



UNESP – UNIVERISDADE ESTADUAL PAULISTA
INSTITUTO DE QUÍMICA



GABRIELA FRANCINI BOZZA RICCI

Oximas ortopaladadas contendo fosfinas: síntese,
caracterização estrutural e estudos biológicos

ARARAQUARA

2018

GABRIELA FRANCINI BOZZA RICCI

**Oximas ortopaladadas contendo fosfinas: síntese,
caracterização estrutural e estudos biológicos**

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

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto
Co-orientador: Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida

Araraquara
2018

FICHA CATALOGRÁFICA

R491o Ricci, Gabriela Francini Bozza
Oximas ortopaladadas contendo fosfinas: síntese,
caracterização estrutural e estudos biológicos / Gabriela
Francini Bozza Ricci. – Araraquara : [s.n.], 2018
240 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Química

Orientador: Adelino Vieira de Godoy Netto

Coorientador: Eduardo Tonon de Almeida

1. Compostos organometálicos. 2. Oximas. 3. Compostos
de fósforo. 4. Paládio. 5. Compostos de coordenação.

I. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

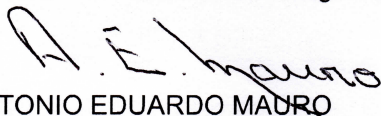
TÍTULO DA TESE: "Oximas ortopaladadas contendo fosfinas: Síntese, caracterização estrutural e estudos biológicos"

AUTORA: GABRIELA FRANCINI BOZZA RICCI
ORIENTADOR: ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO
COORIENTADOR: EDUARDO TONON DE ALMEIDA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO
Departamento de Química Geral e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara



Prof. Dr. ANTONIO EDUARDO MAURO
Departamento de Química Geral e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara



Dr. NIVALDO BORALLE
Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara



Prof. Dr. VICTOR MARCELO DEFLON
Departamento de Química e Física Molecular / Instituto de Química - USP - São Carlos



Profª. Drª. CLELIA MARA DE PAULA MARQUES
Departamento de Química / Universidade Federal de São Carlos - UFSCAR - São Carlos

Araraquara, 14 de setembro de 2018

DADOS CURRICULARES

1. Dados Pessoais

Nome: Gabriela Francini Bozza Ricci

Data de Nascimento: 24/08/1987

Nacionalidade: Brasileira

Naturalidade: Barra Bonita – SP

Estado Civil: Casada

Filiação: Carlos Roberto Bozza

Sandra Regina Barbosa Bozza

e-mail: gabrielafrancini@gmail.com

Endereço para correspondência: Rua Antônio Guerreiro, 116. Jardim Carolina. Barra Bonita – SP. CEP 17340-000

2. Formação Acadêmica

2014-2018 Doutorado em Química – Área de Concentração: Inorgânica
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
IQ-UNESP, Araraquara – SP

2012-2014 Mestrado em Química – Área de Concentração: Inorgânica
Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL-MG
Alfenas – MG

2009-2014 Bacharelado em Química com Atribuições Tecnológicas
Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL-MG
Alfenas – MG

2007-2011 Licenciatura em Química
Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL-MG
Alfenas – MG

3. Atividades Científicas

3.1 Artigos Completos Publicados em Periódicos

BOZZA, G. F.; FARIAS, R. L. de; SOUZA, R. F. F. de; ROCHA, F. V.; BARRA, C. V.; DEFLON, V. M.; ALMEIDA, E. T. de; MAURO, A. E.; NETTO, A. V. G. Palladium orthometallated complexes containing acetophenoneoxime: Synthesis, crystal structures and hirshfeld surface analysis. **Journal of Molecular Structure**, v. 1175, n.5, p. 195-207, 2019.

BOZZA, G. F.; SARTO, L. E.; TORRES, C.; GODOY NETTO, A. V. de; ALMEIDA, E. T. de. Synthesis and thermal behavior study of complexes of the type $[Pd(\mu-X)(4\text{-eb-}p\text{-phen})]_2$ ($X = Cl, Br, I, N_3, NCO, SCN$) and 4-eb-*p*-phen [bis(4-ethylbenzyl)*p*-phenylenediimine]. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 118, p. 67-74, 2014.

SARTO, L. E.; LANDRE, I. M. R.; BOZZA, G. F.; TORRES, C.; ALMEIDA, ED. T. de. Synthesis and characterization of palladium(II) complexes $[PdX_2(p\text{-diben})]$ ($X = Cl, Br, I, N_3, \text{ or } NCO$; *p*-diben = *N,N*-bis(4-dimethylaminobenzylidene)ethane-1,2-diamine): crystal structure of $[Pd(N_3)_2(p\text{-diben})]$. **Transition Metal Chemistry (Weinheim)**, v. 39, p. 495-500, 2014.

SANTOS, L. M.; SARTO, L. E.; BOZZA, G. F.; ALMEIDA, E. T. de. Química de Coordenação: Um Sonho Audacioso de Alfred Werner. **Revista Virtual de Química**, v. 6, p. 1260-1281, 2014.

3.2 Capítulo de Livro Publicado

BOZZA, G. F.; BARROS, J. A. V. A.; HORNINK, G. G. Avaliação de aplicativos para o ensino de Tabela Periódica. In: HORNINK, G.G. (Org.). **Tecnologias digitais mediando o ensino-aprendizagem de Ciências**. Alfenas: Unifal-MG, 2018. p. 109-152.

3.3 Atividades Acadêmicas Relevantes

XXXVII ESCOLA DE VERÃO EM QUÍMICA, Prof. Dr. José Tércio B. Ferreira. “Química e Saúde. 13 a 17 de fevereiro de 2017, UFSCar.

Instituto de Química – UNESP, Araraquara, 2016.

Participação como estagiário docente na disciplina Química Geral (teórica): Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, sob a supervisão do professor doutor Adelino Vieira de Godoy Netto. Carga horária: 60 horas/semestre.

Workshop Escrita Científica. Carga horária: 3h. 2016. Promovido pela Comissão Organizadora da 32º Encontro de Secretários da Unesp, com apoio da Unesp – FO/CAR. e da Sorriso Junior.

Mulheres na Ciência, 2016: o Gênero na Pós-Graduação. 2016. IQ-UNESP Ar. (Palestras).

1st UNESP NMR Symposium - Recent Advances in NMR Spectroscopy: A Powerful Tool for Fundamental and Applied Research, 2014. (Simpósio).

Simpósio em Comemoração ao ano Internacional da Cristalografia: Impacto da Cristalografia nas diferentes áreas da Ciência, módulo II, X-Ray Absorption. 2014.

34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Apresentação do trabalho: Síntese e caracterização espectroscópica de complexos de paládio(II) contendo o ligante bis(4-etil-benzil)-*p*-fenileno-di-imina. 2011.

IV Jornada Científica da Universidade Federal de Alfenas-MG. Apresentação do trabalho: Síntese e caracterização espectroscópica de complexos de paládio(II) contendo o ligante bis(4-etil-benzil)-*p*-fenileno-di-imina. 2011.

V Semana da Química da UNIFAL-MG. 2011.

III Jornada Científica da Universidade Federal de Alfenas-MG. Apresentação do trabalho: Síntese e caracterização espectroscópica de complexos de paládio(II) contendo ligante imínico. 2010.

XXIV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química- MG. Apresentação do trabalho: Síntese e caracterização espectroscópica de complexo de paládio(II) contendo ligantes imínicos, Síntese e caracterização espectroscópica de complexo de paládio(II) contendo o ligante imínico *p-fen*. 2010.

II Jornada Científica da Universidade Federal de Alfenas-MG. Apresentação do trabalho: Planejamento, síntese e caracterização espectroscópica de novos complexos de paládio(II) contendo ligantes imínicos. 2009.

IV Semana da Química. UNIFAL-MG. 2009. (Seminário).

1º Seminário Sobre Formação de Professores. UNIFAL-MG. 2007.

III Semana da Química. Comissão Organizadora. UNIFAL-MG. 2007.

3.4 Projetos de pesquisa

2014 – 2015 - Síntese e caracterização do ligante nitrogenado a partir da reação entre etilenodiamina e 2,5-dimetoxibenzaldeído e seus respectivos complexos de paládio(II). Coordenador: Eduardo Tonon de Almeida. Integrantes: Gabriela Francini Bozza; Luis Eduardo Sarto; Elba Pereira de Gois; Érika Bafume.

2014 – 2015 - Síntese e caracterização de novos complexos de paládio(II), ciclometalados ou não, a partir do ligante nitrogenado da reação entre trans-cinamaldeído e orto-fenilenodiamina. Coordenador: Eduardo Tonon de Almeida. Integrantes: Gabriela Francini Bozza; Luis Eduardo Sarto; Elba Pereira de Gois; Antônio de Souza Reis Júnior.

2012 – 2014 - Síntese e caracterização de complexos de paládio(II) contendo ligantes imínicos. Aspectos estruturais e potencialidades biológicas. Coordenador: Eduardo Tonon de Almeida. Integrantes: Claudia Torres, Gabriela Francini Bozza.

2011 – 2012 - Síntese e caracterização espectroscópica de novos complexos de paládio(II), a partir do ligante $\text{H}_3\text{C}-p\text{-(C}_6\text{H}_4\text{)-CH=N-CH-CH-N=CH-(C}_6\text{H}_4\text{)-}p\text{-CH}_3$. Projeto certificado pela empresa Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG. Coordenador: Eduardo Tonon de Almeida. Integrantes: Elba Pereira de Gois; Gabriela Francini Bozza.

2010 – 2011 - Síntese e caracterização espectroscópica de novos complexos de paládio(II), a partir do ligante $\text{H}_3\text{C-H}_2\text{C-}p\text{-(C}_6\text{H}_4\text{)-CH=N-CH-CH-N=CH-(C}_6\text{H}_4\text{)-}p\text{-CH}_2\text{-CH}_3$. Projeto de pesquisa pelo programa de bolsas da FAPEMIG. Coordenador: Eduardo Tonon de Almeida. Integrantes: Elba Pereira de Gois, Gabriela Francini Bozza.

3.5 Apresentação de trabalhos em congressos e outros eventos

BOZZA, G. F.; SARTO, L. E.; GOIS, E. P.; TORRES, C.; ALMEIDA, E. T. de. Síntese e caracterização térmica de novos complexos de paládio(II), a partir do ligante $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-p-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{CH}=\text{N}-p-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{N}=\text{CH}-(\text{C}_6\text{H}_4)-p-\text{CH}_2-\text{CH}_3$. **VIII Congresso Brasileiro e III Congresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria**. 2012.

BOZZA, G. F.; SARTO, L. E.; GOIS, E. P.; LEGENDRE, A. O.; TORRES, C.; ALMEIDA, E. T. de. Síntese e caracterização espectroscópica de complexos de paládio(II) contendo o ligante *bis*(4-etil-benzil)-*p*-fenileno-di-imina. **34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. 2011.

SOUZA, T. E.; BOZZA, G. F.; MENDES, P. F.; SILVA, H. V. R.; LEGENDRE, A. O.; DORIGUETTO, A. C. Obtenção e Caracterização Termoanalítica e Espectroscópica de Iminocompostos Ciclopaladados Mono- e Binucleares. **34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. 2011.

BOZZA, G. F.; SARTO, L. E.; GOIS, E. P.; TORRES, C.; ALMEIDA, E. T. de. Síntese e caracterização espectroscópica de complexos de paládio(II) contendo o ligante *bis*(4-etil-benzil)-*p*-fenileno-di-imina. **IV Jornada Científica da Unifal-MG**. 2011.

SOUZA, T. E.; BOZZA, G. F.; MENDES, P. F.; SILVA, H. V. R.; LEGENDRE, A. O.; DORIGUETTO, A. C. Obtenção e Caracterização Termoanalítica e Espectroscópica de Iminocompostos Ciclopaladados Mono- e Binucleares. **XXV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química- MG**. 2011.

BOZZA, G. F.; SARTO, L. E.; GOIS, E. P.; TORRES, C.; ALMEIDA, E. T. de. Síntese e caracterização espectroscópica de novos complexos de paládio(II) contendo ligantes imínicos. **XXV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química- MG**. 2010.

BOZZA, G. F.; SARTO, L. E.; GOIS, E. P.; TORRES, C.; ALMEIDA, E. T. de. Síntese e caracterização espectroscópica de complexos de paládio(II) contendo ligantes imínicos. **III Jornada Científica da Unifal-MG**. 2010.

SARTO, L. E.; BOZZA, G. F.; GOIS, E. P.; TORRES, C.; ALMEIDA, E. T. de. Planejamento, síntese e caracterização espectroscópica de novas bases de Schiff para posterior complexação com Pd(II). **XXIV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química - MG**. 2010.

SARTO, L. E.; BOZZA, G. F.; GOIS, E. P.; TORRES, C.; ALMEIDA, E. T. de. Planejamento, síntese e caracterização espectroscópica de novas bases de Schiff para posterior complexação com Pd(II). **III Jornada Científica da Unifal-MG**. 2010.

BOZZA, G. F.; GOIS, E. P.; TORRES, C.; ALMEIDA, E. T. de. Síntese e caracterização de complexo de paládio(II) contendo o ligante imínico *p-fen*. **XXIV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química - MG**. 2010.

BOZZA, G. F.; SARTO, L. E.; GOIS, E. P.; ALMEIDA, E. T. de. Planejamento, síntese e caracterização espectroscópica de novos complexos de paládio(II) contendo ligantes imínicos. **II Jornada Científica da Universidade Federal de Alfenas-MG**. 2009.

*Aos meus pais Carlos e Sandra, meu irmão,
Leonardo, pelos ensinamentos, base e exemplo de
vida, e ao meu marido Eduardo, pelo amor,
companheirismo e apoio em todos os momentos.*

AGRADECIMENTOS

Inicio meus agradecimentos ao meu orientador, Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto, pelos ensinamentos, sempre com muita paciência e boa vontade, por seu otimismo em todos os aspectos. Muito obrigada por ser nosso exemplo de profissionalismo e admiração. Ao meu co-orientador Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida, por ser minha família mineira, estar presente sempre, me ajudando e incentivando desde os primeiros passos na Química.

Ao Prof. Dr. Antonio Eduardo Mauro e Prof. Dr. Jose Clayston Pereira pelos conselhos no laboratório e pela discussão e sugestões na qualificação. Ao Prof. Dr. Victor Deflon pelas medidas DRX. Ao Prof. Dr. Nivaldo pela obtenção e dicas nos espectros de RMN.

Aos técnicos e demais funcionários do Instituto de Química de Araraquara, em especial ao Rafael por estar sempre disposto a nos ajudar no laboratório e pelas medidas de IV e aos funcionários da pós-graduação e da biblioteca pela prestatividade e atenção. Estendo meus agradecimentos à todos os professores da UNESP e da UNIFAL que contribuíram para minha formação profissional.

À CAPES, pelo apoio financeiro e à UNESP por todo apoio teórico e estrutural.

Aos amigos que fiz no laboratório de Coordenação e Organometálicos, onde algumas pessoas tiveram participação protagonista nesta trajetória, auxiliando direta ou indiretamente no desenvolvimento deste trabalho: Barbara, Carol, Débora, Fillipe, Gislaine, Guilherme, Jader, Jecika, Marcelo, Nathália, Renata, Ronan, Renan Lira, Renan Zanette e Thales obrigada por todo apoio e por dividir conhecimentos e experiências. Não poderia esquecer meus amigos que a UNIFAL-MG me deu e que serão pra sempre: Ana, Camilex, Claudinha, Juan, Iara, Luis e Paty.

Aos meus pais, Carlos e Sandra, por nunca se ausentarem, por sempre colocarem minha educação em primeiro lugar, não medindo esforços para me auxiliar no que fosse necessário. Agradeço a vocês pela paciência e apoio de sempre. Ao meu irmão, Leonardo, por estar sempre presente, me apoiando e incentivando durante todo percurso. Obrigada pela alegria em nossa família. À toda minha família, meus avós, meus tios, primos e a família que o Eduardo e a vida me deram, em especial ao Aguinaldo, à Susana e à Aline, que não medem esforços pra ver nossa felicidade.

