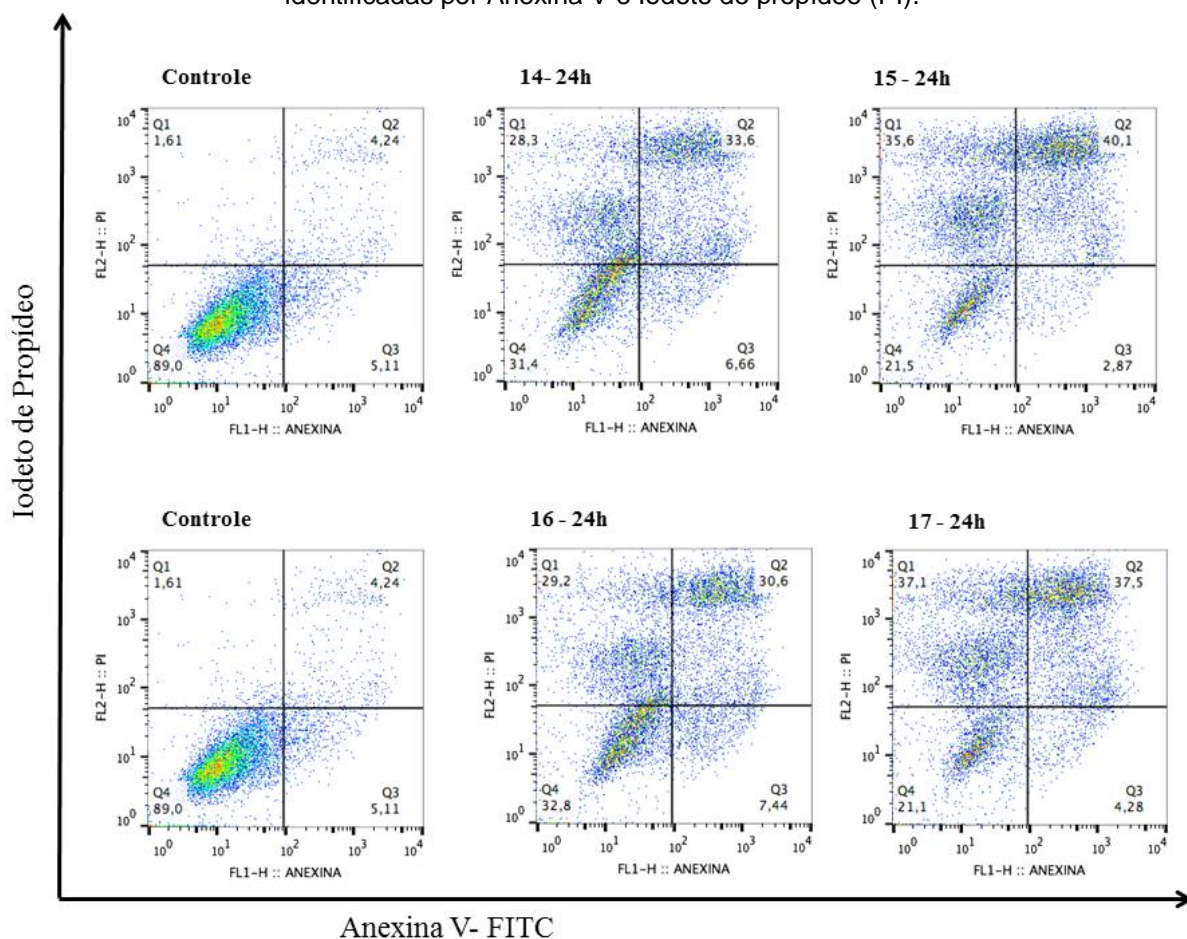
Para a avaliação do potencial efeito de apoptose dos compostos **14-17** o ensaio de anexina V por citometria de fluxo foi realizado na linhagem celular Skmel-05 em concentração próxima a IC_{50} $6,5 \mu\text{mol L}^{-1}$. Os experimentos foram conduzidos para a avaliação de apoptose em células tratadas após período de 24 h.

A importância da citometria de fluxo para a detecção da apoptose celular é descrita por da Silva (2014, p. 24)

Uma das formas de avaliar a morfologia celular é com o uso de citometria de fluxo. O método, além de identificar e quantificar as células mortas (ou em processo de morte), também revela o modo como estas células morreram – se por apoptose ou necrose. A citometria de fluxo avalia as propriedades de dispersão de luz ou alterações na superfície da membrana, o que pode indicar ou diferenciar os tipos de morte celular. Uma das alterações de membrana celular em apoptose, por exemplo, é a translocação da fosfatidilserina (FS) da camada de dentro da membrana para fora. A Anexina V é uma proteína com alta afinidade à FS que pode ser utilizada neste método como elemento que permite detectar a exposição da FS sobre a membrana celular. Então, dessa forma, sinaliza-se a apoptose. De modo análogo, com o uso de outros marcadores, encontra-se a porcentagem de necrose e assim é possível obter a quantidade e os tipos morfológicos de morte celular e de células viáveis.

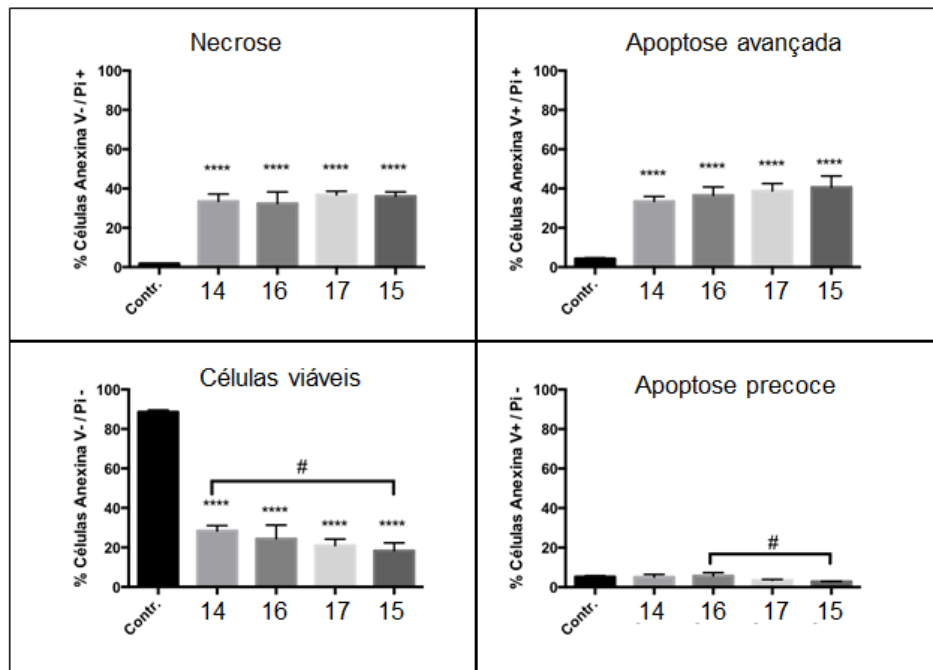
Os resultados de citometria de fluxo estão expostos na Figura 86 e 87. Os pontos do quadrante superior esquerdo (Q1) representam as células necrosadas identificadas pelo iodeto de propídeo (PI). Os pontos no quadrante inferior direito (Q3) representam as células estágio de apoptose precoce identificadas pela anexina V. Os pontos no quadrante superior direito (Q2) representam as células em estágio de apoptose avançado identificadas tanto pelo PI quanto pela anexina V. Os pontos no quadrante inferior esquerdo (Q4) representam as células viáveis não associadas ao PI nem a anexina.

Figura 86-Imagem de citometria de fluxo da célula Skmel-05 com $6,5 \mu\text{mol L}^{-1}$ dos compostos **14-17** identificadas por Anexina V e Iodeto de propídeo (PI).



Fonte: Autor.

Figura 87-Representação gráfica da citometria de fluxo realizada após incorporação de Anexina-V-FITC e PI em células Skmel-05.



Fonte: Autor.

Observa-se nas Figuras 86 e 87 que os paladociclos induzem, aproximadamente, a mesma quantidade de apoptose e necrose secundária (30 - 40%), sendo valores de apoptose celular ligeiramente superiores.

Acreditava-se que o processo de morte celular por necrose ocorria, geralmente, em resposta à injúria severa da célula, caracterizado morfológicamente por inchaço citoplasmático e mitocondrial ruptura da membrana plasmática e liberação do conteúdo extracelular. Conseqüentemente, ocorre a geração de uma resposta inflamatória, que pode causar injúria e até morte de células vizinhas (PEREIRA, 2008).

Recentemente tem sido crescente o interesse no estudo do processo de necrose, pois resultados inovadores têm sugerido que este processo não ocorre de maneira aleatória e inespecífica como acreditado durante muito tempo. Alguns autores, Pereira (2008), Bechara et al. (2014) relatam que a necrose pode ser desencadeada por elevados níveis citoplasmáticos de cálcio com ativação das calpains (proteases dependentes de cálcio) e indução de espécies reativas de oxigênio, sugerindo assim uma possível necrose programada. Os autores ainda sugerem que é possível intervir farmacologicamente neste processo através de

modificações nas vias de desenvolvimento da necrose. Desta forma, é preciso cuidado na interpretação destes dados do ponto de vista de novas terapias.

Estudos realizados com o paladociclo $[Pd(dmpa)(dppf)]Cl$ (BPC)I (dppf = bis(difenilfosfino)ferroceno) demonstraram que o mesmo induz alterações na membrana lisossomal com liberação da catepsina B para o citosol. A catepsina B induz ativação das caspases e inicia-se a cascata de sinalização de morte celular em células de leucemia (PEREIRA, 2008). O mesmo composto também demonstrou ser citotóxico frente a linhagens de osteossarcoma Saos- 2, a qual é altamente resistente a tratamentos quimioterápicos (BECHARA, 2014). Os autores verificaram que parte da citotoxicidade deste composto esta relacionada aos mecanismos de apoptose e necrose de morte celular os quais se devem a mobilização do cálcio citosólico, a permeabilização da membrana lisosomal e uma translocação da proteína pró-apoptótica Bax com ativação da caspase 3.

Em outro estudo o paladociclo $[Pd_2(R_{(+)}-C^2, N-dmpa)_2(Cl)_2(dppe)]$ (7b) promove a oxidação dos grupos tióis de proteínas presentes nas membranas mitocondriais de células leucêmicas humanas K562. A oxidação desses resíduos tiólicos presentes nas membranas mitocondriais resulta na abertura dos poros de transição da permeabilidade mitocondrial, causando dissipação do potencial transmembrana mitocondrial ($\Delta\Psi$) e liberação de citocromo c no citosol. Na presença de dATP, o citocromo c induz a agregação do apoptossomo e a ativação da procaspase 9, a qual ativa a caspase 3. Redutores de tióis (DTT, NAC e GSH) inibem a oxidação dos tióis e toda a cascata de eventos que culminam na apoptose, mostrando que a morte celular nesse tipo de célula tumoral é desencadeada pela oxidação de grupos tióis induzida pelo ciclopaladado (MORAES et al., 2013).

Contudo novos estudos devem ser realizados para sugerir o mecanismo de indução de morte celular dos ciclopaladados **14**, **15** e **16**.

4.6 Ensaio hemolítico

Os ensaios acima relacionados mostram que os compostos são citotóxicos frente a células tumorais. Contudo é necessário verificar a sua toxicidade frente a células saudáveis, para uma possível aplicação como fármaco antitumoral. Portanto,

foi realizado um estudo prévio da toxicidade dos complexos **10-17** pelo ensaio hemolítico.

Os resultados do ensaio hemolítico estão na Tabela 23. O ensaio foi realizado em triplicata para cada um dos compostos analisados. A microplaca (Figura 88) foi submetida à leitura espectrofotométrica no UV-vis em comprimento de onda de 540 nm.

Tabela 23-Resultados obtidos para porcentagem de hemólise dos compostos 10-17.

Compostos	% de hemólise dos compostos			
	Concentração ($\mu\text{mol L}^{-1}$)			
	1,5	3	6	12
10	4,20	2,52	1,68	0,84
11	4,20	3,36	2,52	2,52
12	3,36	4,20	0,84	0,84
13	5,88	5,88	8,40	4,20
14	3,36	5,88	4,20	4,20
15	3,36	6,72	4,20	4,20
16	6,72	3,36	2,52	1,68
17	4,20	5,04	6,72	4,20

Fonte: Autor.

Figura 88-Microplaca contendo as amostras referentes ao teste hemolítico.



Na Figura 88 os poços A2, B2 e C2 contém o controle positivo do teste, solução de eritrócito com solução de triton, a qual gera 100% de hemólise isto porque a solução após incubação em 37°C está vermelha intensa indicando o rompimento da célula e o extravasamento do conteúdo intracelular, que no caso das hemácias é o pigmento de coloração avermelhada, hemoglobina. Em contraste percebe-se que o controle negativo do teste, poços A1, B1 e C1, também está correto, gerando 0% de hemólise, uma vez que a coloração da solução manteve-se

límpida sem extravasamento do conteúdo intracelular e sem rompimento de membrana plasmática.