Ao grande amor da minha vida, meu marido, Eduardo, por ser sempre meu companheiro, me apoiando e amparando, por compartilhando meus sonhos e trilhar comigo todos os caminhos. Com você ao meu lado tudo fica melhor, tudo fica mais fácil.

E por último e mais importante, à Deus, pela minha saúde, sabedoria, força de vontade e por guiar o meu caminho com muita paz, alegria e prosperidade.

“Se enxerguei mais longe, foi porque me apoiei sobre os ombros de gigantes.”

(Isaac Newton)

RESUMO

Ciclopaladados constituem uma classe de organometálicos de grande interesse, sobretudo por suas extensas aplicações em diversas áreas da Química. Dentre os compostos susceptíveis a reação de ortometalação destacam-se as oximas, onde apesar do frequente emprego de complexos ciclopaladados contendo derivados das oximas, como catalisadores ou pré-catalisadores eficientes, pouco se sabe sobre as potencialidades biológicas dos mesmos. Foram sintetizados doze compostos quelatos de paládio inéditos pela clivagem em ponte de compostos do tipo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-oxima})]_2$ e fosfinas terciárias (L) $\{\text{C}^2, \text{N-oxima} = \text{acetofenona oxima ou benzaldeido xima}; \text{L} = \text{trifenilfosfina (PPh}_3\text{)}, \text{tri}(p\text{-toluil)fosfina (tpf)}, \text{tris-(4-fluorfenilfosfina (tfpp)}, \text{tris-(4-metoxifenil)fosfina (tmf)}, \text{difetil-(}p\text{-toluil)-fosfina (dpt)} \text{ e } \text{triciclohexilfosfina (PCy}_3\text{)}\}$. Os compostos foram caracterizados por análise elementar, análise térmica (termogravimétrica e diferencial), espectroscopia vibracional na região do infravermelho e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{31}P . As estruturas cristalinas e moleculares de nove compostos foram determinadas por difratometria de raios X de monocristal, onde $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, onde $\{\text{L} = (\text{PPh}_3), (\text{tfpp}), (\text{tmf}), (\text{dpt}) \text{ e } (\text{PCy}_3)\}$ e $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{L})]$, em que $\{\text{L} = (\text{PPh}_3), (\text{tpf}), (\text{tfpp}) \text{ e } (\text{PCy}_3)\}$. Além disso, cálculos da superfície de Hirshfeld foram realizados para explorar a natureza e as principais contribuições de diferentes contatos intermoleculares na estabilidade do empacotamento do cristal. Experimentos preliminares para determinar o potencial citotóxico dos compostos foram realizados frente a MCF-7 (adenocarcinoma mamário humano), LM3 (adenocarcinoma mamário murino), A549 (adenocarcinoma epitelial de pulmão humano) e MCR5 (fibroblasto de pulmão humano) e ensaios preliminares a respeito da atividade inibitória frente as catepsinas B e L também foram avaliados, sugerindo um possível modo de ação para os compostos obtidos e testados.

Palavras-chave: Compostos ciclopaladados. Oximas. Fosfinas.

ABSTRACT

Cyclopalladated complexes represent an interesting class of organometallic compounds, mainly for their extensive uses in several areas of Chemistry. Among the organic compounds prone to orthometallation reaction, oximes have attracted considerable attention since their cyclopalladated derivatives have been employed as catalysts in many organic reactions. Despite the intensive work on this area, studies on the biological activity of these compounds remain scarce in the literature. In this context, this work deals with the synthesis, spectroscopic and structural investigation on a series of cyclopalladated compounds of general formulae $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-oxime})(\text{L})]$ ($\text{C}^2, \text{N-oxime}$ = orthometallated acetophenoneoxime (**afox**) or benzaldehydeoxime (**bzox**); L = monodentate phosphines). Bridge-splitting reactions between $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-oxime})(\mu\text{-Cl})_2]$ and phosphines (L = triphenylphosphine (**PPh**₃), tri(*p*-tolyl)phosphine (**tpf**), tris(4-fluorophenyl)phosphine (**tfpp**), tris-(4-methoxyphenyl)phosphine (**tmf**), diphenyl(*p*-tolyl)phosphine (**dpt**) and tricyclohexylphosphine (**PCy**₃)} in a 1:2 ratio, yielded neutral mononuclear cyclopalladated compounds of the type $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-oxime})(\text{L})]$. The compounds have been characterized by elemental analyses, IR and ¹H-, ¹³C and ³¹P{¹H}-NMR spectroscopies, and thermal analysis TG-DTA. The crystal and molecular structures of the compounds $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$ {L = (**PPh**₃), (**tfpp**), (**tmf**), (**dpt**) and (**PCy**₃)} and $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{L})]$ {L = (**PPh**₃), (**tpf**), (**tfpp**) and (**PCy**₃)} have been determined by single-crystal X-ray diffraction. Hirshfeld surface calculations have been carried out to explore the nature and major contributions of different intermolecular contacts towards crystal packing stability. Preliminary cytotoxic evaluation of the compounds towards MCF-7 (human breast adenocarcinoma), LM3 (murine mammary adenocarcinoma), A549 (human lung epithelial adenocarcinoma) and MCR5 (human lung fibroblast) have been carried out. The ability of the compounds to induce the inhibition of cathepsins B and L have also been evaluated in this work.

Keywords: Cyclopalladated. Oximes. Phosphines.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação estrutural dos ciclopaladados.....	33
Figura 2. Representação esquemática de ciclopaladados do tipo CY e YCY. X = haletos ou pseudohaletos. Y = Elemento pertencente aos grupos 15 ou 16.....	34
Figura 3. Representação de espécies diméricas: conformação cisóide e transóide. X = haletos ou pseudohaletos. Y = Elemento pertencente aos grupos 15 ou 16	34
Figura 4. Mecanismo de reação por ativação da ligação C-H para obtenção de ciclopaladados. R = alquil ou aril; X = Halogênio ou grupo alquil; Y = Elemento pertencente aos grupos 15 (N, P, As) ou 16 (O, S, Se).....	36
Figura 5. Reação de transciclometalação em meio ácido	36
Figura 6. Esquema de obtenção das espécies ciclopaladadas diméricas $[Pd(C,N^i-dmba)(X)]_2$ (X = NCO, NCS, CN)	38
Figura 7. Exemplos de compostos aniônicos, catiônicos e neutros.....	38
Figura 8. Reação de clivagem do precursor dimérico para obtenção de isômeros	39
Figura 9. Representação geral da estrutura de uma oxima.....	40
Figura 10. Esquema de obtenção de oximas a partir de aldeídos e cetonas	41
Figura 11. Estruturas químicas de fármacos contendo o grupo oxima (pralidoxima) e éter de oxima (fluvoxamina)	43
Figura 12. Grupos funcionais que podem originar oximas e grupos que podem ser obtidos a partir de oximas	44
Figura 13. Modos de coordenação das oximas	45
Figura 14. Esquema para reação de Suzuki catalisada por uma amidoxima complexada ao Pd(II).....	46
Figura 15. Ciclopaladados com atividade catalítica em reações de Pauson- Khad (A). Esquema de reação de Pauson-Khad (B)	47
Figura 16. Ativação da ligação C-H por oximas ciclopaladadas	47

Figura 17. Ésteres de ácido tiofosfórico e oximas ortopaladadas com aplicação em catalisadores para hidrólise de pesticidas	48
Figura 18. Esquema de obtenção dos monômeros	49
Figura 19. Clivagem dos dímeros (1) e (2) com trifenilfosfina, obtendo-se (7) e (8).	49
Figura 20. Esquema de reações na obtenção dos ciclopaladados. S = solvente.....	50
Figura 21. Esquema das sínteses para obtenção dos monômeros ferroceniloximas ortopaladados	51
Figura 22. Estrutura molecular e cristalina para o composto (3b)	51
Figura 23. Diagrama ortep para (1b)	52
Figura 24. Síntese do ciclopaladado contendo benzofenona oxima e trifenilfosfina.....	52
Figura 25. Representação ORTEP do complexo de paládio (5) com 50% de probabilidade	53
Figura 26. Representação ORTEP do monocristal obtido a partir da clivagem com trifenilfosfina	53
Figura 27. Estrutura dos ciclopaladados oxima-fosfinas	54
Figura 28. Representação elipsóide (50% de probabilidade) do complexo (2a) e (6). A maioria dos átomos de hidrogênio é omitida para melhor visualização dos compostos.	55
Figura 29. Preparação de complexos diméricos e mononucleares (3) e (4)	55
Figura 30. Síntese dos complexos (1) e (2).....	56
Figura 31. Rearranjo catalítico de (<i>E</i>)-benzaloxima usando os ciclopaladados (1) e (2)	57
Figura 32. Ativação de C-H terciário pelo paládio	58
Figura 33. Reação de aquação	60
Figura 34. Densidade de probabilidade radial dos orbitais atômicos 3d, 4d e 5d.....	60
Figura 35. Etapas de dissociação de um ligante quelante em uma reação de aquação	62

Figura 36. Mecanismo associativo para substituição de ligantes em complexos d^8	63
Figura 37. Valores de IC_{50} de organopaladados frente a algumas linhagens tumorais humanas	65
Figura 38. Representação esquemática do composto ciclopaladado $[Pd_2(S(-)C^2, N-dmpa)_2(\mu-dppe)Cl_2]$ – (C7a).....	66
Figura 39. Proposição do mecanismo de indução de apoptose pelo $[Pd_2(R(+)-C^2, N-dmpa)_2(\mu-dppe)Cl_2]$ (7b).....	67
Figura 40. Ciclopaladado $[Pd(C^2, N-S(-)dmpa)_2(\mu-dppf)Cl]$ – (BPC).....	68
Figura 41. Ciclopaladado $[Pd_2(C^2, N-S(-)dmpa)_2(\mu-dppf)Cl_2]$ – (BPC11)	68
Figura 42. Proposição do mecanismo de indução de apoptose pelo BPC	69
Figura 43. Representação estrutural de $[Pd(C^2, N-bzox)X(Im)]$, X = Cl, Br e I	71
Figura 44. Variações introduzidas nas estruturas dos protótipos	73
Figura 45. Reação de síntese do composto $[Pd(\mu-Cl)(C^2, N-dmba)]_2$	76
Figura 46. Reação de transciclometalação. R = H ou CH_3	76
Figura 47. Reação de clivagem entre o dímero $[Pd(\mu-Cl)(C^2, N)]_2$ e o ligante fosfínico PR_3 . R" = Me para GAFOX ou H para CBZOX. PR_3 = PPh_3 (GAFOX/CBZOX1), tpf (GAFOX/CBZOX2), tfpp (GAFOX/CBZOX3), tmf (GAFOX/CBZOX4), dpt (GAFOX/CBZOX5); PCy_3 (GAFOX/CBZOX6).....	77
Figura 48. Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[Pd(\mu-Cl)(C^2, N-afox)]_2$ (m = 10 mg)	85
Figura 49. Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[Pd(\mu-Cl)(C^2, N-bzox)]_2$ (m = 10 mg)	86
Figura 50. Curvas TG e DTA obtidas para os complexos GAFOXs (m = 10 mg)	88
Figura 51. Curvas TG e DTA obtidas para os complexos CBZOXs (m = 10 mg)	89
Figura 52. Espectros no IV dos ligantes Hbzox e Hafox e seus respectivos dímeros formados CBZOX e GAFOX.	93
Figura 53. Espectros de absorção na região do IV dos complexos CBZOX1-6	96

Figura 54. Espectros de absorção na região do IV dos complexos GAFOX1-6	97
Figura 55. Representação das interações metal-ligante: 1 – ligação σ e 2 – ligação π	102
Figura 56. Retrodoação forte (a) e fraca (b) para o CO correspondente a valores de menor e maior parâmetro eletrônico, respectivamente	103
Figura 57. Ângulo de Tolman (θ)	103
Figura 58. Espectro de RMN de ^{31}P dos complexos GAFOX em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	107
Figura 59. Espectro de RMN de ^{31}P dos complexos CBZOX em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	107
Figura 60. Espectro de RMN de ^1H e expansão do ligante benzaldeidoxima em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	110
Figura 61. Espectro de RMN de ^{13}C do ligante benzaldeidoxima em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	110
Figura 62. Espectro de RMN de ^1H e expansão do $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})]_2$ em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	111
Figura 63. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})]_2$ em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	112
Figura 64. Numeração adotada para atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN. Compostos GAFOX ($\text{R}' = \text{Me}$) e CBZOX ($\text{R}' =$ H). Esquerda: Compostos 1 ($\text{R} = \text{H}$), 2 ($\text{R} = \text{Me}$), 3 ($\text{R} = \text{F}$), 4 ($\text{R} =$ OMe) e 5 ($\text{R} = \text{H}, \text{H}, \text{Me}$); À direita: compostos 6.	115
Figura 65. Espectro de RMN de ^1H e expansão do complexo GAFOX1 em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	115
Figura 66. Correlações observadas no experimento COSY do complexo GAFOX1	117
Figura 67. Mapa de contorno COSY para o complexo GAFOX1	118
Figura 68. Expansão do mapa de contorno COSY para o complexo GAFOX1	118
Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C e expansão do complexo GAFOX1 em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	119
Figura 70. Mapa de contorno HSQC $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ para o complexo GAFOX1	121
Figura 71. Expansão do mapa de contorno HMBC $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ para o complexo GAFOX1	122

Figura 72. Principais correlações observadas via HMBC para o composto GAFOX1	122
Figura 73. Espectro de RMN de ^1H e expansão do complexo CBZOX1 em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	125
Figura 74. Expansão do mapa de contorno COSY para o complexo CBZOX1	126
Figura 75. Correlações observadas no experimento COSY do complexo CBZOX1	127
Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C e expansão do complexo CBZOX1 em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	128
Figura 77. Mapa de contorno HSQC ^1H - ^{13}C para o complexo CBZOX1	129
Figura 78. Mapa de contorno HMBC ^1H - ^{13}C para o complexo CBZOX1	130
Figura 79. Correlações observadas no experimento HMBC do complexo CBZOX1	131
Figura 80. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{PPh}_3)]$, com omissão dos hidrogênios para melhor visualização	136
Figura 81. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tfpp})]$, com omissão dos hidrogênios para melhor visualização	136
Figura 82. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tmf})]$, com omissão dos hidrogênios para melhor visualização	137
Figura 83. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dpt})]$, com omissão dos hidrogênios para melhor visualização	137
Figura 84. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{PCy}_3)]$, com omissão dos hidrogênios para melhor visualização	138
Figura 85. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{PPh}_3)]$, com omissão dos hidrogênios para melhor visualização	138

- Figura 86.** Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tpf})]$, com omissão dos hidrogênios para melhor visualização 139
- Figura 87.** Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tfpp})]$, com omissão dos hidrogênios para melhor visualização 139
- Figura 88.** Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{PCy}_3)]$, com omissão dos hidrogênios para melhor visualização 140
- Figura 89.** Vista parcial da estrutura cristalina GAFOX1 pela direção $[100]$, que exhibe a cadeia de ligação de hidrogênio ao longo do eixo cristalográfico b (código de simetria: $x, -1+y, z$). Átomos de hidrogênio que não interagem foram omitidos para melhor visualização 148
- Figura 90.** Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para GAFOX1, onde as regiões de superfície com as interações intermoleculares mais fortes são destacadas em vermelho..... 148
- Figura 91.** Dímeros de inversão conectados por ligações de hidrogênio $\text{C20}—\text{H20} \cdots \text{O1}$, o qual exhibe *synthon* supramolecular $R22(14)$ (código de simetria: $-x, -y, 2-z$)..... 149
- Figura 92.** Secção da estrutura do cristal GAFOX3, vista ao longo de $[100]$, mostrando o modo de empacotamento espinha de peixe, com simplificação da imagem para melhor visualização 150
- Figura 93.** Vista parcial da estrutura cristalina GAFOX3 ao longo de $[001]$, que mostra a cadeia 1-D ligada por hidrogênios sobre o eixo cristalográfico a (código de simetria: $-1+x, y, z$), com simplificação da imagem para melhor visualização 150
- Figura 94.** Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para GAFOX3, onde as regiões de superfície com as interações intermoleculares mais fortes são destacadas em vermelho..... 151
- Figura 95.** Parte da estrutura cristalina GAFOX4 exibindo dímeros conectados por hidrogênios ligados simetricamente em conjunto de gráficos supramoleculares $R22(14)$ e $R22(12)$ (código de

- simetria: C8—H8A···Cl1, C21—H21···O1 = 2-x, -y, 2-z), com simplificação da imagem para melhor visualização 151
- Figura 96.** Secção da estrutura cristalina GAFOX4, vista ao longo de [100], que exhibe arquitetura supramolecular através de ligações de hidrogênio não-clássicas (código de simetria: -1/2+x, 1/2-y, -1/2+z). Contatos intermoleculares C—H···C e átomos de H foram omitidos para melhor visualização 152
- Figura 97.** Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para o composto GAFOX4, onde as regiões de superfície com fortes interações intermoleculares são destacadas em vermelho. 152
- Figura 98.** Vista parcial da estrutura do cristal GAFOX5, ao longo de [010], que exhibe uma cadeia 1-D conectada por hidrogênios sobre o eixo cristalográfico *c* (código de simetria: *x*, *y*, -1+z). Hidrogênios que não interagem foram omitidos para melhor visualização 153
- Figura 99.** Parte da estrutura do cristal GAFOX5 vista ao longo de [001] exibindo um modo de empacotamento supramolecular espinha de peixe através de ligações de hidrogênio não-clássicas C—H···C, na qual o átomo de C13 aromático atua como H-aceitador bifurcado (código de simetria: C5—H5···C13, C20—H20···C13 são 1-x,-y, 1-z e -1/2+x,1/2-y,-1/2+z, respectivamente), com simplificação da imagem para melhor visualização 153
- Figura 100.** Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para o composto GAFOX5, onde as regiões de superfície com as interações intermoleculares mais fortes são destacadas em vermelho..... 154
- Figura 101.** Conjunto gráfico supramolecular *R*22 (18) através dos contatos intermoleculares C12—H12B···O1 para a estrutura cristalina GAFOX6 (código de simetria: 1-x, 2-y, 1-z), com simplificação da imagem para melhor visualização..... 155
- Figura 102.** Dímeros ligados por hidrogênios simetricamente relacionados em eixo parafuso de ordem 2 com direção [010] pelo contato intramolecular C3—H3···Cl1 (código de simetria: 1/2-x, -1/2+y, 1/2-z), com simplificação da imagem para melhor visualização 155

- Figura 103.** Secção da estrutura do cristal GAFOX6, que mostra os dímeros conectados por ligação de hidrogênio conectadas por uma ligação curta hidrogênio-hidrogênio entre os átomos H4 e H14 (código de simetria: $-1/2+x, 3/2-y, 1/2+z$), com simplificação da imagem para melhor visualização..... 156
- Figura 104.** Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para o composto GAFOX6, onde as regiões de superfície com as interações intermoleculares mais fortes são destacadas em vermelho..... 156
- Figura 105.** Secção da estrutura do cristal CBZOX1, vista ao longo do eixo cristalográfico a , mostrando o modo de empacotamento espinha de peixe (código de simetria: $2-x, 1-y, 2-z$ (H225...O2); $1+x, y, z$ (H17...C222) e $1+x, y, z$ (H17...C221)), com simplificação da imagem para melhor visualização..... 157
- Figura 106.** Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para CBZOX1, onde as regiões da superfície com interações intermoleculares mais fortes são destacadas em vermelho..... 157
- Figura 107.** Dímero de inversão com conectores intermoleculares C20-H20...O1 e *syntron* R_{22} (14) (código de simetria: $2-x, 2-y, 2-z$) 158
- Figura 108.** Secção da estrutura do cristal CBZOX2. Vista ao longo do eixo cristalográfico b , exibindo modo de empacotamento espinha de peixe onde o átomo de Cl atua de maneira bifurcada C4-H4...Cl1 e C9-H9...Cl1 (código de simetria: $-1+x, y, z$ e $2-x, -1/2+y, 1,5-z$, respectivamente), com simplificação da imagem para melhor visualização 159
- Figura 109.** Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para CBZOX2, onde as regiões da superfície com interações intermoleculares mais fortes são destacadas em vermelho..... 159
- Figura 110.** Dímeros de inversão com contatos intermoleculares C21-H21...O1, que exhibe *syntron* supramolecular R_{22} (14) (código de simetria: $2-x, 1-y, -z$) 160
- Figura 111.** Secção da estrutura do cristal CBZOX3, vista ao longo de $[100]$. Modo de empacotamento espinha de peixe, com simplificação da imagem para melhor visualização..... 160

Figura 112. Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para CBZOX3, onde as regiões da superfície com interações intermoleculares mais fortes são destacadas em vermelho.....	161
Figura 113. Vista parcial da estrutura cristalina CBZOX6 pela direção [001], que exhibe a cadeia de ligação ao longo do eixo cristalográfico b (código de simetria: $x, 2,5-y, -1/2+x$), com simplificação da imagem para melhor visualização.....	161
Figura 114. Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para CBZOX6, onde as regiões da superfície com interações intermoleculares mais fortes são destacadas em vermelho.....	162
Figura 115. Representações selecionadas da superfície de Hirshfeld d_{norm} , mapeadas com propriedades d_{norm} e plotagem <i>fingerprints</i> 2-D relacionadas. As interações H···O estão mostradas em azul na superfície de Hirshfeld. As regiões destacadas em vermelho referem-se a contatos intermoleculares fortes. Finalmente, a , b e c são unidades assimétricas de [PdCl(C^2,N -afox)(tfpp)] (GAFOX3), [PdCl(C^2,N -afox)(tmf)] (GAFOX4) e [PdCl(C^2,N -afox)(PCy ₃)] (GAFOX6), respectivamente.	165
Figura 116. Regiões selecionadas da superfície de Hirshfeld mapeadas com propriedade d_{norm} e plotagem <i>fingerprint</i> 2-D relacionada. Interações H···F estão mostradas em azul na superfície de Hirshfeld.....	166
Figura 117. Representação do sítio ativo das cisteíno proteases	171
Figura 118. Estrutura da catepsina L humana.....	172
Figura 119. Estrutura da catepsina B humana. N e C representam os grupos: amino N-terminal e carboxilílico C-terminal, respectivamente	173
Figura 120. Porcentagem (%) de atividade enzimática da catepsina B.....	174
Figura 121. Porcentagem (%) de atividade enzimática da catepsina L	174

ÍNDICE DE TABELAS

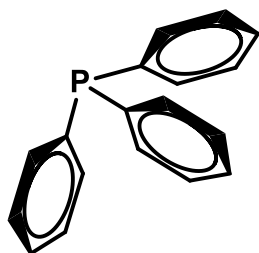
Tabela 1. Classificação de alguns centros metálicos (ácido de Lewis), ligantes (bases de Lewis) e aqueles que exibem comportamento intermediário de acordo com a teoria de Pearson. R = alquil e Ar = arila	32
Tabela 2. Valores de IC ₅₀ para os ligantes livres imidazolidina-2-tiona, benzaldeidoxima e compostos [Pd(C ² ,N-bzox)X(Im)], X = Cl, Br e I, e da cisplatina frente à LM3 (adenocarcinoma mamário)	71
Tabela 3. Valores de IC ₅₀ para compostos de 1-5 frente à LM3.	71
Tabela 4. Índice de citotoxicidade (IC ₅₀) do composto [Pd(Cl)(C ² ,N-afox)(tbz)] frente às linhagens 4T1, B16F10-Nex2, A2058, Sk-Mel-110 e Sk-Mel-05, MRC-5 e Cal27	72
Tabela 5. Reagentes e solventes utilizados nas preparações dos compostos	75
Tabela 6. Dados de análise elementar para os compostos	84
Tabela 7. Dados de análise térmica para o composto [Pd(μ-Cl)(C ² ,N-afox)] ₂	86
Tabela 8. Dados de análise térmica para o composto [Pd(μ-Cl)(C ² ,N-bzox)] ₂	87
Tabela 9. Dados de análise térmica para os compostos GAFOX	90
Tabela 10. Dados de análise térmica para os compostos CBZOX	91
Tabela 11. Principais absorções no IV para os ligantes livres benzaldeidoxima e acetofenonaoxima e precursores [Pd(μ-Cl)(C ² ,N-afox)] ₂ (CBZOX) e [Pd(μ-Cl)(C ² ,N-afox)] ₂ (GAFOX).....	95
Tabela 12. Principais absorções no IV para os compostos CBZOX1-6	99
Tabela 13. Principais absorções no IV para os compostos GAFOX1-6	100
Tabela 14. Ângulo de cone (°), pka e deslocamento químico de ³¹ P (ppm) das fosfinas livres.	106
Tabela 15. Deslocamentos químicos de RMN de ³¹ P para os complexos das séries	109
Tabela 16. Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C para o ligante bzox e dímero precursor [Pd(μ-Cl)(C ² ,N-bzox)] ₂	114

Tabela 17. Dados referentes aos espectros de RMN- ¹ H para os complexos GAFOXs sintetizados.....	117
Tabela 18. Dados referentes aos espectros de RMN de ¹³ C para os complexos GAFOXs sintetizados.....	120
Tabela 19. Dados de RMN para o complexo [PdCl(C ² ,N-afox)(PPh ₃)] (GAFOX1).....	124
Tabela 20. Dados referentes aos espectros de RMN- ¹ H para os complexos CBZOXs sintetizados.....	126
Tabela 21. Dados referentes aos espectros de RMN- ¹³ C para os complexos CBZOXs sintetizados.....	129
Tabela 22. Tabela resumindo os dados obtidos por RMN para o complexo [PdCl(C ² ,N-bzox)(PPh ₃)] (CBZOX1)	132
Tabela 23. Dados cristalográficos para os compostos GAFOX	134
Tabela 24. Dados cristalográficos para os compostos CBZOX	135
Tabela 25. Principais distâncias de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) para os compostos GAFOXs	141
Tabela 26. Principais distâncias de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) para os compostos CBZOXs.....	142
Tabela 27. Ligações de hidrogênio e distâncias interatômicas (Å) e seus ângulos (°) para os compostos.	145
Tabela 28. Contribuições dos contatos intermoleculares usando análise bidimensional de plotagem de impressões digitais para as estruturas GAFOX	163
Tabela 29. Contribuições dos contatos intermoleculares usando análise bidimensional de plotagem de impressões digitais para as estruturas CBZOX.....	163
Tabela 30. Valores de IC ₅₀ (µM) (µg mL ⁻¹) para as linhagens celulares LM3 (adenocarcinoma mamário humano), MCF-3 (adenocarcinoma mamário murino), MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano) e A549 (adenocarcinoma epitelial de pulmão humano) tratadas com os complexos.....	168

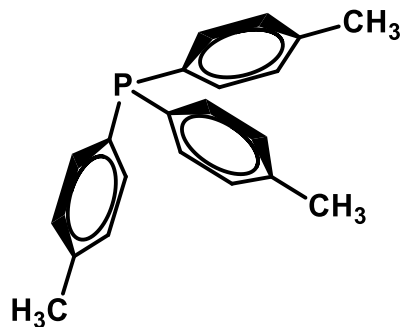
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

bzox	Benzaldeidoxima	CHN	Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio
afox	Acetofenonaoxima		
PPh ₃	trifenilfosfina	TG	Análise termogravimétrica
tftp	Tris-(4-fluorfenilfosfina)	DTA	Análise térmica diferencial
PCy ₃	Triciclohexilfosfina	IV	Espectroscopia no infravermelho
dpt	Difenil-(<i>p</i> -toluil)-fosfina		
tmf	Tris-(4-metoxifenil)fosfina	DRX	Difração de raios X
tpf	Tri(<i>p</i> -toluil)fosfina	RMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear
$C \curvearrowright N$	Anel ciclometalado		
dmba	<i>N,N</i> -dimetilbenzilamina	COSY	Homonuclear Correlation Spectroscopy
C^2,N -dmba	Anel ciclometalado formado a partir do dmba	HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
C^2,N -bzox	Anel ciclometalado formado a partir da bzox	HMBC	Hetero Multiple Bond Coherence
C^2,N -afox	Anel ciclometalado formado a partir da afox	LM3	Adenocarcinoma mamário murino
Me	Metila (CH ₃)		
dppe	1,2-etanobis(difenilfosfina)	MCF-7	Câncer de mama humano sensível a cisplatina
dftu	<i>N,N'</i> -difeniltiouréia		
dmtu	<i>N,N'</i> -dimetiltiouréia	A594	Adenocarcinoma de pulmão humano
ftu	<i>N</i> -feniltiouréia		
mtu	<i>N</i> -metiltiouréia	MCR-5	Fibroblasto de pulmão humano
taa	Tioacetamida		
tbz	Tiobenzamida	MTT	Sal brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
tu	Tiouréia		
(CD ₃) ₂ CO	cetona deuterada	DMEM	Meio de cultura Dulbecco's Modified Eagle Medium

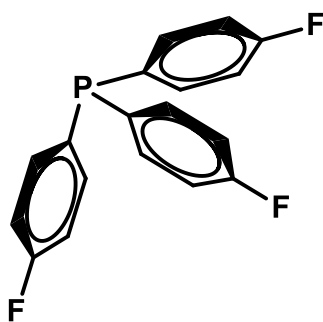
LIGANTES E ABREVIATURAS



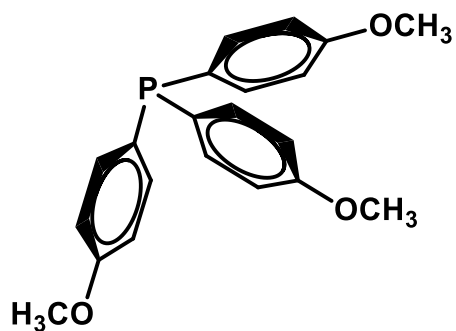
PPh₃
Trifenilfosfina
M: 262,28 g.mol⁻¹



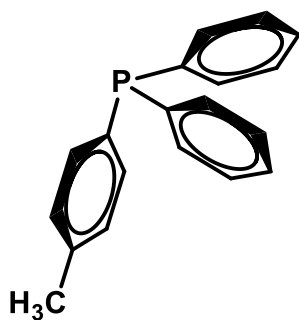
tpf
Tri(*p*-toluil)fosfina
M: 304,37 g.mol⁻¹