Os resultados da Tabela 23 mostram que os valores de porcentagem de hemólise foram menores que 10%, e que não apresentam um comportamento dose-dependente, indicando que os compostos em questão não possuem ação hemolítica significativa em células sanguíneas humanas.

Estes resultados sugerem que os compostos não apresentam toxicidade significativa em eritrócitos humanos, não agredindo a membrana das células sanguíneas, o que é altamente desejável para aplicação como fármaco antitumoral.

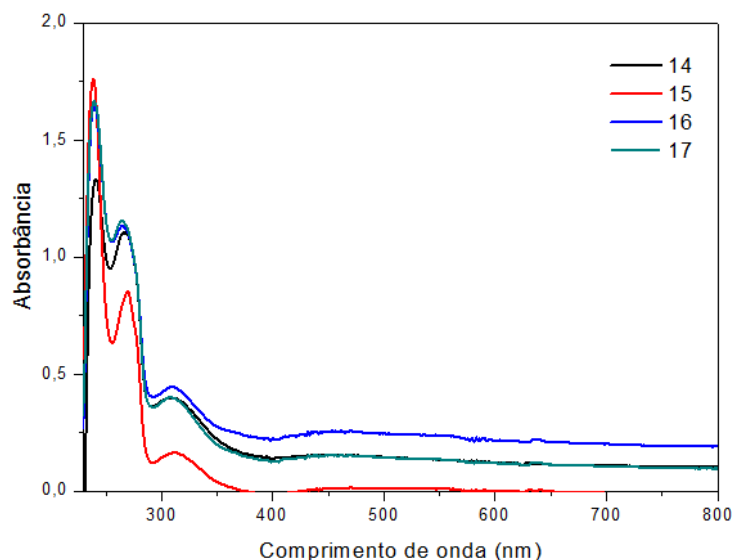
Outro aspecto importante a ser explorado na obtenção de moléculas bioativas é o seu alvo biológico e o seu modo de ação. Segundo Alberts et al., 2004, as terapias anticâncer tradicionais consistem principalmente em agentes (fármacos e radiações ionizantes) que danificam o DNA e a maquinaria que mantém a integridade dos cromossomos. Sendo assim um estudo qualitativo de interação dos complexos com o DNA foi realizado e é discutido a seguir.

4.7 Estudo de interação com DNA com os complexos 14-17.

Espectroscopia de absorção eletrônica no UV-vis é uma técnica bastante efetiva na obtenção de informações sobre a afinidade e modo de ligação do complexo ao DNA. Efeitos hiper-crômicos ou hipocrômicos, bem como deslocamento para o vermelho (batocrômico) ou azul (hipsocrômico) são observados no espectro UV-vis do composto após interação com DNA. A combinação de efeitos hipocrômico e batocrômico é indicativa do modo de intercalação, envolvendo os orbitais π^* do ligante intercalador com os orbitais π dos pares de bases do DNA. Portanto os níveis de energia diminuem, resultando num deslocamento para o vermelho. Em compensação, o orbital π^* acoplado é preenchido diminuindo a probabilidade de transições eletrônica e o hipocromismo é observado. Ao passo que, efeitos hiper-crômicos e hipsocrômico estão associados a outros tipos de interação, como por interação eletrostática ou por ligação covalente (BARRA; GODOY NETTO, 2015; KAZEMI et al., 2016).

Este estudo foi realizado com os complexos **14-17** e os espectros de absorção destes complexos na ausência do DNA são mostrados na Figura 89.

Figura 89-Espectros de absorção no UV-vis dos compostos 14-17 em DMSO.

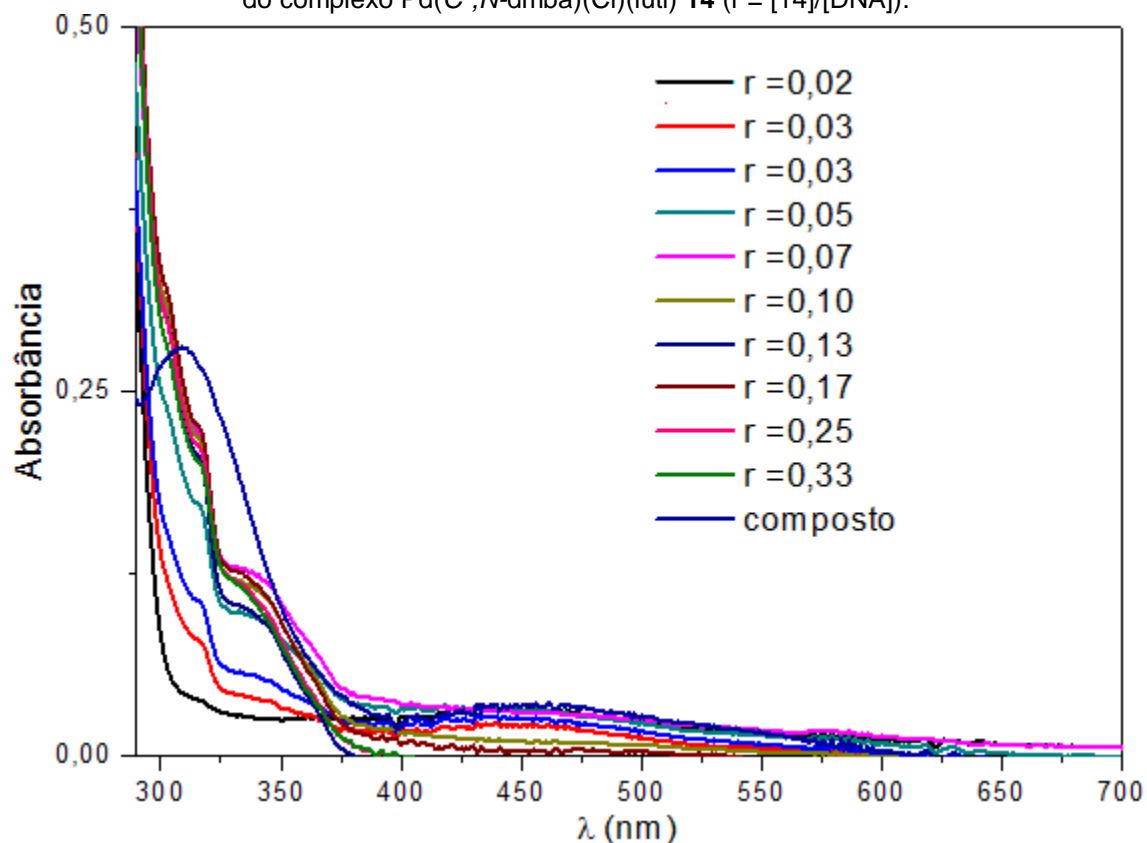


Fonte: Autor.

Os espectros dos complexos foram obtidos em DMSO e tampão tris-HCl/NaCl. Nestes espectros são observadas bandas intensas na região de 220 nm e 270 nm, associadas à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ dos ligantes aromáticos substituídos (PAVIA et al., 2010) e também do solvente DMSO. Uma outra banda, de baixa intensidade, é encontrada em 309 nm para os complexos **14**, **16** e **17** e 313 nm para **15** e, provavelmente devem-se a transição de transferência de carga ligante-metal do tipo $Py \rightarrow Pd$. Esta foi a banda monitorada neste estudo para fins de identificação de possíveis interações complexo-DNA, uma vez que o DNA e o DMSO absorvem praticamente na mesma região (260 nm).

No espectro de absorção em diferentes razões de $[Pd(C^2, N-dmba)(Cl)(luti)]/DNA$, Figura 90, no qual também foi incluído o espectro do composto sem o DNA, é possível observar que a banda de transferência de carga $L \rightarrow M$, em 309 nm, desloca-se para 317 nm (deslocamento batocrômico). Isto indica que houve interação entre o complexo e o DNA.

Figura 90-Espectro eletrônico na região do UV-vis do DNA em presença de crescentes concentrações do complexo Pd(C²,N-dmba)(Cl)(luti) **14** ($r = [14]/[DNA]$).



Fonte: Autor.

Os espectros dos compostos **15**, **16** e **17** com DNA não foram incluídos, pois estes sistemas exibem o mesmo comportamento observado para o complexo **14**. Contudo, este foi apenas um teste qualitativo e novos estudos deverão ser realizados com o auxílio de outras técnicas (espectroscopia de dicroísmo circular, medidas de viscosidade, eletroforese, entre outras para a elucidação do tipo de interação dos compostos com o DNA).

4.8 Investigação da atividade antimicrobacteriana

Os resultados antituberculose obtidos com compostos de paládio (da SILVA et al., 2014; de SOUZA et al., 2010; FERREIRA et al., 2012; MAIA et al., 2010; MORO et al 2015; da SILVA et al., 2015) motivaram a investigação da atividade dos complexos 10-17 frente aos bacilos causadores da tubercule. Permitem estabelecer, também, uma relação entre a estrutura e atividade para os presentes compostos. Na Tabela 24 são apresentados os valores de concentração inibitória mínima (CIM), que

representam a menor concentração do composto capaz de impedir a multiplicação da micobactéria, eliminando pelo menos 90% das mesmas.

Tabela 24-Concentrações inibitórias mínimas (CIM) dos compostos 10-17 frente aos bacilos *M. tuberculosis*

Composto	CIM ₉₀ (µg mL ⁻¹)	CIM ₉₀ (µmol L ⁻¹)
10	12 a 17	30 -43
11	9	18
12	4 a 5	10-12
13	5 a 9	12-22
14	>25	-
15	>25	-
16	>25	-
17	>25	-
Isoniazida (fármaco padrão)	0,03	0,22
Pirazinamida (fármaco padrão)	50 - 100	406-812

Fonte:Autor.

Na pesquisa de novos fármacos contra a tuberculose classificam-se como promissores aqueles com atividades iguais ou inferiores a 10 µg.mL⁻¹. Por isso as concentrações dos complexos **14-17**, as quais foram > 25 µg.mL⁻¹, não tiveram seus valores definidos. Em contrapartida os complexos **10-13**, incluem-se dentro desta classe, apresentando CIMs de 12, 4, 5 e 9 µg.mL⁻¹, respectivamente. Estes compostos, em comparação com a isoniazida (valor de CIM 0,03 µg.mL⁻¹), fármaco utilizado no tratamento da tuberculose (TB), foram menos efetivos contra a *M. tuberculosis* (MORO et al., 2009). No entanto, em relação à pirazinamida (CIM = 50 – 100 µg.mL⁻¹), outro fármaco usado contra a TB, os compostos são aproximadamente 12 vezes mais ativos. O composto **10**, contendo o ligante cloro, foi o menos ativo, indicando que a presença de ligantes mais moles e volumosos como o iodo, a azida e o cianato nos complexos **11**, **12** e **13**, respectivamente, conferem maior atividade a eles. O mesmo foi observado com os compostos [Pd(dmba)(Cl)(tu)] e [Pd(dmba)(Br)(tu)], em que a substituição do cloro pelo ligante bromo, mais volumoso, aumentou a atividade do complexo. Em relação a estes complexos é possível observar também que a substituição do ligante bidentado dmba pelo dmpa torna o complexo mais ativo. Os compostos **10-13** com o ligante bidentado dmpa foram mais ativos que os compostos **14-17** com o dmba. A diferença entre estes ligantes é a presença de uma metila a mais no ligante dmpa, o que sugere que o aumento da lipofilicidade pela presença de ligantes mais hidrofóbicos influencie na atividade dos compostos.

Por outro lado, a contribuição do ligante 2,6-lutidina para a atividade dos complexos possivelmente esta relacionada à diminuição das suas polaridades. Os substituintes α do ligante piridínico aumentam o impedimento estérico ao redor do paládio, conseqüentemente, aumenta o caráter lipofílico do complexo e favorece sua permeação pela camada lipídica da mebrana celular (FERREIRA et al., 2012; SILVA et al., 2015)

O composto com azida (**12**) e cianato (**13**) foram os mais ativos assim como observado nos complexos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{N}_3)(\text{tu})]$ ($12,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$) (MORO, 2011) e $[\text{Pd}(\text{N}_3)_2(\text{isn})_2]$ ($15,6 \mu\text{g.mL}^{-1}$) (SOUZA et al., 2010). A azida de sódio apresenta considerável atividade citotóxica contra a TB (CIM = $39 \mu\text{g mL}^{-1}$) (SOUZA et al. 2010), sugerindo que a coordenação da azida ao paládio confere ao complexo apreciável atividade frente a *Mycobacterium tuberculosis*.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As caracterizações espectroscópicas, principalmente por difração de raios X em monocristais, dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})]_2$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **1**, **I** **2**, N_3 **3**, NCS **4** e NCO **5**), $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **10**, **I** **11**, N_3 **12** e NCO **13**) e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **14**, **I** **15**, N_3 **16** e NCO **17**) sintetizados neste trabalho de doutorado, forneceu detalhes estruturais valiosos para a identificação e compreensão da estabilidade destes ciclopaladados. Os dados indicaram que os compostos **1-5** são dímeros devido à coordenação em ponte dos haletos (Cl e I) e dos pseudohaletos (N_3 , NCS e NCO), em que a coordenação em ponte dos ânions azida e cianato ocorre por um único átomo de N e a do ânion tiocianato pelos átomos de N e S. Os compostos **10-17** são monômeros resultantes da clivagem dos respectivos dímeros com o ligante 2,6-lutidina. A geometria de coordenação ao redor do centro metálico é quadrática planar levemente distorcida evidenciada pelos ângulos de ligação obtidos dos dados cristalográficos. Nos dímeros o plano de coordenação é formado pela ligação quelante dos átomos de N e C do ligante dmpa e por dois átomos de Cl, I, N-azida, N-cianato e N,S-tiocianato no complexos **1**, **2**, **3**, **4** e **5** respectivamente. Nos monômeros os planos de coordenação são formados pelos átomos de C e N dos ligantes ciclometalados dmpa ou dmba, pelo N do ligante 2,6-lutidina e pelo átomo do haleteto (cloro ou iodo) ou do pseudohaleteto (N-azida ou N-cianato).