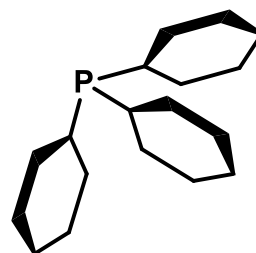
tfpp
Tris(4-fluorfenilfosfina)
M: 316,26 g.mol⁻¹



tmf
Tris(4-metoxifenil)fosfina
M: 352,38 g.mol⁻¹

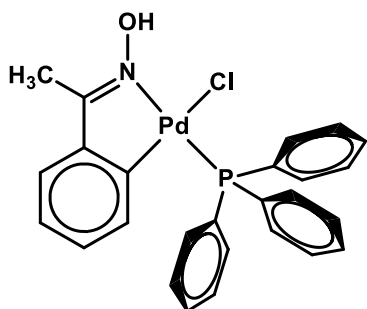


dpt
Difenil(*p*-toluil)fosfina
M: 276,31 g.mol⁻¹

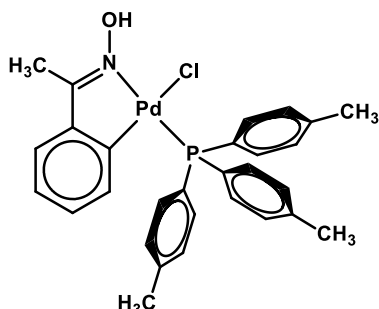


PCy₃
Triciclohexilfosfina
M: 280,43 g.mol⁻¹

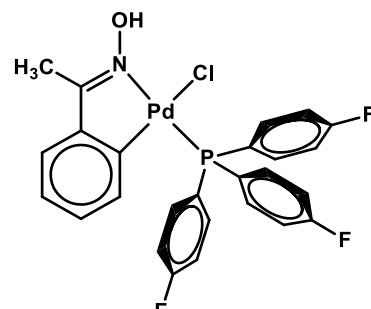
ESTRUTURAS PROPOSTAS



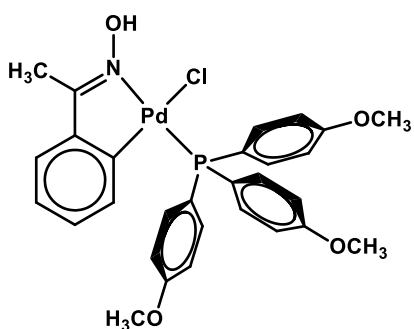
GAFOX1



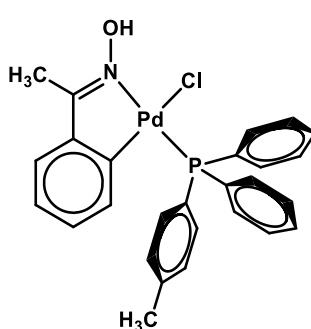
GAFOX2



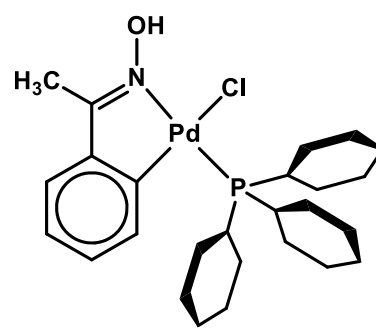
GAFOX3



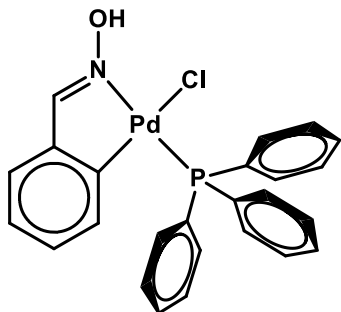
GAFOX4



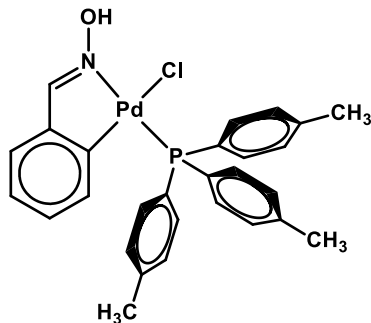
GAFOX5



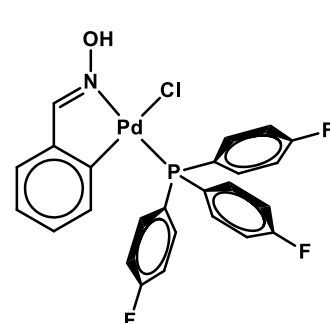
GAFOX6



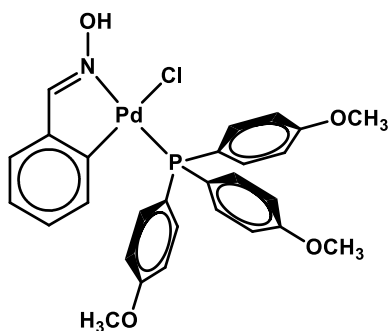
CBZOX1



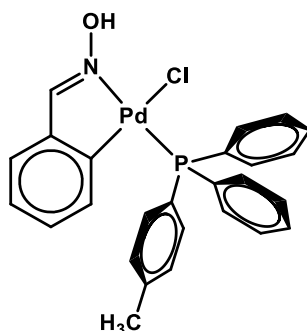
CBZOX2



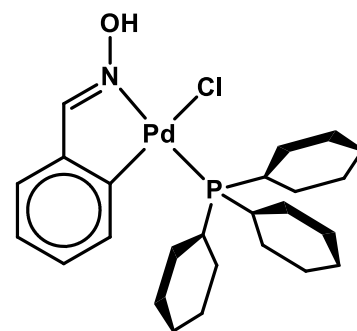
CBZOX3



CBZOX4



CBZOX5



CBZOX6

Código: **GAFOX1**
Composto: **[PdCl(C²,N-afox)(PPh₃)]**
Fórmula Molecular: C₂₆H₂₃ClNOPPd
Massa Molar: 538,3134 g mol⁻¹
Características Físicas: Sólido amarelo
Rendimento: 70%

Código: **GAFOX2**
Composto: **[PdCl(C²,N-afox)(tpf)]**
Fórmula Molecular: C₂₉H₂₉ClOPPd
Massa Molar: 580,3932 g mol⁻¹
Características Físicas: Sólido branco
Rendimento: 66%

Código: **GAFOX3**
Composto: **[PdCl(C²,N-afox)(tfpp)]**
Fórmula Molecular: C₂₆H₂₀ClF₃NOPPd
Massa Molar: 592,2848 g mol⁻¹
Características Físicas: Sólido amarelo
Rendimento: 73%

Código: **GAFOX4**
Composto: **[PdCl(C²,N-afox)(tmf)]**
Fórmula Molecular: C₂₉H₂₉ClNO₄PPd
Massa Molar: 628,3914 g mol⁻¹
Características Físicas: Sólido amarelo
Rendimento: 62%

Código: **GAFOX5**
Composto: **[PdCl(C²,N-afox)(dpt)]**
Fórmula Molecular: C₂₇H₂₅ClNOPPd
Massa Molar: 552,3400 g mol⁻¹
Características Físicas: Sólido alaranjado
Rendimento: 64%

Código: **GAFOX6**
Composto: **[PdCl(C²,N-afox)(PCy₃)]**
Fórmula Molecular: C₂₆H₄₁ClNOPPd
Massa Molar: 556,4563 g mol⁻¹
Características Físicas: Sólido amarelo
Rendimento: 68%

Código: **CBZOX1**
Composto: **[PdCl(C²,N-bzox)(PPh₃)]**
Fórmula Molecular: C₂₅H₂₁ClNOPPd
Massa Molar: 524,2868 g mol⁻¹
Características Físicas: Sólido amarelo
Rendimento: 57%

Código: **CBZOX2**
Composto: **[PdCl(C²,N-bzox)(tpf)]**
Fórmula Molecular: C₂₈H₂₇ClNOPPd
Massa Molar: 556,3666 g mol⁻¹
Características Físicas: Sólido alaranjado
Rendimento: 67%

Código: **CBZOX3**
Composto: **[PdCl(C²,N-bzox)(tfpp)]**
Fórmula Molecular: C₂₅H₁₈ClF₃NOPPd
Massa Molar: 578,2582 g mol⁻¹
Características Físicas: Sólido amarelo
Rendimento: 60%

Código: **CBZOX4**
Composto: **[PdCl(C²,N-bzox)(tmf)]**
Fórmula Molecular: C₂₈H₂₇ClNO₄PPd
Massa Molar: 614,3648 g mol⁻¹
Características Físicas: Sólido amarelo
Rendimento: 70%

Código: **CBZOX5**
Composto: **[PdCl(C²,N-bzox)(dpt)]**
Fórmula Molecular: C₂₆H₂₃ClNOPPd
Massa Molar: 538,3134 g mol⁻¹
Características Físicas: Sólido amarelo
Rendimento: 62%

Código: **CBZOX6**
Composto: **[PdCl(C²,N-bzox)(PCy₃)]**
Fórmula Molecular: C₂₅H₃₉ClNOPPd
Massa Molar: 542,4298 g mol⁻¹
Características Físicas: Sólido amarelo
Rendimento: 68%

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	32
1.1 Ciclopaladados	32
1.2 Oximas	40
1.3 Ciclopaladados contendo oximas	46
1.4 Oximas ortopaladadas contendo fosfinas	48
1.5 Potencial uso dos ciclopaladados na Medicina	58
1.6 Justificativa.....	69
2. OBJETIVOS	74
2.1 Objetivo Geral.....	74
2.2 Objetivos específicos.....	74
3. PARTE EXPERIMENTAL	75
3.1 Reagentes e solventes.....	75
3.2 Obtenção dos compostos ortometalados.....	75
3.2.1 Preparação geral dos dímeros de fórmula $[Pd(\mu-Cl)(C^{\wedge}N)]_2$	75
3.2.2 Preparação geral dos complexos de fórmula $[PdCl(C^{\wedge}N)(L)]$	77
3.3 Caracterização dos compostos ortopaladados.....	78
3.3.1 Análise Elementar	78
3.3.2 Análise Térmica.....	78
3.3.3 Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho	78
3.3.4. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	79
3.3.5 Difractometria de Raios X de Monocristal	79
3.4 Ensaios Biológicos	80
3.4.1 Atividade antiproliferativa via ensaio de MTT	80
3.4.2 Ensaios de citotoxicidade frente à A549 e MRC-5	81
3.4.3 Inibição de enzimas – Catepsina L e Catepsina B	82
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	83

4.1 Análise Elementar de C, H, N	84
4.2 Análise Térmica	84
4.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	92
4.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	101
4.4.1 <i>Espectros de RMN de ³¹P obtidos para os complexos</i>	101
4.4.2 <i>Espectros obtidos para os dímeros precursores</i>	109
4.4.3 <i>Espectros obtidos para os complexos GAFOXs</i>	115
4.4.4 <i>Espectros obtidos para os complexos CBZOXs</i>	124
4.5 Difractometria de Raios X por Monocristal	133
4.5.1 <i>Arquitetura supramolecular</i>	146
4.5.2 <i>Características do empacotamento do cristal</i>	162
4.6 Avaliação da Atividade Citolóxica	166
4.6.1 <i>Ensaio citotóxico frente a MCF-7, LM3, A549 e MRC-5</i>	167
4.6.2 <i>Estudo preliminar da capacidade de inibição das enzimas catepsina B e catepsina L induzidas pelos ciclopaldados</i>	170
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	177
REFERÊNCIAS	180
APÊNDICES	198

1. INTRODUÇÃO

1.1 Ciclopaladados

O paládio é um elemento químico pertencente à classe dos metais de transição de configuração eletrônica $[Kr]4d^{10}$, localizado no grupo 10 na Tabela Periódica, juntamente com o níquel e a platina. Pode ser encontrado em diversos estados de oxidação, onde os principais são (II) (mais estável) e (IV). Complexos de paládio com estado de oxidação (II) são diamagnéticos, assumem número de coordenação quatro e na maioria dos casos geometria quadrática plana. Normalmente formam compostos de coloração vermelha, marrom ou amarela. De acordo com a Teoria de Pearson para a classificação de ácidos e bases de Lewis, o íon Pd^{2+} é classificado como um ácido macio (Tabela 1), por esse fator, possui uma maior tendência em se ligar a bases moles, formando complexos mais estáveis (PEARSON, 1964; HOUSECROFT; SHARPE, 2005).

Tabela 1. Classificação de alguns centros metálicos (ácido de Lewis), ligantes (bases de Lewis) e aqueles que exibem comportamento intermediário de acordo com a teoria de Pearson. R = alquil e Ar = arila

	Ligantes	Centros metálicos
Duros	F ⁻ , Cl ⁻ , H ₂ O, ROH, R ₂ O, [OH] ⁻ , [RO] ⁻ , [RCO ₂] ⁻ , [CO ₃] ²⁻ , [NO ₃] ⁻ , [PO ₄] ³⁻ , [SO ₄] ²⁻ , [ClO ₄] ⁻ , [ox] ²⁻ , NH ₃ , RNH ₂	Li ⁺ , Na ⁺ , K ⁺ , Rb ⁺ , Be ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺ , Sr ²⁺ , Sn ²⁺ , Mn ²⁺ , Zn ²⁺ , Al ³⁺ , Ga ³⁺ , In ³⁺ , Sc ³⁺ , Cr ³⁺ , Fe ³⁺ , Co ³⁺ , Y ³⁺ , Th ⁴⁺ , Pu ⁴⁺ , Ti ⁴⁺ , Zr ⁴⁺ , [VO] ²⁺ , [VO ₂] ⁺
Macios	I ⁻ , H ⁻ , R ⁻ , [CN] ⁻ (C-ligado), CO (C-ligado), RNC, RSH, R ₂ S, [RS] ⁻ , [SCN] ⁻ (S-ligado), R ₃ P, R ₃ As, R ₃ Sb, alcenos, arenos	Centros metálicos zerovalentes, Tl ⁺ , Cu ⁺ , Ag ⁺ , Au ⁺ , [Hg ₂] ²⁺ , Hg ²⁺ , Cd ²⁺ , Pd ²⁺ , Pt ²⁺ , Tl ³⁺
Intermediários	Br ⁻ , [N ₃] ⁻ , py, [SCN] ⁻ (N-ligado), ArNH ₂ , [NO ₂] ⁻ , [NCO] ⁻ (N-ligado), [SO ₃] ²⁻	Pb ²⁺ , Fe ²⁺ , Co ²⁺ , Ni ²⁺ , Cu ²⁺ , Os ²⁺ , Ru ³⁺ , Rh ³⁺ , Ir ³⁺

Fonte: Adaptado de HOUSECROFT; SHARPE, 2005.

O paládio é encontrado normalmente associado à platina, além de baixas concentrações encontradas com metais mais comuns, como o cobre e o níquel, sendo normalmente subproduto do processamento e purificação desses metais (JONES,

2002). Esse elemento foi isolado pela primeira vez em 1803, pelo cientista inglês Willian Hyde Wollaston, durante sua pesquisa com o propósito de aperfeiçoar a tecnologia de refino da platina, onde dentre diversas manipulações para purificação da platina, uma consistia em adicionar água régia, para obtenção de um precipitado e as soluções inicialmente eram descartadas. Posteriormente, Wollaston estudou esta solução, o que levou por consequência a descoberta do paládio. Ele adicionava cianeto de mercúrio à solução, obtendo um precipitado amarelo e que após diversos processos de lixiviação do precipitado, resultava em um metal branco, denominando-o por sua vez de paládio, em homenagem ao recém descoberto asteroide Pallas (ALVES; SILVA; GUERRA, 2010).

Muitos artigos contemplam o envolvimento deste metal na composição das espécies organometálicas (CAIRES, 2007) denominada ciclopaladados.

Ciclopaladados constituem uma classe de complexos organometálicos e podem ser definidos como qualquer composto de paládio que contenha uma ligação Pd-C, estabilizada intramolecularmente por um ou dois átomos doadores neutros (DUPONT; PFEFFER, 2008). Uma de suas principais características é a presença de um anel resultante da ligação de coordenação com átomos doadores de elétrons (Y) e uma ligação intramolecular covalente carbono-paládio, como no esquema apresentado na Figura 1 (CAIRES, 2007; DUPONT; PFEFFER, 2008).

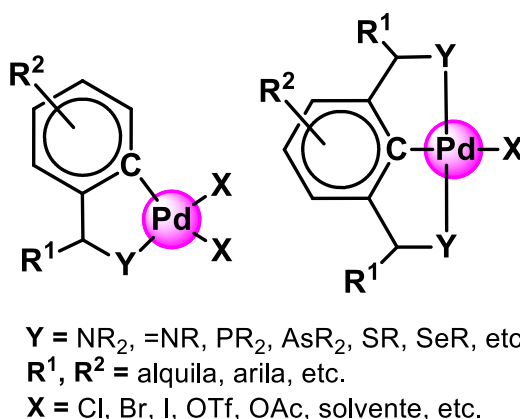


Figura 1. Representação estrutural dos ciclopaladados
Fonte: Adaptado de DUPONT; PFEFFER, 2008.