A influência trans da ligação Pd-C sobre as ligações Pd-X são identificadas, tanto nas espécies diméricas quanto nos monômomeros. Foi possível observar que este efeito é mais pronunciado nos compostos com iodo, como observado pelas distâncias de ligação Pd-X nos compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{I})(\text{luti})]$ Pd-I (2,7415(3) Å) em relação às ligações Pd-Cl (2,4193(5) Å), Pd-N(azida) (2,139(2) Å) e Pd-N(cianato) (2,1929(3) Å); o que foi razoavelmente explicado pela teoria da polarização eletrostática.

Outro aspecto estrutural interessante destes compostos decorrente do efeito trans é a labilidade das ligações Pd-X, a qual facilita a interconversão dos complexos nas suas conformações *cisoide* e *transoide* como observado nos espectros de RMN ^1H dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})]_2$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **1**, **I** **2**, N_3 **3** e NCO **5**) e evidenciado em trabalhos como o de Ryabov et al., 1995, Edwards et al., 2005 e Gül; Nelson, 2000. As estruturas destes compostos mostram a formação do isômero

cis em oposição ao composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{NCS})]_2$ (**4**) que cristaliza no isômero *trans* se mantendo como uma espécie estável também em solução. Este fato é atribuído à natureza ambidentada do ânion tiocianato, que possibilita a coordenação via átomo de N ou S, dependendo a natureza do contra-ligante, conhecido como efeito antissimbiótico descrito por Pearson, 1973, e que torna este complexo mais estável no estado sólido, comprovado pela análise termogravimétrica, e em solução, dificultando até mesmo a clivagem pelo ligante 2,6-lutidina.

A coordenação do ligante 2,6-lutidina ocorre de forma perpendicular ao plano de coordenação do paládio e aumenta o impedimento estérico ao redor do metal dificultando reações de troca de ligantes por mecanismos associativos, e conseqüentemente aumentando a estabilidade química dos complexos em meio biológico.

As análises espectroscópicas bem com as análises elementar e termogravimétrica corroboram com as fórmulas e estruturas propostas para os complexos. O comportamento térmico dos compostos são semelhantes com uma etapa inicial de decomposição em que todos os ligantes são perdidos, seguido da formação de mistura de PdO e Pd⁰, na qual é possível observar em alguns casos absorção de O₂. Na última etapa de decomposição é obtido como resíduo Pd⁰ resultado da redução de PdO existente e evidenciado pelo evento endotérmico na curva DTA, característico dos compostos de paládio (STEVANATO; MAURO; GODOY NETTO, 2009; SANTANA et al. 2005)

Os testes de citotoxicidade frente a linhagens de vários tumores murinos e humanos indicaram que estes compostos apresentam potencial para candidatos a fármacos.

Os compostos **10-13** testados frente às linhagens de glioma U251, T98G e melanomas humanos malignos HT144 e LB373 MEL mostraram resultados comparáveis ao da cisplatina, fármaco utilizado no tratamento de vários tumores. Já os compostos **14-17** testados frente às linhagens tumorais murinas de mama e melanoma, 4T1, B16F10-nex2, respectivamente, e linhagens tumorais humanas de melanoma A2058, Skmel-110, Skmel-05, mostraram-se mais ativos que a cisplatina. Frente à linhagem A2058 considerada um modelo de tumor maligno altamente

agressivos e de alta resistência a tratamento, os compostos foram cerca de 52 vezes mais citotóxico que a cisplatina.

Verificou-se que o ligante 2,6-lutidina tem papel crucial para a atividade citotóxica dos complexos, assim como observado por Edwards et al., 2005. Isto também pode ser observado, comparando-se complexos análogos, por exemplo, no complexo [Pd(dmba)Cl(L)] a substituição do ligante (L) tu (tiouréia) pela 2,6-lutidina aumenta a atividade do mesmo. O complexo [Pd(dmba)(Cl)(tu)] (MORO et al., 2009) apresenta valor de IC₅₀ de 72,4 µmol L⁻¹ frente a linhagem LM3, enquanto o [Pd(dmba)(Cl)(luti)] **14** apresenta valores entre 0,55 – 6,17 µmol L⁻¹ para as linhagens , 4T1, B16F10-nex2, A2058, Skmel-110 e Skmel-05.

A necessidade de avaliar a toxicidade destes compostos frente a células saudáveis, para uma possível aplicação como fármaco antitumoral, levou a realização de um estudo prévio da toxicidade dos complexos **10-17** pelo ensaio hemolítico. Os resultados sugerem que os compostos não apresentam ação hemolítica efetiva, ou seja, não são tóxicos para eritrócitos humanos, não agredindo a membrana das células sanguíneas.

O estudo qualitativo por espectroscopia no UV-vis indica que houve interação entre os complexos **14 - 17** e o DNA.

Os ensaios com os bacilos da *M tuberculosis* mostraram resultados promissores para os compostos **10-13**, os quais foram aproximadamente 12 vezes mais ativos que o fármaco padrão, pirazinamida, utilizado no tratamento contra tuberculose. Estes ensaios mostraram a importância da natureza do ligante do anel ortometalado para a atividade do composto. Os compostos com o ligante dmpa apresentaram atividade inferior a 10 µg mL⁻¹ e os com dmba > 25 µg mL⁻¹. Foi possível observar nestes ensaios que a presença de ligantes mais volumosos como I, N₃ e NCO torna os complexos mais ativos. Estas evidências sugerem que o aumento do caráter hidrofóbico tem papel essencial para a atividade dos complexos. O composto [Pd(dmpa)(N₃)(luti)] (**12**), com azida, foi o mais ativo. O azida de sódio apresenta citotoxicidade relevante frente aos bacilos da TB, observa-se, portanto um efeito sinérgico com a coordenação.

Pretende-se para dar prosseguimento aos estudos biológicos com os complexos **10 - 17** realizar novos testes *in vitro* que permitam avaliar a citotoxicidade frente outras linhagens tumorais e as suas toxicidades frente a células saudáveis,

bem como verificar os mecanismos de morte celular. Além de estudos mais aprofundados de interação com o DNA com o auxílio de técnicas a espectroscopia de dicroísmo circular, medidas de viscosidade, eletroforese, entre outras; e possíveis interações com outros alvos farmacológicos, como as Topoisômerases e a catepsina B.

REFERÊNCIAS

ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. 1463 f.

ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J. Metal-based drugs that break the rules. **Dalton Transactions**, v. 45, p. 3201-3209, 2016.

ALMEIDA, E. T. et al. Emprego de compostos organometálicos mononucleares de paládio(II) na ativação de macrófagos peritoneais de camundongos. **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 405-408, 2005.

ALMEIDA, E. T. et al. Self-assembly of organometallic Pd(II) complexes via $\text{CH}_3 \cdots \pi$ interactions: the first example of a cyclopalladated compound with herringbone stacking pattern. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 10, p. 1394-1398, 2007.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer facts and figures 2016**. Atlanta, 2016.

ANANIAS, S. R. et al. Mono- and dinuclear palladium(II) compounds containing nitrogen ligands. Crystal and molecular structure of $[\text{Pd}(\text{N},\text{C-dmba})(\text{NCO})(2,3\text{-lut})]$ and $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{CCOMe})\text{Cl}(2,2'\text{-bipy})]$. **Transition Metal Chemistry**, v. 29, p. 284-290, 2004.

BARAN, E. J. Suplementação de elementos traços. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 7-12, 2005.

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

BARRA, C. V. et al. DNA binding, topoisomerase inhibition and cytotoxicity of palladium(II) complexes with 1,10-phenanthroline and thioureas. **Inorganica Chimica Acta**, v. 446, p. 54-60, 2016.

BASOLO, F.; PEARSON, R. G. **Mechanisms of inorganic reactions**: a study of metal complexes in solution. 2nd ed. New York: Wiley, 1967.

BECHARA, A. et al. Palladacycle (BPC) antitumour activity against resistant and metastatic cell lines: the relationship with cytosolic calcium mobilisation and cathepsin B activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 79, p. 24-33, 2014.

BEGLEY, G.; ELLIS, L. M. Raise standards for preclinical cancer research. **Nature**, v. 483, p. 531- 533, 2012.

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

BINCOLETTO, C. et al. Chiral cyclopalladated complexes derived from N,N-dimethyl-1-phenethylamine with bridging bis(diphenylphosphine)ferrocene ligand as inhibitors of the cathepsin B activity and as antitumoral agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 3047-3055, 2005.

BRABEC, V.; KASPARKOVA, J. Modifications of DNA by platinum complexes relation to resistance of tumors to platinum antitumor drugs. **Drug Resistance Updates**, v. 8, p. 131-146, 2005.

CAIRES, A. C. F. Recent advances involving palladium (II) complexes for the cancer therapy. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, p. 484-491, 2007.

CAIRES, A. C. F.; MAURO, A. E. Compostos ciclometalados de coordenação intramolecular. **Química Nova**, v. 19, p. 59-72, 1996.

CAIRES, A. C. F. et al. Síntese e atividade citotóxica de alguns azido-ciclopalladados estabilizados com ligantes bifosfínicos. **Química Nova**, v. 22, n. 3, p. 329-334, 1999.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA JÚNIOR, J. M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78, p. 98-106, 2008.

COLLINS, L.; FRANZBLAU, S. G. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 41, n. 5, p. 1004-1009, 1997.

COOPER, G. M.; HAUSMAN, R. E. **A célula: uma abordagem molecular**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

CORREA, R. S. et al. Ru(II)-based complexes with N-(acyl)-N'.N'- (disubstituted)thiourea ligands: synthesis, characterization, BSA- and DNA-binding studies of new cytotoxic agents against lung and prostate tumour cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 150, p. 63-71, 2015.

DEZ gráficos que explicam o impacto do câncer no mundo. **BBC Brasil**, fev 2016. Disponível em: <http://www.bbc.com/portuguese/noticias/2016/02/160204_gch_graficos_cancer_fn> . Acesso em: 07 jan. 2017.

DÍAZ-AYALA, R. et al. Thermal and surface analysis of palladium pyrazolates molecular precursors. **Journal of Thermal Analyses and Calorimetry**, v. 115, p. 479-488, 2014.

DUNAND, F. A.; HELM, L.; MERBACH, A. E. Solvent exchange on metal ions. **Advances in Inorganic Chemistry**, v. 54, p. 1-69, 2003.

DUPONT, J.; PFEFFER, M. **Palladacycles: synthesis, characterization and applications**. Weinheim: WILEY-VCH, 2008. 434 p.

EDWARDS, G. L. et al. In vitro and in vivo studies of neutral cyclometallated complexes against murine leukæmias. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 83, p. 980-989, 2005.

FANELLI, M. et al. New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agentes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 310, p. 41-79, 2016.

FARREL, N. Metal complexes as drugs and chemotherapeutic agentes. In: McCLEVERTY, J. A.; MEYER, T. J. (Ed.). **Comprehensive coordination chemistry II**. Amsterdam: Elsevier, 2003. Chap. 9.18, p. 809-840. v. 9. Applications of coordination chemistry.

FERREIRA, J. F. et al. Structure and antimycobacterial activity of the novel organometallic [Pd(C-bzan)(SCN)(dppp)] compound. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 23, p. 63-66, 2012.

GIANFERRARA, T.; BRATSOS, I; ALESSIO, E. A. Categorization of metal anticancer compounds based on their mode of action. **Dalton Transactions**, n. 37, p. 7588-7598, 2009.

GIGLI, R. et al. The biphosphinic paladacycle complex induces melanoma cell death through lysosomal–mitochondrial axis modulation and impaired autophagy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 107, p. 245-254, 2016.

GOLUB, A. M.; KÖHLER, H.; SKOPENKO, V. V. **Chemistry of peseudohalides**. New York: Elsevier, 1986. 479 p.

GORE, M. E. et al. A phase II trial of ZD0473 in platinum-pretreated ovarian cancer. **European Journal of Cancer**, v. 38, p. 2416-2420, 2002.

GRAY, H. B. Biological inorganic chemistry at the beginning of the 21st century. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 7, p. 3563-3568.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

GÜL, N.; NELSON, J. H. Halide-bridged palladium(II) dimers of orthometalated (S)-(+)-N,N-dimethyl- α -methylbenzylamine and (S)-(+)-N,N-dimethyl[1-(2-naphthyl)ethyl]amine: solution and solid-state structures and reactions with 3,4-dimethyl-1-phenylphosphole and allyldiphenylphosphine. **Organometallics**, v. 19, p. 91-104, 2000.