Os complexos ciclopaladados podem ser divididos em duas classes, considerando os tipos de seus fragmentos orgânicos: ligante aniônico doador de quatro elétrons (CY), e ligante aniônico doador de seis elétrons ou pinça (YCY), nos quais a carga negativa localiza-se no átomo de carbono, como apresentado na Figura 2 (DUPONT; PFEFFER, 2008).

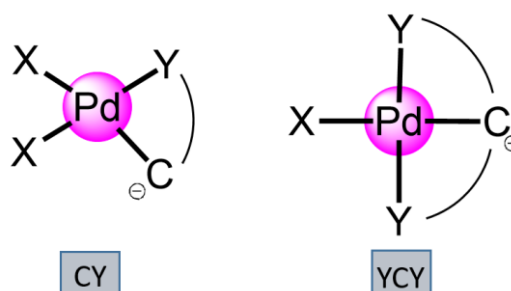


Figura 2. Representação esquemática de ciclopaladados do tipo CY e YCY. X = haletos ou pseudohaletos. Y = Elemento pertencente aos grupos 15 ou 16

Fonte: Adaptado de DUPONT; PFEFFER, 2008.

Ciclopaladados do tipo CY ou também chamados de ciclopaladados de quatro elétrons, são os compostos mais comuns de serem obtidos e existem como espécies diméricas. Estes compostos podem ser originados pela coordenação em ponte geralmente de íons cloreto ou acetato, nas conformações cisóide ou transóide, Figura 3 (DUPONT; PFEFFER, 2008).

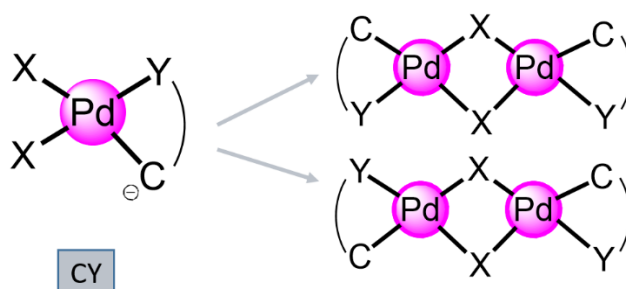


Figura 3. Representação de espécies diméricas: conformação cisóide e transóide. X = haletos ou pseudohaletos. Y = Elemento pertencente aos grupos 15 ou 16

Fonte: Adaptado de DUPONT; PFEFFER, 2008.

Os primeiros complexos ciclometalados, ou orto-metalados, foram sintetizados na década de 60, onde podemos citar o primeiro ciclopaladado sintetizado

a partir de azobenzeno por Cope e Silkman em 1965 o qual abriu caminho para o estudo de uma classe de compostos que tem atraído interesse em uma grande variedade de aplicações (SUMBY; STILL, 2003).

Embora muitos procedimentos tenham sido investigados para a preparação destas espécies, o método mais comum utilizado na obtenção de ciclopaladados consiste na ativação de uma ligação C-H aromática assistida por um heteroátomo. Assim compostos ciclopaladados podem ser obtidos por meio da reações entre um sal precursor de paládio, como tetracloropaladato de lítio (ou potássio) ou acetato de paládio com um substrato orgânico que contenha um heteroátomo e uma cadeia que permita a ciclometalação (geralmente um átomo de nitrogênio planar sp^2 a 3 ligações de distância de um fragmento C-H aromático). Os ligantes normalmente utilizados são doadores bidentados de quatro elétrons, monoaniônicos Y, C^- tais como aminas, iminas, fosfinas e tio éteres, onde Y pode ser de natureza variada (N, P e S são os mais comuns) (CONSTABLE, 1984). Para que a reação se processe, inicialmente é necessário que se forme a ligação Pd-heteroátomo. A ocorrência dessa ligação promove o arranjo central do paládio e da ligação C-H em posições propicias para a ciclometalação, existindo uma pré-organização dos componentes reativos, e esta é assistida pelo heteroátomo. A formação do anel de 5 membros observada para a maioria dos complexos de paládio permite que o paládio se posicione em ângulos de 90° em relação aos ligantes, formando a geometria quadrática plana. Os outros átomos constituintes do metalociclo, com hibridização sp^2 ou sp^3 se posicionam em ângulos de ligação entre $109 - 120^\circ$ (DUPONT; PFEFFER, 2008).

O mecanismo mais aceito para essa reação é a substituição eletrofílica aromática. Inicialmente ocorre a coordenação do heteroátomo ao átomo de paládio seguido da formação de um complexo π , em que subseqüentemente se rearranja em um intermediário arênio, denominado complexo σ , e finalmente sofre abstração de um próton para formar o produto ciclopaladado (DUPONT; PFEFFER, 2008), como ilustrado no esquema da Figura 4 a seguir.

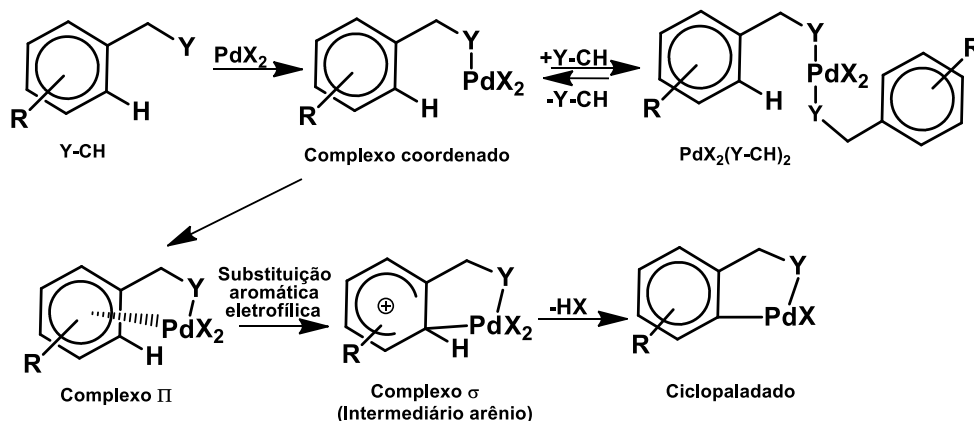


Figura 4. Mecanismo de reação por ativação da ligação C-H para obtenção de ciclopaladados. R = alquil ou aril; X = Halogênio ou grupo alquil; Y = Elemento pertencente aos grupos 15 (N, P, As) ou 16 (O, S, Se)

Fonte: Adaptado de DUPONT; PFEFFER, 2008.

Complexos ciclopaladados também podem ser obtidos por reações de transciclometalação. Este tipo de reação envolve a troca dos ligantes ciclometalados, já ligados ao centro metálico, e constitui um caso particular de ativação da ligação C-H, na qual há o rompimento de uma ligação Pd-C e a formação de outra ligação Pd-C. A basicidade do heteroátomo é fundamental para que a troca do ligante ocorra, sendo necessário que o grupo doador do novo ligante seja menos básico e mais macio em relação aquele presente no ligante inicialmente coordenado (DUPONT; PFEFFER, 2008). Ryabov et al. (1992) investigaram a troca de ligantes ciclometalados em meio de ácido acético e clorofórmio, a partir do dímero $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})\text{Cl}]_2$, como mostrado na Figura 5.

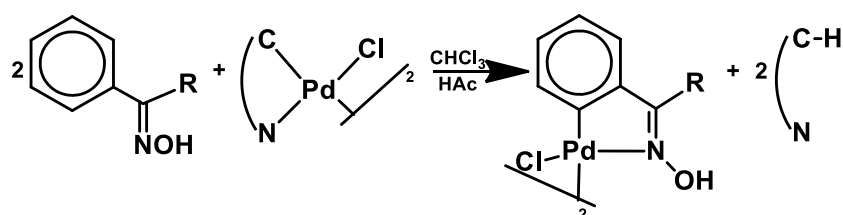


Figura 5. Reação de transciclometalação em meio ácido

Fonte: Adaptado de RYABOV et al., 1992.

Para a primeira parte da reação, propõe-se um mecanismo dissociativo, no qual há o rompimento transitente da ligação entre o átomo de nitrogênio da

N,N'-dimetilbenzilamina e o paládio. A protonação do grupo amínico livre pelo meio desfavorece a re-coordenação deste grupo ao centro metálico e, conseqüentemente, a formação do metalociclo original. O ligante, agora, monodentado fica mais susceptível a uma reação de acidólise, capaz de clivar a ligação Pd-C levando a formação de um sal de paládio seguido da ciclometalação com a oxima pelo mecanismo de ativação da ligação C-H aromática. Nesta reação, a amina coordenada ao paládio é trocada pela oxima menos básica, como a acetofenonaoxima, levando a formação do dímero $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})]_2$ e da *N,N*-dimetilbenzilamina (DUPONT; PFEFFER, 2008; RYABOV et al., 1992; SELVAKUMAR; VANCHEESAN; VARGHESE, 1997). Estudos estruturais e experimentais de transciclometalação mostraram que, complexos contendo ligantes amínicos, por exemplo, possuem o metalociclo não-planar e não-aromático, sendo, por conseqüência, mais reativos e facilmente substituídos por ligantes contendo grupos imínicos (GUEDINI et al., 2006). Essa reação ocorre, uma vez que, existe um certo nível de aromaticidade nos metalociclos de cinco membros envolvendo ligações conjugadas (C=N-C=C) e os orbitais *d* preenchidos do paládio, com simetria apropriada, onde, a diferença no caráter aromático do anel ciclometalado de diversos complexos exerce influência direta sobre a reatividade dos mesmos (DUPONT; PFEFFER, 2008; GUEDINI et al., 2006).

Estas espécies ciclopaladadas podem, ainda, sofrer reações de metáteses com outros haletos (Br, I), e pseudohaletos (N₃, NCS, CNO e CN), formando novos dímeros. A Figura 6 ilustra a formação destes novos compostos (CAIRES; MAURO, 1996; CAIRES, 2007).

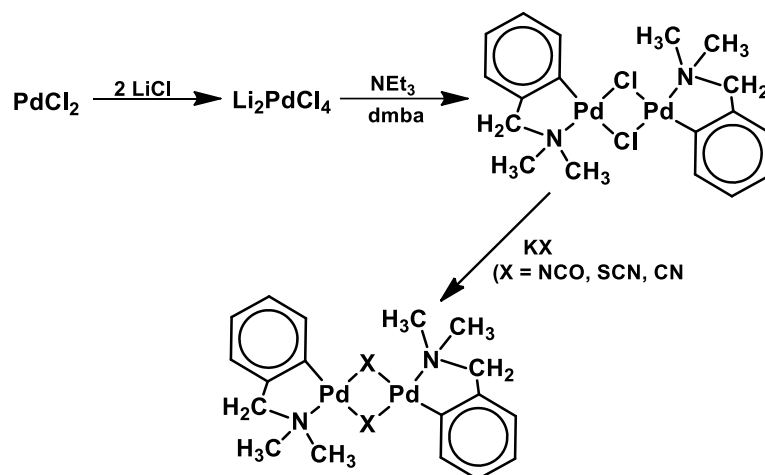


Figura 6. Esquema de obtenção das espécies ciclopaladadas diméricas $[\text{Pd}(\text{C}, \text{N}'\text{-dmba})(\text{X})]_2$ (X = NCO, NCS, CN)

Fonte: Adaptado de LUCCA NETO et al., 1998; MORO; MAURO; ANANIAS, 2004.

Além disso, estes dímeros podem ser clivados com piridinas, fosfinas e ou tiouréias (CAIRES et al., 1999; ANANIS; MAURO; LUCA NETO, 2001; SANTANA et al., 2002; MORO et al., 2004; MORO et al., 2012), gerando espécies monoméricas neutras, catiônicas e aniônicas, ou bis-ciclopladadas dependendo da natureza dos ligantes X empregados nas sínteses. Alguns exemplos de produtos de reações obtidos por clivagem de complexos ciclometalados contendo haletos em ponte por ligantes aniônicos, catiônicos ou neutros são mostrados na Figura 7.

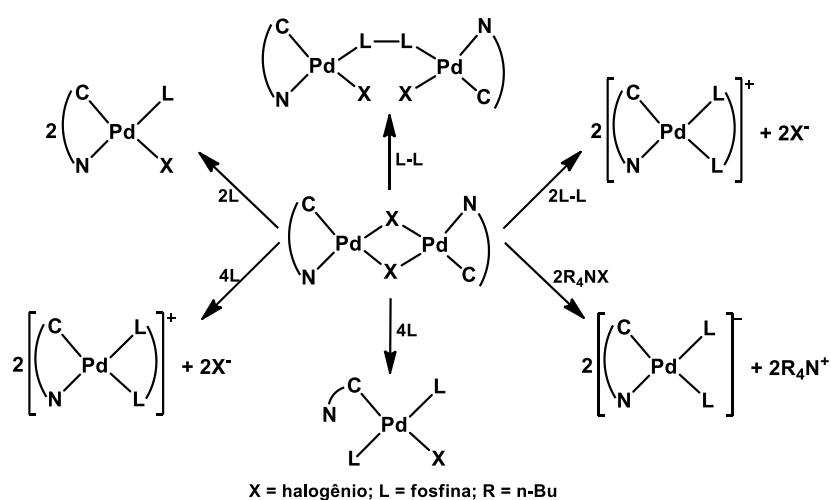


Figura 7. Exemplos de compostos aniônicos, catiônicos e neutros

Fonte: ALMEIDA, 2003.

A clivagem das pontes de halogênio nos dímeros podem levar a dois produtos isoméricos: o primeiro com o haleto (X) *trans* ao carbono doador e o segundo com o ligante (L) *trans* ao carbono doador, (EDWARDS et al., 2005) como mostrado na Figura 8.

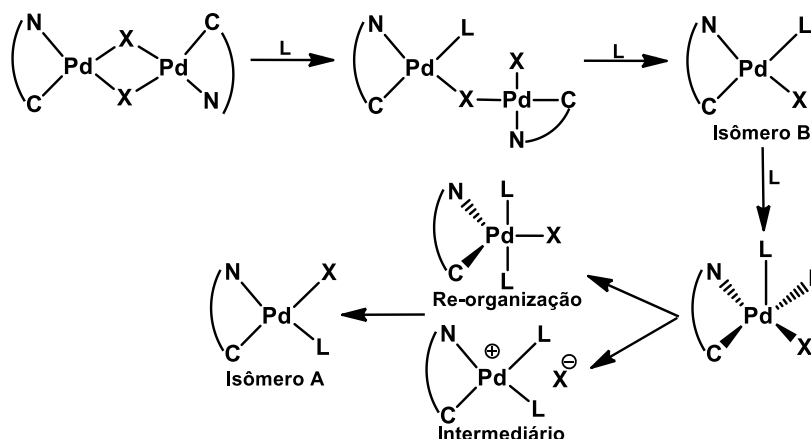


Figura 8. Reação de clivagem do precursor dimérico para obtenção de isômeros

Fontes: Adaptado de EDWARDS et al., 2005.

O forte caráter *trans* direcionador do carbono faz com que a ponte de haleto *trans* a ele seja a primeira a ser quebrada, originando o isômero B. Entretanto, esse isômero pode ser levado a um estado de transição em que se forma um intermediário penta-coordenado que se re-organiza na forma do isômero A (BLACK et al., 1994; EDWARDS et al., 2005). Além disso, efeitos de impedimento estérico podem ser favoráveis à obtenção de um isômero em relação ao outro. Deste modo, a caracterização de ciclopaladados por diferentes técnicas e o entendimento de seus mecanismos é de grande importância para evidenciar questões como a ciclometalação e a coordenação de ligantes.