HAMBLEY, T. W. The influence of structure on the activity and toxicity of Pt anti-cancer drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 166, p.181-223, 1997.

HIGGINS, J. D. III; NEELY, L.; FRICKER, S. Synthesis and cytotoxicity of some cyclometallated palladium complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 49, p. 149-156, 1993.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Abc do câncer**: abordagens básicas para controle do câncer. Rio de Janeiro, 2011.

JONES, C.; THORNBACK, J. **Medicinal applications of coordination chemistry**. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2007.

JUDSON, I.; KELLAND, L. R. New developments and approaches in the platinum arena. **Drugs**, v. 59, n. 4, p. 29-36, 2000.

KABEŠOVA, M.; GAŽO, J. Structure and classification of thiocyanates and the mutual influence of their ligands. **Chemické Zvesti**, v. 34, n. 6, p. 800-841, 1980.

KACAR, O. et al. Evaluation of the molecular mechanisms of a palladium(II) saccharinate complex with terpyridine as an anticancer agent. **Anti-Cancer Drugs**, v. 25, n. 1, p. 17-29, 2014.

KARAMI, K. et al. Synthesis, electronic structure and molecular docking of new organometallic palladium (II) complexes with intercalator ligands: the influence of bridged ligands on enhanced DNA serum protein binding and in vitro antitumoral activity. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 827, p. 1-14, 2017.

KAZEMI, Z. et al. Synthesis, characterization and separation of chiral and achiral diastereomers of schiff base Pd(II) complex: a comparative study of their DNA- and HSA-binding. **Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology**, v. 163, p. 246-260, 2016.

LIMA, M. L. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. **Química Nova**, v. 30, n. 6, p. 1456-1468, 2007.

LIPPARD, J. S. The inorganic side of chemical biology. **Nature Chemical Biology**, v. 2, n. 10, p. 504-507, 2006.

LOPES, W. A.; FASCIO, M. Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 670-673, 2004.

LOSIER, P.; MacQUARRIE, D. C.; ZAWOROTKO M. J. X-ray crystal structure of trans-dichlorobis(2,6-lutidine)palladium(II). **Journal of Chemistry Crystallographic**, v. 26, n. 4, p. 301-303, 1996.

LUCCA NETO, V. A. et al. Synthesis characterization and thermal behavior of cyclopalladated compounds of the type $[Pd\{C_6H_4CH_2N(CH_3)_2\}(\mu-X)]_2$ (X = Cl, NCO, SCN, CN). **Polyhedron**, v. 18, p. 413-417, 1999.

MAIA, P. I. S. et al. Palladium(II) complexes with thiosemicarbazones. syntheses, characterization and cytotoxicity against breast cancer cells and anti-mycobacterium tuberculosis activity. **Journal Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 7, p. 1177-1186, 2010.

MARTÍNEZ-LILLO, J. et al. Rhenium(IV) cyanate complexes: synthesis, crystal structures and magnetic properties of $\text{NBu}_4[\text{ReBr}_4(\text{OCN})(\text{DMF})]$ and $(\text{NBu}_4)_2[\text{ReBr}(\text{OCN})_2(\text{NCO})_3]$. **Inorganica Chimica Acta**, v. 359, p. 4343-4349, 2006.

MAURO, A. E. et al. Synthesis and X-ray studies of di- μ -cyanato-bis[(cyanato)(N,N-dimethylenediamine)(copper(II))]. **Polyhedron**, v. 9, n. 24, p. 2937-2939, 1990.

MAURO, A. E. et al. Mixed pseudohalide complexes of copper(II). crystal and molecular structure of $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\text{NCS})(\text{tmen})]_n$ and of $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\text{NCO})(\text{tmen})]_2$ (tmen = N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine). **Transition Metal Chemistry**, v. 29, p. 893-899, 2004.

MONNERET, C. Platinum anticancer drugs, from serendipity to rational design. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 11, p. 286-295, 2011.

MONTANARI, C. A. Química medicinal: contribuição e perspectiva no desenvolvimento da farmacoterapia. **Química Nova**, v. 18, n. 1, p. 56-64, 1995.

MORAES, V. W. R. et al. Organopalladium compound 7b targets mitochondrial thiols and induces caspase-dependent apoptosis in human myeloid leukemia cells. **Cell Death & Disease**, v. 4, n. 6, 2013. doi:10.1038/cddif.2013.190.

MORO, A. C. **Espécies moleculares e supramoleculares de Pd(II) com ligantes mono, bi e polidentados**: caracterização estrutural e atividades biológicas. 2011. 129 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2011.

MORO, A. C.; MAURO, A. E.; ANANIAS, S. R. Clivagem dos ciclopalladados diméricos $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{m-X})]_2$ (dmba = N,N-dimetilbenzilamina; X = Cl, N₃, NCO) por tiouréia. **Eclética Química**, v. 29, n. 1, p. 57-61, 2004.

MORO, A. C. et al. Antitumor and antimycobacterial activities of cyclopalladated complexes: X-ray structure of $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{Br})(\text{tu})]$ (dmba = N,N-dimethylbenzylamine, tu = thiourea). **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 4611-4615, 2009.

MORO, A. C. et al. Binuclear cyclopalladated compounds with antitubercular activity: synthesis and characterization of $[\{\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})\}_2(\mu\text{-bpp})]$ (X = Cl, Br, NCO, N₃; bpp = 1,3-bis(4-pyridyl)propane). **Journal of Coordination Chemistry**, v. 65, n. 8, p. 1434-1442, 2012.

MORO, A. C. et al. C²,N-dimethylbenzylamine cyclopalladated compounds: evaluation of cytotoxic, mutagenic and antitubercular activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, p. 2879-2888, 2015.

MOSMANN, 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.

NAKAMOTO, K. Thiocyanato and other pseudohalogeno complexes. In: _____. **Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds**. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, 1997. p. 116-126. Part A, sect III.

NATILE, G.; COLUCCIA, M. Current status of trans-platinum compounds in cancer therapy. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 216, p. 383-410, 2001.

NGUYEN, A. et al. Ferrocifens and ferrocifenols as new potential weapons against breast cancer. **Chimia**, v. 61, n. 11, p. 716-724, 2007.

NOGUEIRA, S. **Ciência proibida**. São Paulo: Abril, c2015.

NORBURY, A. H. The co-ordination of the thiocyanate group. **Journal of Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical Chemistry**, n. 9, p. 1089-1091, 1971.

ORVIG, C.; ABRAMS, M. J. Medicinal inorganic chemistry: introduction. **American Chemical Society**, v. 99, n. 9, p. 2201-2203, 1999.

PATRICK, G. L. **An introduction to medicinal chemistry**. Oxford: University Press, 1995.

PAVIA, D. et al. **Introdução à espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 700 p.

PEARSON, R. G. Antisymbiosis and trans effect. **Inorganic Chemistry**, v. 12, n. 3, p. 712-713, 1973.

PEREIRA, F. E. G. **Avaliação pré-clínica da atividade antitumoral do composto paladacilo ferroceno em linhagem celular estabelecida de osteossarcoma humano (Saos-2)**. 2008. 66 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, 2008.

PRINCE, S.; MAPOLIE, S.; BLANCKENBERG, A. Palladium-based anti-cancer therapeutics. In: SCHWAB, M. (Ed.). **Encyclopedia of cancer**. New York: Springer Berlin Heidelberg, 2015.

ROCHA, F. V. et al. Synthesis, characterization, X-ray structure, DNA cleavage, and cytotoxic activities of palladium(II) complexes of 4-phenyl-3-thiosemicarbazide and triphenylphosphane. **European Journal of Inorganic Chemistry**, p. 4999-4505, 2013.

ROCHA, F. V. et al. Cationic Pd(II) complexes acting as topoisomerase II inhibitors: synthesis, characterization, DNA interaction and cytotoxicity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 159, p. 165-168, 2016.

ROCHA, M. C. et al. Citotoxicity and immune response induced by organopalladium(II) compounds in mice bearing ehrlich ascites tumour. **Journal Brazilian Chemical Society**, v. 18, n. 8, p. 1473-1480, 2007.

RODRIGUES, E. G. et al. Cyclopalladated compounds as chemotherapeutic agents: antitumor activity against a murine melanoma cell line. **International Journal of Cancer**, v. 107, p. 498-504, 2003.

RYABOV, A. D. et al. Kinetics and mechanism of halogen-bridge cleavage in dimethylaminomethylphenyl-C¹,N pallada- and platina cycles by pyridines, pressure effects, and crystal structures of the N,N-cis reaction product, its N,N-trans orthometallated analogue and a dimer of similar reactivity. **Journal of Chemical Society Dalton Transactions**, n. 6, p. 999-1006, 1995.

SANTANA, A. M. et al. 1,3-dipolar cycloaddition of CS₂ to the coordinated azide in the cyclopalladated [Pd(bzan)(μ-N₃)₂]. crystal and molecular structure of di(μ-N,S-1,2,3,4-thiatriazole-5-thiolate)bis[(benzylideneanilineC²,N)palladium(II)]. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 53, p. 163-172, 2001.

SERRANO, F. A. et al. A cyclopalladated complex interacts with mitochondrial membrane thiol-groups and induces the apoptotic intrinsic pathway in murine and cisplatin-resistant human tumor cells. **BMC Cancer**, v. 11, p. 296-302, 2011.

SILVA, A. C. **Efeitos da dose única de parecoxibe sobre a morte celular em rins de ratos submetidos à hemorragia aguda**. 2014. 71 f. Tese (Doutorado em Anestesiologia) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2014.

SILVA, C. et al. Pyrazolyl Pd(II) complexes containing triphenylphosphine: synthesis and antimycobacterial activity. **Polyhedron**, v. 100, p. 10-16, 2015.

SILVA, C. et al. Synthesis and antimycobacterial activity of new pyrazolate-bridged dinuclear complexes of the type [Pd(μ-L)(N₃)(PPh₃)₂] (PPh₃ = triphenylphosphine; L = pyrazolates). **Inorganic Chemistry Communications**, v. 48, p. 153-155, 2014.

SHARMA, K. N. et al. Palladium(II) complexes of pyrazolated thioselenoethers: syntheses, structures, single source precursors of Pd₄Se and PdSe nanoparticles and potential for catalyzing Suzuki–Miyaura coupling. **Dalton Transactions**, v. 42, p. 3908-3018, 2013.

SHELDRIK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographic A**, v. 68, p. 112-122, 2008.

SIRAJUDDIN, M.; ALI, S.; BADSHAH, A. Drug–DNA interactions and their study by UV–visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 124, p. 1-19, 2013.

SOCRATES, G. **Infrared characteristic group frequencies**: tables and charts. 2nd ed. New York: Wiley, 1997.

SOLDEVILA-BARREDA, J. J.; SADLER, P. J. Approaches to the design of catalytic metallodrugs. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 25, p. 172-183, 2015.

SOUZA, R. A. **Compostos de Pd(II) contendo ligantes piridínicos:** potencialidades biológicas e aspectos estruturais. 2013. 152 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2013.

SPENCER, J. et al. Synthesis of a 1,4-benzodiazepine containing palladacycle with in vitro anticancer and cathepsin B activity. **Dalton Transactions**, n. 22, p. 4299-4303, 2009.

STEVANATO, A.; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V. Thermal and spectroscopic investigation on N,N-dimethylbenzylamine based cyclopalladated compounds containing isonicotinamide. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 97, p. 149-152, 2009.

THOMPSON, K. H.; ORVIG, C. Boon and bane of metal ions in medicine. **Science**, v. 300, p. 936-939, 2003.

TURCO, A.; PECILE, C. Co-ordination of the thiocyanate group in inorganic compounds. **Nature**, v. 191, p. 76-77, 1961.

VICENTE, J.; ARCAS, A.; BAUTISTA, D. The difficulty of coordinating mutually trans phosphine and aryl ligands in palladium complexes and its relation to important coupling processes. Syntheses and crystal structures of a family of palladium phosphino, triflato, perchlorato, and aquo-2-(aryloxy)aryl complexes. **Organometallics**, v. 16, p. 2127-2138, 1997.

WEISS, R. B.; CHRISTIAN, M. C. New cisplatin analogues in development. **Drugs**, v. 46, n. 3, p. 360-377, 1993.

WEISS, J. T. et al. Extracellular palladium-catalysed dealkylation of 5-fluoro-1-propargyl-uracil as a bioorthogonally activated prodrug approach. **Nature Communications**, v. 5, 2014. doi:10.1038/ncomms4277.

WONG, E.; GIANDOMENICO, C. M. Current status of platinum-based antitumor drugs. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2451-2466, 1999.

ZIPS, D.; THAMES, H. D.; BAUMANN, M. New anticancer agents: in vitro and in vivo evaluation. **In vivo**, v. 19, p. 1- 8, 2005.

ZUKERMAN-SCHPECTOR, J. et al. Structure of di- μ -cyanato-bis[cyanato(N,N-diethylethylenediamine)copper(II)], [Cu(NCO)₂(diEten)]₂. **Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications**, v. 47, n. 5, p. 957-959, 1991.