Portanto, uma ampla variedade de ciclopaladados podem ser preparados: pela variação do átomo doador (Y = N, P, As, S ou Se), pelo tamanho do anel (podendo variar de 3 a 11 membros, sendo os mais comuns os ciclopaladados com 5 a 6 membros), e da natureza do carbono metálico (C_{sp3} , C_{sp2} e C_{sp}) (CAIRES; MAURO, 1996; MORO; MAURO; ANANIAS, 2004; SUMBY; STILL, 2003), obtendo-se compostos com diversas variações estruturais no padrão de coordenação e geometria

(VEZZU et al., 2014). Neste contexto, ciclopaladados têm sido explorados desde as últimas três décadas, devido suas amplas e diversificadas aplicações como em síntese orgânica, processos catalíticos, ciência dos materiais, compostos biologicamente ativos, na química supramolecular, entre outras (ANANIAS et al., 2003; HARTSHORN; STEEL, 1998; VEZZU et al., 2014) onde a escolha estratégica dos ligantes é de grande valia para a estabilidade, atividade e toxicidade dos complexos.

1.2 Oximas

Dentre os compostos susceptíveis a reações de ortometalação, destacam-se as oximas.

As oximas são compostos químicos que apresentam a fórmula geral $RR'C=N-OH$ (Figura 9). Esse termo surgiu como provável contração das palavras oxigênio e imina (oxigênio + imina = oxima). As iminas ou bases de Schiff são moléculas orgânicas que apresentam fórmula geral $RR'C=NR''$ e são obtidas a partir de reações de condensação entre aldeídos ou cetonas com compostos que apresentem o grupo $-NH_2$, como amina primárias, hidroxilaminas, hidrazinas e semicarbazidas (ARAÚJO; GONSALVES, 2015).

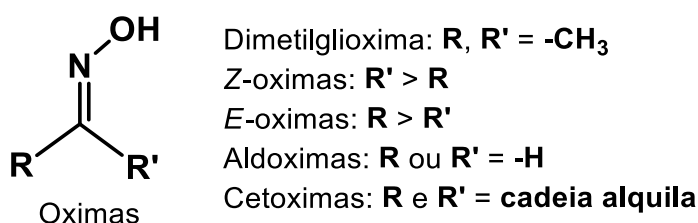


Figura 9. Representação geral da estrutura de uma oxima

Fonte: Autor.

Assim, as oximas são consideradas compostos análogos às iminas, onde $R'' = -OH$. Essa classe de compostos começou a ser estudada de forma expressiva em 1905, quando Lev Tschugaeff mostrou que a dimetilglioxima poderia ser usada como reagente complexométrico seletivo de alta sensibilidade na determinação gravimétrica de Ni(II). A fácil preparação aliada a estabilidade e às diferentes

aplicações na indústria química e farmacêutica, tais como, precursores e intermediários em síntese de produtos naturais, industriais, fármacos e de agentes complexantes, incentivaram as pesquisas nessa classe de compostos nos últimos anos, principalmente estudos relacionados a aplicação desses materiais nas áreas que envolvem o estudo da estrutura, estabilidade e reatividade de moléculas, de modelagem bioquímica, de química organometálica e analítica e, principalmente, na área de síntese dessa classe de compostos (ARAÚJO; GONSALVES, 2015).

As oximas podem ser classificadas em aldoximas ou cetoximas, de acordo com a natureza dos radicais R e R' que se encontram em sua estrutura. As oximas que apresentam duas cadeias laterais alquilas (R e R') são chamadas de cetoximas, já as que apresentam um hidrogênio no lugar de R ou R' são denominadas aldoximas. As oximas são, em sua maioria, sólidos cristalinos com pouca solubilidade em água e obtidas principalmente a partir da adição de hidroxilamina (NH₂OH) a aldeídos e cetonas, como esquematizado na Figura 10. A reação ocorre em duas etapas, iniciando pelo ataque da hidroxilamina à carbonila. A carbinolamina formada desidrata gerando a oxima correspondente (ARAÚJO; GONSALVES, 2015; RAPPOPORT; LIEBMAN, 2009).

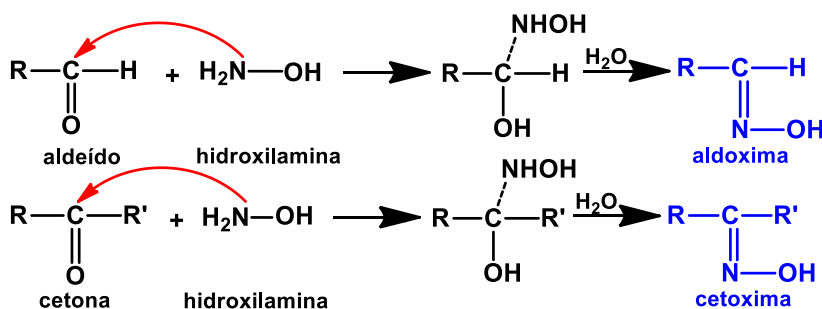


Figura 10. Esquema de obtenção de oximas a partir de aldeídos e cetonas

Fonte: Adaptado de RAPPOPORT; LIEBMAN, 2009.

Neste método de síntese a formação da oxima depende do pH do meio. O pH = 4 é o ideal. Abaixo deste pH, a segunda etapa da reação, no caso a desidratação, ocorre rapidamente, pois é catalisada por ácidos. Entretanto, a primeira etapa, correspondente ao ataque nucleofílico é reduzida, uma vez que, em condições ácidas ocorre o equilíbrio entre a hidroxilamina e seu ácido conjugado [NH₃OH]⁺, que não

ataca o substrato. Acima de $\text{pH} = 4$ ocorre uma redução na taxa de reação global. O $\text{pH} = 4$ favorece o equilíbrio em direção à NH_2OH e este alcança sua concentração máxima, levando ao aumento na velocidade da primeira etapa e redução da segunda, assim, a etapa limitante da reação é a segunda (ARAÚJO; GONSALVES, 2015).

Compostos que contém o grupo oxima são classificados como anfóteros. Este comportamento é justificado pela presença do hidrogênio ionizável no grupo hidroxila, o qual confere a oxima um caráter levemente ácido, enquanto que o par de elétrons livres no nitrogênio a confere um caráter levemente básico. De tal modo, esses compostos apresentam propriedades com potencial aplicação em diferentes áreas (DEMETGÜL; SERIN, 2008). A dupla ligação entre o carbono e o nitrogênio nas oximas ($\text{RR}'\text{C}=\text{N}-\text{OH}$) podem conferir a estas espécies estereoisomeria do tipo *Z* (*cis*) e *E* (*trans*). Pela convenção de Cahn-Ingold-Prelog, se o grupo substituinte de maior prioridade se encontrar do mesmo lado que a hidroxila o isômero será do tipo *Z*, já se o grupo se encontrar do lado oposto a ela será do tipo *E*, o que pode resultar em diferentes propriedades químicas ou biológicas. A Figura 11 mostra a estrutura da fluvoxamina, um éter de oxima inibidor da receptação de serotonina utilizado para o tratamento da depressão e de doença obsessivo-compulsiva, onde apenas o seu isômero *E* exibe atividade farmacológica. A pralidoxima é uma aldoxima onde somente o isômero *E* é utilizado no tratamento contra intoxicação por organofosforados. Neste caso, uma vez que o organofosforado se liga ao sítio ativo esterático da enzima acetilcolinesterase (AChE, enzima responsável pela hidrólise do neurotransmissor acetilcolina, que por sua vez pode causar um colapso no sistema nervoso central quando acumulada no organismo), promovendo sua inibição, a pralidoxima liga-se ao sítio aniônico da enzima aproximando-se do organofosforado. A reativação enzimática ocorrerá a partir da ligação da oxima com o átomo de fósforo do inibidor, rompendo sua interação com o sítio ativo da enzima (ARAÚJO; GONSALVES, 2015; CAVALCANTI et al., 2016).

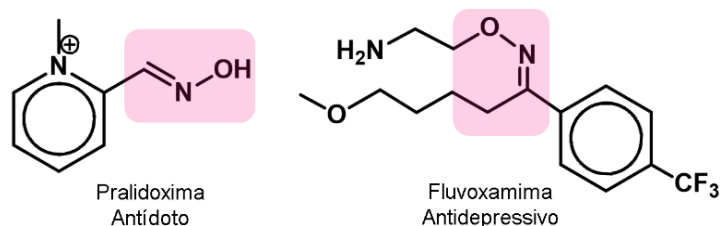


Figura 11. Estruturas químicas de fármacos contendo o grupo oxima (pralidoxima) e éter de oxima (fluvoxamina)

Fonte: Adaptado de ARAÚJO; GONSALVES, 2015.

A estereoquímica dos produtos e sua distribuição com relação aos dois isômeros podem ser determinados pela técnica de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H), a partir dos deslocamentos químicos dos hidrogênios imínicos ($\text{RCH}=\text{NOH}$) e das suas integrais relativas. Em uma oxima alifática o sinal tripleto do hidrogênio imínico do isômero *Z* apresenta deslocamento químico mais blindado do que o isômero *E*, devido a blindagem que os pares de elétrons do nitrogênio conferem ao hidrogênio em questão. Além disso, através das integrais relativas dos dois sinais é obtida a proporção de cada uma das duas estruturas *E* e *Z*. Na região entre 2 e 3 ppm também aparecem dois sinais atribuídos aos isômeros *Z* e *E*. Nas oximas aromáticas a diferença de energia entre os dois isômeros é ainda maior, levando a uma preferência quase que exclusiva pelo composto com estereoquímica *E*. Esses compostos também apresentam um simpleto com deslocamento químico entre $\delta 10,9$ e $12,4$ ppm que corresponde ao próton da hidroxila do grupo oxima. Já nos espectros de RMN de ^{13}C pode ser observada o sinal entre $\delta 145$ e 165 ppm, correspondente ao carbono-13 alílico, sendo comum a distinção entre os sinais dos isômeros *E* e *Z* (FORMAN, 1964). Além desta técnica, pode-se identificar espectroscopicamente a oxima pelas técnicas de infravermelho (IV) e ultravioleta (UV). Os espectros de IV apresentam vibrações de deformação axial $\nu(\text{C}=\text{N})$ em 1591 cm^{-1} , $\nu(\text{N}-\text{O})$ em 1005 cm^{-1} e $\nu(\text{O}-\text{H})$ em 3310 cm^{-1} (CANPOLAT; YAZICI; KAYA, 2007). Já os espectros de UV próximo apresentam uma banda com máximo de absorção entre 220 e 230 nm, referente a transição $\pi \rightarrow \pi^*$ (banda K) do cromóforo de oxima ($\text{C}=\text{N}$) (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005).

A Figura 12 apresenta um esquema de grupos funcionais que podem ser utilizados para obtenção de oximas e grupos funcionais que podem ser obtidos a partir delas.

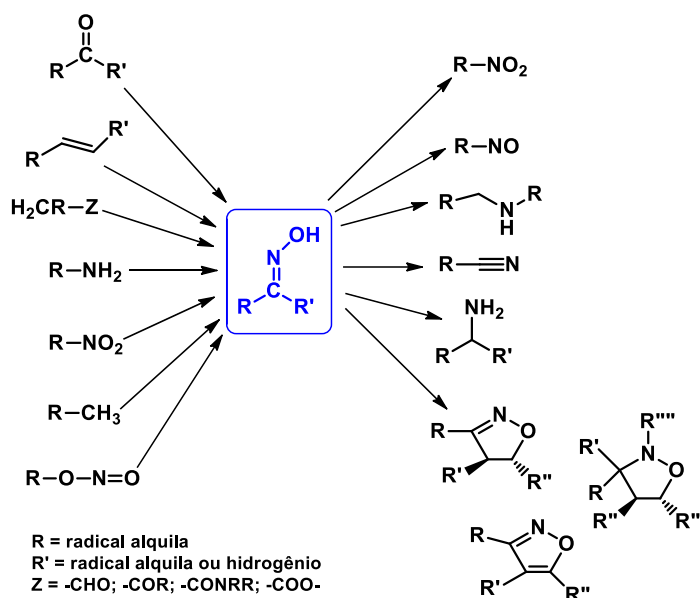


Figura 12. Grupos funcionais que podem originar oximas e grupos que podem ser obtidos a partir de oximas

Fontes: Adaptado de ARAÚJO; GONSALVES, 2015.

As oximas podem ser preparadas a partir de grupos funcionais, tais como: aldeídos, cetonas, olefinas, aminas, nitrocompostos, nitritos e compostos que apresentam hidrogênios α -carbonila. Além disso, podem ser obtidos grupos nitrogenados como: amidas, anéis isoxazólicos, nitrosos, nitrocompostos, nitrilas e aminas, a partir de oximas. Assim, essa distribuição eletrônica versátil as tornam importantes precursores ou intermediários na síntese de produtos naturais, fármacos, entre outros. Podem se comportar como nucleófilos na presença de nitrilos, sendo importantes intermediários na adição de grupos hidróxidos na ligação $\text{C}\equiv\text{N}$. Atuam também, como nucleófilos na presença de espécies saturadas promovendo uma adição nucleofílica via átomo de nitrogênio ou oxigênio, podem ser reduzidas ou oxidadas na presença de íons metálicos levando a formação de aldeídos e cetonas e podem sofrer rearranjos promovendo a inserção de grupos alquilas ao íon oximato (KUKUSHKIN; TUDEL; POMBEIRO, 2006). Assim, as oximas e seus derivados são uma importante classe de ligantes na química de coordenação, principalmente devido

a distribuição eletrônica característica do grupo, a qual proporciona diferentes modos de ligação a cátions metálicos, como representados na Figura 13.

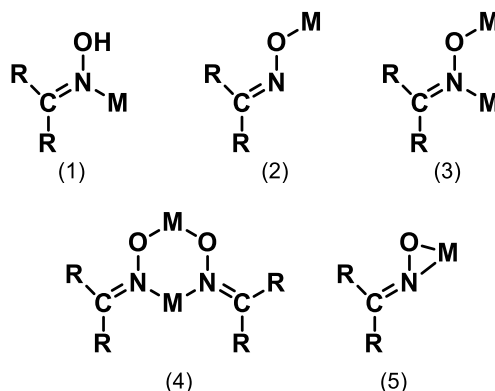


Figura 13. Modos de coordenação das oximas

Fonte: Adaptado de KUKUSHKIN; TUDEL; POMBEIRO, 1996.

Os diferentes modos de coordenação das espécies oxima e oximato, indicam uma distribuição eletrônica variável, resultando em uma rica química das oximas ligadas a metais. Quanto aos modos de reatividade de oximas e complexos de oxima, a coordenação das oximas pelo átomo de nitrogênio a um metal, como em (1), conduz a um aumento em seu caráter ácido favorecendo a formação do íon oximato após a coordenação. O íon oximato, por sua vez, pode se coordenar ao mesmo centro metálico formando um anel, como em (5), ou a um novo metal, como em (2) ou (3). Nesse processo pode ocorrer a formação de espécies dinucleares, como em (4) (KUKUSHKIN; TUDEL; POMBEIRO, 2006). Como resultado destes diferentes modos de coordenação aos centros metálicos, as oximas e seus derivados apresentam diversas aplicações, como na recuperação de diferentes íons metálicos em solução aquosa, na absorção de CO₂, na catálise pela reação de Heck e Suzuki-Miyaura para formação de novas ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo (Figura 14), entre outras (CHAKRAVORTY, 1974; KUKUSHKIN; POMBEIRO, 1999; KUKUSHKIN; TUDELA; POMBEIRO, 1996; BOLOTIN et al., 2017; SINGH; GARG, 1979; FREITAS FILHO et al., 2015).

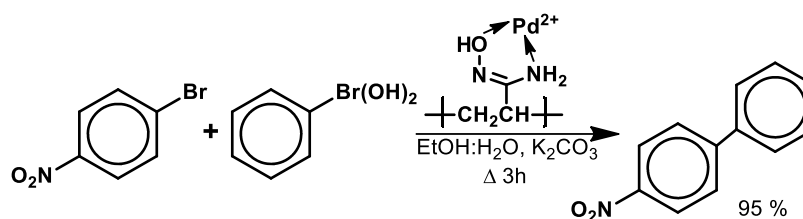


Figura 14. Esquema para reação de Suzuki catalisada por uma amidoxima complexada ao Pd(II)

Fonte: Adaptado de FREITAS FILHO et al., 2015.

1.3 Ciclopaladados contendo oximas

Desde o trabalho pioneiro de Onoue (ONOUÉ; MINAMI; NAKAGAWA, 1970), o grande potencial dos óxidos ortopaladados foi reconhecido pela química organometálica e catálise. No estado sólido, a porção oxima ($R_1R_2C=NOH$) pode gerar interações de hidrogênio intermoleculares com anéis aromáticos centrais da estrutura (AAKERÖY; BEATTY; LEINEN, 1998). Sua estabilidade em relação à umidade, ar e temperatura é uma característica interessante desses compostos (ALACID et al., 2006; ALONSO; NÁJERA; PACHECO, 2000).

As oximas são bons agentes de ciclometalação (RYABOV et al., 1992; NIELSON, 1981) e seus derivados ciclopaladados têm atraído considerável atenção devido ao seu papel como catalisador nas reações orgânicas, como na formação de ligações C-C ou C-heteroátomo, em reações do tipo Pauson-Khad (WANG et al., 2012), Suzuki-Miyaura (ALACID et al., 2006), decomposição de pesticidas (KAZANKOV et al., 2000) e reações de hidrólise de ésteres (YATSIMIRSKY; KAZANKOV; RYABOV, 1992).

Wang et al. (2012) sintetizaram três complexos ciclopaladados contendo um derivado de benzaldeidoxima que foram utilizados como catalisadores na reação de Pauson-Khad. Esta reação envolve a cicloadição de um alceno, um alcino e um monóxido de carbono levando a formação de ciclopentanonas utilizadas como intermediários nas sínteses de produtos naturais como mostrado na Figura 15.

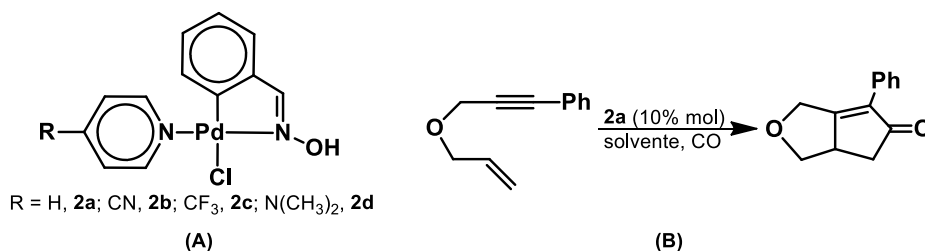


Figura 15. Ciclopaladados com atividade catalítica em reações de Pauson-Khad (A).
Esquema de reação de Pauson-Khad (B)
Fonte: Adaptado de WANG et al., 2012.

Alacid et al. (2006) melhoraram a eficiência de catalizadores por meio de ciclopaladados contendo oximas em reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio (Figura 16).

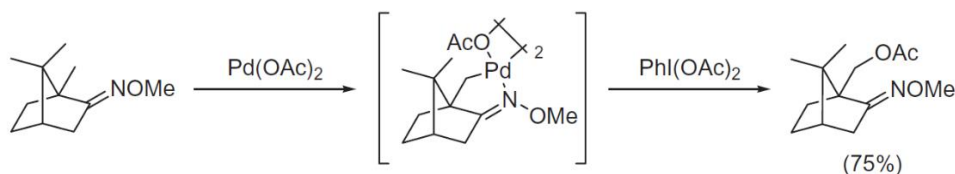


Figura 16. Ativação da ligação C-H por oximas ciclopaladadas
Fonte: ALACID et al., 2006.

A ativação/oxidação dirigida por quelatos estequiométricos mediada por paládio em derivados de oxima é um método utilizado para funcionalização de esteroides. A ativação da ligação C-H foi empregada para a conversão de ligações C-H C_{sp2} e C_{sp3} de uma ampla variedade de substratos em diferentes grupos funcionais, tais como ésteres, éteres e haletos de arila. Ligações C-H $sp3$ não ativadas de substratos de oxima também foram submetidas a oxigenação altamente régio- e quimiosseletiva catalisada por Pd(II) com PhI(OAc)₂ como oxidante estequiométrico via ciclopaladados de 5 membros, obtendo-se bons resultados.

Kazankov et al. (2000) mostraram que ciclopaladados de Pd(II) e Pt(II) catalisam a degradação de pesticidas de ésteres de ácido tiosfórico tais como paration, metil-paration e paraoxon (Figura 17). Esses compostos apresentam bases macias, onde, de acordo com a teoria de Pearson, o Pd(II) ou Pt(II), sendo ácidos macios favorecem essas ligações, tornam-se promissores para essas reações, resultando em excelentes catalisadores para a hidrólise de pesticidas, onde

observaram que complexos quadrático planos são cataliticamente mais eficientes que compostos octaédricos estruturalmente semelhantes, provavelmente devido a efeitos estéricos impostos na esfera de coordenação; a atividade catalítica desses complexos pode ser aumentada pela introdução de substituintes no anel benzeno do ligante ciclometalado; tanto a doação quanto retirada de elétrons favorecem a catálise. O equilíbrio ácido-base é atribuído à desprotonação do grupo NOH da oxima ortometalada, um centro nucleofílico estratégico na reação. Tanto o Pd(II), quanto a Pt(II) desempenham duas contribuições importantes na catálise: Os centros metálicos são os sítios de ligação para o substrato nas proximidades da oxima coordenada, sendo o pKa consideravelmente reduzido devido à coordenação com o metal, resultando em um nucleófilo forte obtido com valores de pH neutro. A coordenação dos ésteres e dos metais também deve causar um aumento na carga positiva efetiva no P(V), e assim facilitar o ataque nucleofílico intramolecular pelo oximato. Esses ciclopaladados contendo oximas coordenadas podem ainda ser usados para criar catalisadores ainda mais específicos e reativos.

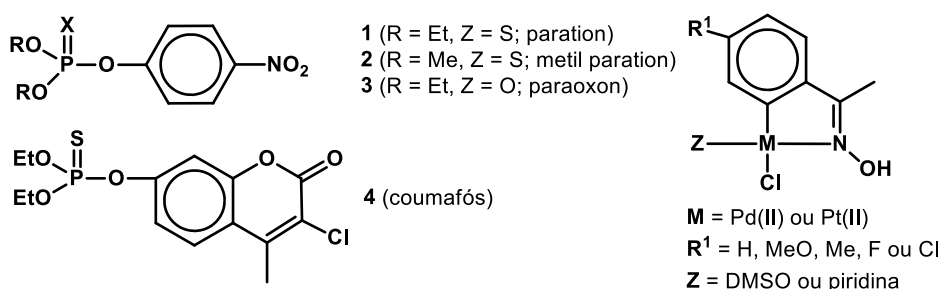


Figura 17. Ésteres de ácido tiofosfórico e oximas ortopaladadas com aplicação em catalisadores para hidrólise de pesticidas
Fonte: Adaptado de KAZANKOV et al., 2000.

1.4 Oximas ortopaladadas contendo fosfinas

Oximas ortopaladadas contendo fosfinas fazem parte de uma pesquisa recente, onde os primeiros relatos encontrados na literatura relacionados a ciclometalação por paládio(II) em aldoximas, cetoximas e fosfinas datam de 1970 (ONOUE et al., 1970). Esta área vêm se destacando por suas aplicabilidades em

sínteses orgânicas, como pré-catalisadores em processos de acoplamento C-C (AFONSO; NÁJERA, 2008) ou catalisadores (MENÉNDEZ-RODRÍGUEZ et al., 2015).

Onoue et al. (1970), descrevem a síntese de um precursor ciclopaladado dimérico de benzofenona oxima contendo ligantes cloridos em ponte, onde após a clivagem utilizando-se o ligante trifenilfosfina, obtém-se monômeros inéditos, como apresentado na Figura 18. Além disso, espectros de infravermelho e RMN de ^1H também foram obtidos para esses compostos.

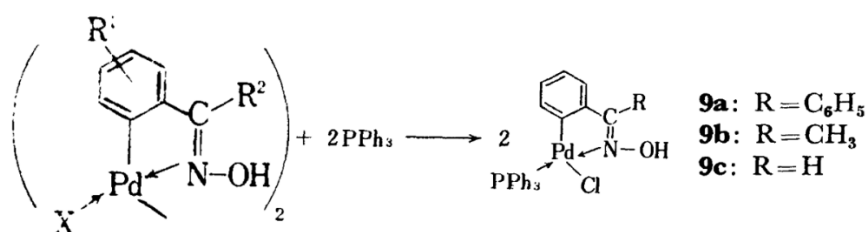


Figura 18. Esquema de obtenção dos monômeros

Fonte: Adaptado de ONOUE et al., 1970.

Hiraki et al. (1979) também prepararam oximas ortopaladadas contendo fosfinas [Pd(C₆H₄-C(=N-OH)CH₃,2-*C,M*)L(PPh₃)]ClO₄ {L = 1,3-difenilimidazolidina-2-ilideno} (**7**), [Pd(C₆H₄-C(=N-OH)C₆H₅,2-*C,M*)L(PPh₃)]ClO₄ {L = 1,3-difenilimidazolidina-2-ilideno} (**8**) a partir dos dímeros precursores [PdCl(C₆H₄-C(=N-OH)CH₃,2-*C,M*)L] {L = 1,3-difenilimidazolidina-2-ilideno} (**1**) e [PdCl(C₆H₄-C(=N-OH)C₆H₅,2-*C,M*)L]·(CH₃)₂CO {L = 1,3-difenilimidazolidina-2-ilideno} (**2**) conforme esquema apresentado na Figura 19. Estudos a respeito da condutividade, espectros no infravermelho e RMN de ^1H também foram realizados.

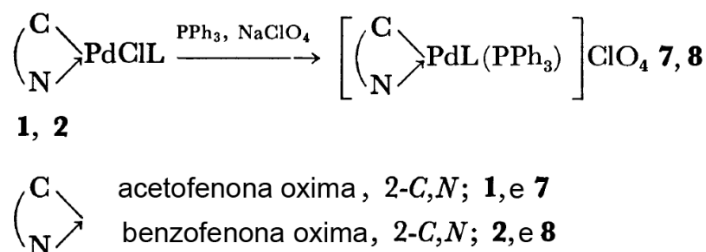


Figura 19. Clivagem dos dímeros (1) e (2) com trifenilfosfina, obtendo-se (7) e (8).

Fonte: Adaptado de HIRAKI et al., 1979.

Nielson (1981) preparou complexos ciclopaladados com a 1-tetralona oxima. A carbonilação do complexo ciclopaladado 1-tetralona oxima em metanol formou o correspondente 8-metoxicarbonil-1-tetralona oxima. $[\text{PdCl}_2(\text{oxima})_2]$ não é um intermediário de reação. O intermediário é insolúvel em água formando $\text{cis-}[\text{PdCl}_2(\text{oxima})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ que, quando redissolvidos, formam as espécies ciclometaladas solúveis $[\text{PdCl}(\text{CN-oxima})(\text{S})]$ (S = solvente) e HCl em um processo irreversível. Dimerizações resultaram em $[\{\text{PdCl}(\text{CN-oxima})\}_2]$ ou na presença de L (L = oxima ou PPh_3) do complexo $[\text{PdCl}(\text{CN-oxima})\text{L}]$, como apresentado na Figura 20.

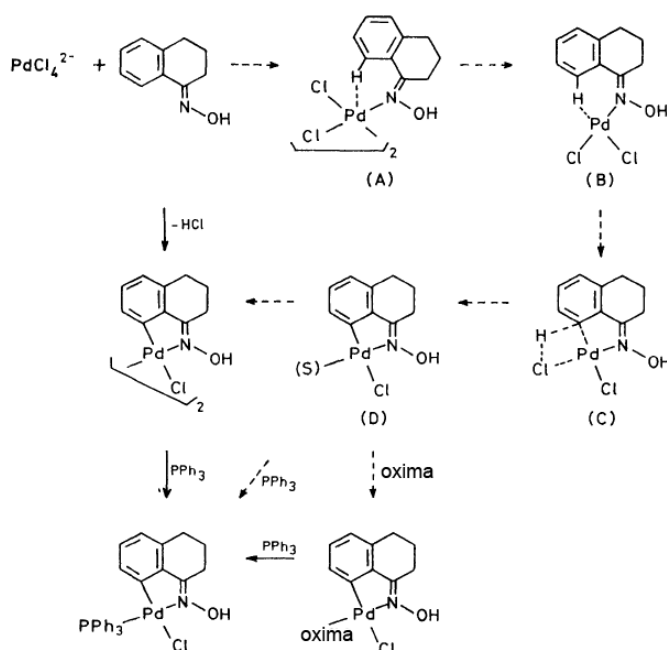


Figura 20. Esquema de reações na obtenção dos ciclopaladados. S = solvente

Fontes: NIELSEN et al., 1981.

López et al. (1997) utilizaram ferroceniloximas de fórmula geral $[\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-C}(\text{R})=\text{N}(\text{OH})\}\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\}\{\mu\text{-Cl}\}]_2$ onde R=H (**1a**) ou CH_3 (**1b**) para obter ciclopaladados do tipo $[\text{Pd}\{\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-C}(\text{R})=\text{N}(\text{OH})\}\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\}\{\mu\text{-Cl}\}]_2$ (R=H (**2a**) ou CH_3 (**2b**)) clivando as unidades “ $\text{Pd}(\mu\text{-Cl})_2\text{Pd}$ ” na presença de PPh_3 para formar os complexos ciclopaladados mononucleares $[\text{Pd}\{\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3\text{-C}(\text{R})=\text{N}(\text{OH})\}\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\}\text{Cl}(\text{PPh}_3)]$ R=H (**3a**) ou CH_3 (**3b**) (Figura 21). Esses compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas como IV, RMN

de ^1H e ^{31}P . Além disso, o composto (**3b**) foi determinado por difração de raios X por monocristal (Figura 22).

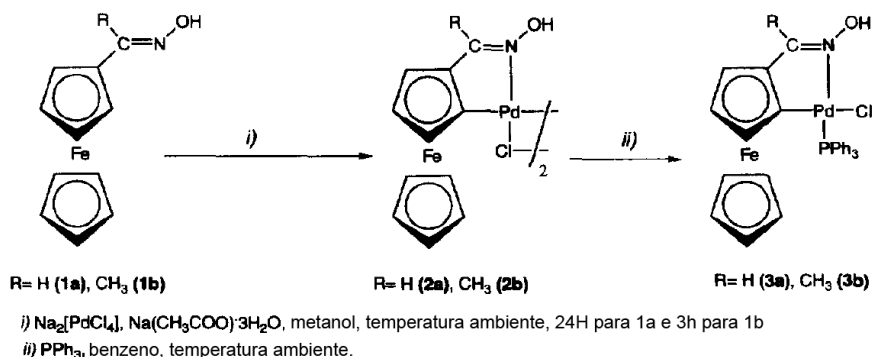


Figura 21. Esquema das sínteses para obtenção dos monômeros ferroceniloximas ortopaladados

Fonte: Adaptado de LÓPEZ et al., 1997.

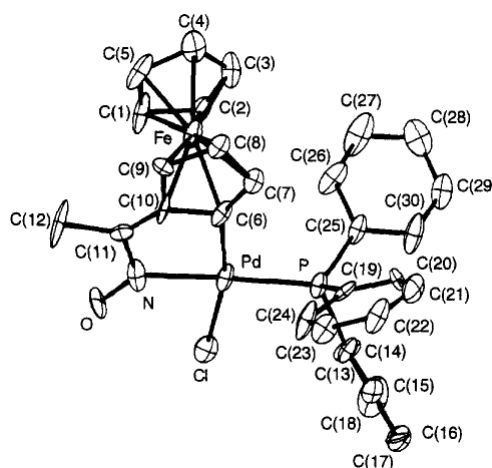


Figura 22. Estrutura molecular e cristalina para o composto (**3b**)

Fonte: Adaptado de LÓPEZ et al., 1997.

Selvakumar et al. (1997) sintetizaram e caracterizaram complexos ciclopaladados de oximas pelo método de troca do ligante entre $\{\text{Pd}(\text{dmba})\text{Cl}\}_2$ (dmba = *N,N*-dimetilbenzilamina) e várias oximas como 3,4-(Me)₂C₆H₃C(CH₃)=NOH (**1**), 4-OMeC₆H₄C(CH₃)=NOH (**2**), 4-BrC₆H₄C(CH₃)=NOH (**3**) e α -tetralona oxima (**4**). Posteriormente investigaram a reação desses complexos, que continham ligantes cloridos em pontes, com trifenilfosfina e acetilacetona e analisaram todos os resultados por métodos de IV, RMN de ^1H e ^{13}C . O monocristal obtido a partir da

clivagem do complexo (1) com trifenilfosfina formando $[\{\text{Pd}(4,5\text{-}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{NOH})(\text{Cl})(\text{PPh}_3)\}]$ (1b) (Figura 23) foi investigado por DRX por monocristal.

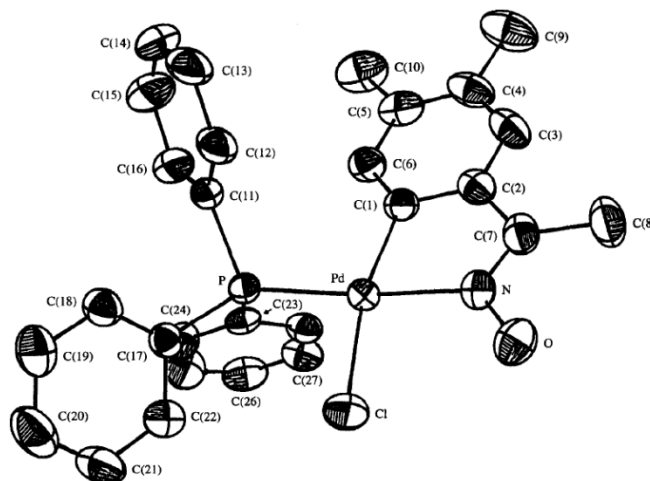


Figura 23. Diagrama ortep para (1b)
Fonte: SELVAKUMAR et al., 1997.

Atla et al. (2009) prepararam uma série de complexos ciclopaladados monoméricos *N,C*-coordenados para uso na arilação de Heck de etileno com 2-bromo-6-metoxinaftaleno (BMN) para gerar o 2-vinil-6-metoxinaftaleno que é um intermediário para a síntese do fármaco anti-inflamatório naproxeno. Investigou-se também a arilação de etileno com 3-bromo-benzofenona e 4-bromo-isobutilbenzo, onde os ciclopaladados obtidos *N,C*-coordenantes como o $[\text{Pd}(k^2\text{-}N,C\text{-C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO})(\text{PPh}_3)(\text{Cl})]$ (5) (Figura 24) mostraram excelentes atividades catalítica. Monocristais também foram obtidos e determinados por difratometria de raios X (Figura 25).

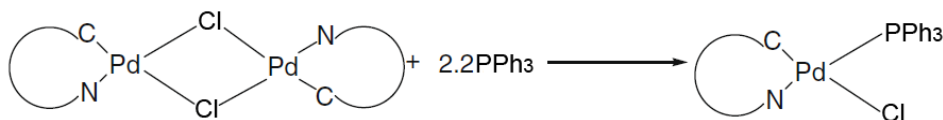


Figura 24. Síntese do ciclopaladado contendo benzofenona oxima e trifenilfosfina
Fonte: Adaptado de ATLA et al., 2010.

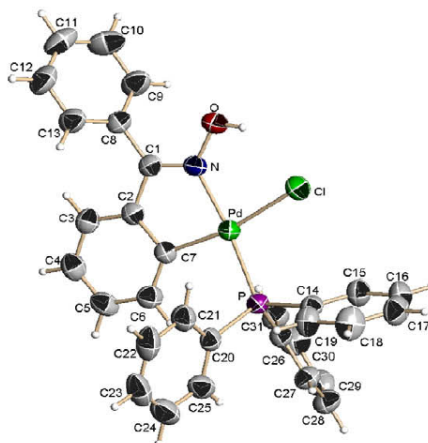


Figura 25. Representação ORTEP do complexo de paládio (5) com 50% de probabilidade
Fonte: Adaptado de ATLA et al., 2010.

Li et al. (2010) determinou a estrutura do cristal (acetilferrocenooxima- k^2C^6,M)cloro-(2-diclorohexilfosfanil-2'-(N,N -dimetilamino)bifenil- kP)-paládio(II), $PdCl[(C_7H_7NO)Fe(C_5H_5)][P(C_6H_{11})_2(C_{14}H_{14}N)]$ (Figura 26), uma vez que catalisadores de ciclopaladados contendo oximas são pré-catalisadores efetivos, estáveis ao ar e à água para um amplo número de processos de acoplamento úteis e bem conhecidos, tais como reações de Heck e Suzuki em meio aquoso.

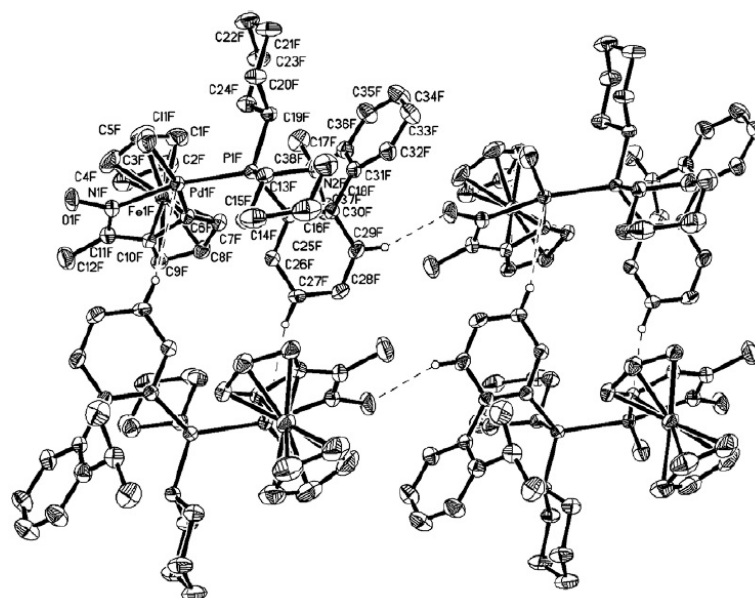


Figura 26. Representação ORTEP do monocristal obtido a partir da clivagem com
 trifenilfosfina
Fonte: LI et al. 2010.

Alonso e Nájera (2010) apresentaram ciclopaladados derivados de oxima como pré-catalisadores muito eficientes e versáteis para uma ampla gama de reações de acoplamento de ligação carbono-carbono, onde a atividade de ciclopaladados monoméricos derivados da oxima, contendo um ligante extra como PPh_3 ou P(OEt)_3 (Figura 27), mostraram reatividade comparável aos correspondentes complexos diméricos com ligantes clorido em ponte, para catálise de Heck, ao acoplamento de iodetos e brometos de arila. Além disso, complexos ciclopaladados híbridos contendo fosfinas monodentadas volumosas e rica em elétrons capazes de estabilizar efetivamente $\text{Pd}(0)$, como $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ e PCy_3 , demonstraram aumentar a atividade de diferentes ciclopaladados derivados de nitrogênio e fosfina em diversos processos, como Reações de Suzuki, Stille e Hartwig-Buchwald. Assim, a chance de preparar catalisadores monoméricos altamente ativos derivados desses ligantes é uma questão ainda em aberto.

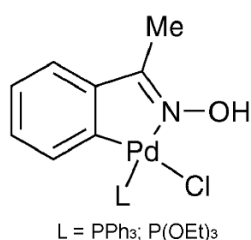


Figura 27. Estrutura dos ciclopaladados oxima-fosfinas
Fonte: AFONSO; NÁJERA, 2008

Abellán-López et al. (2014) prepararam ciclopaladados de benzamidoxima do tipo $[\text{Pd}\{\text{C},N\text{-C}_6\text{H}_4\{\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}\}\text{-2}\}\text{Cl}(\text{L})]$ ($\text{L} = \text{PTol}_3$) (**2a**) por reação entre $[\text{Pd}\{\text{C},N\text{-C}_6\text{H}_4\{\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}\}\text{-2}\}(\mu\text{-Cl})_2]$ (**1**) com o ligante neutro $\text{L} = \text{PTol}_3$. A reação de (**2a**) com KtBuO forneceu o complexo oximato dinuclear $[\text{Pd}\{\mu\text{-C},N,O\text{-C}_6\text{H}_4\{\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NO}\}\text{-2}\}(\text{PTol}_3)_2]$ (**5**) ou, na presença de $\text{ClCH}_2\text{py}\cdot\text{HCl}$, o derivado $[\text{Pd}\{\text{C},N,N'\text{-C}_6\text{H}_4\{\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOCH}_2(\text{C}_5\text{H}_4\text{N}\text{-2})\}\text{-2}\}(\text{PTol}_3)]\text{ClO}_4$ (**6**). As estruturas cristalinas dos complexos (**2a**) e (**6**) foram determinadas por estudos de difração de raios X (Figura 28).

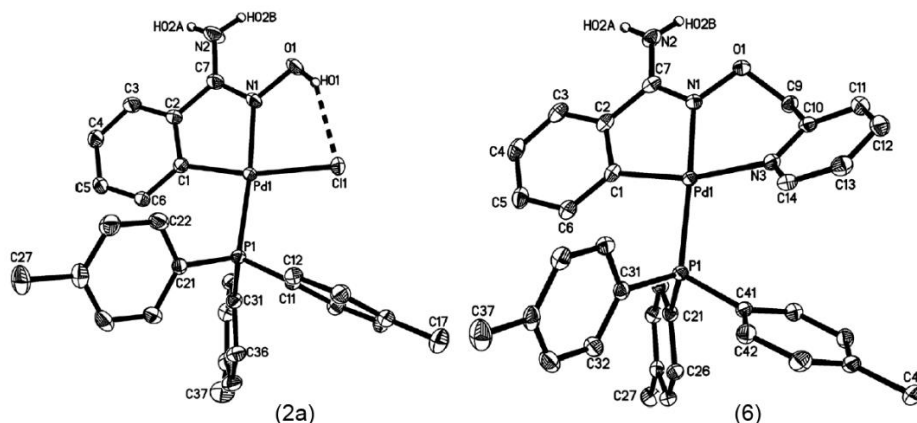


Figura 28. Representação elipsóide (50% de probabilidade) do complexo (2a) e (6). A maioria dos átomos de hidrogênio é omitida para melhor visualização dos compostos.

Fonte: ABELLÁN-LÓPEZ et al., 2014.

Dickmu et al. (2014) reagiram *o*-metil oxima de *D*-Cânfora (HL, **1**) com Na_2PdCl_4 obtendo-se o complexo de coordenação $\text{PdCl}_2(\text{HL})_2$ (**2**). A ciclopaladação da oxima (**1**) usando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ forneceu o complexo ciclopaladado dimérico com cloro em ponte $[\mu\text{-ClPdL}]_2$, (**3**). O composto (**3**) foi clivado obtendo-se o composto mononuclear de PPh_3 (**4**). As estruturas propostas dos novos complexos (**2**) e (**4**) foram confirmadas pelos espectros de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, DEPT e RMN 2-D.

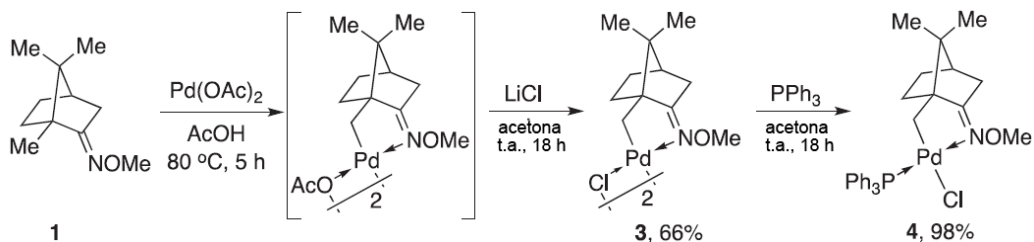


Figura 29. Preparação de complexos diméricos e mononucleares (3) e (4)

Fonte: Adaptado de DICKMU et al., 2014.

Menéndez-Rodríguez et al. (2015) sintetizaram os primeiros complexos de Pd(II) contendo os ligantes oxima e fosfinas com eficiência catalítica, onde a partir do complexo $[\text{PdCl}_2(\text{COD})]$ (COD = ciclooctadieno) e do ligante 2-(difenilfosfino)benzaldeioxima em quantidades estequiométricas de (1:1) e (1:2), obtiveram o complexo monomérico $[\text{PdCl}_2\{\kappa^2\text{-}(P,M)\text{-}2\text{-Ph}_2\text{PC}_6\text{H}_4\text{CH=NOH}\}]$ (**1**) e o

complexo dicatiônico $[\text{Pd}\{\kappa^2\text{-}(P,M)\text{-}2\text{-Ph}_2\text{PC}_6\text{H}_4\text{CH=NOH}\}_2][\text{Cl}]_2$ (**2**), respectivamente (Figura 30). Rendimento = 88 e 82%, respectivamente.

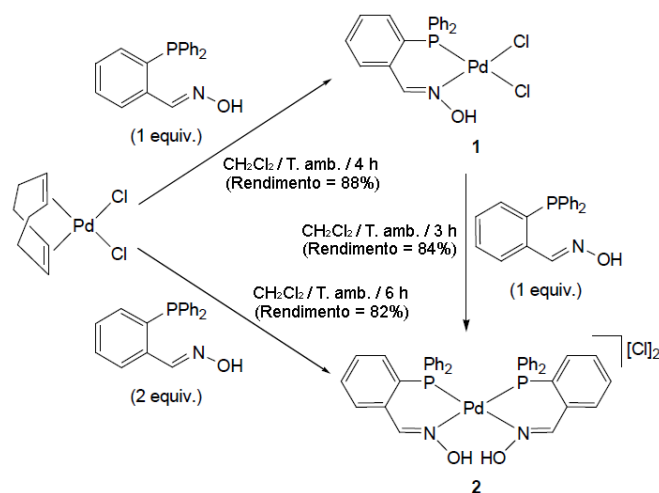


Figura 30. Síntese dos complexos (**1**) e (**2**)

Fonte: Adaptado de MENÉNDEZ-RODRÍGUEZ et al., 2015.

Alternativamente, o composto (**2**) pôde ser obtido com rendimento semelhante (84%) a partir da reação estequiométrica (1:1) do complexo obtido (**1**) com o ligante 2-(difenilfosfino)benzaldeioxima. Ambas estruturas foram confirmadas por métodos de difração de raios X. O potencial catalítico dos complexos (**1**) e (**2**) para promover o rearranjo de aldoximas foi avaliado inicialmente utilizando-se a (*E*)-benzaldeoxima. O catalisador de paládio (5%mol) (**1**) ou (**2**) foi adicionado em 0,33 M de soluto aquoso de (*E*)-benzaldeoxima e a mistura foi aquecida num banho aquoso a 100 °C por 24h. Ambos os complexos foram ativos, fornecendo benzamida com bons rendimentos, sem a necessidade de co-catalisador. Para determinar se ocorreram diferenças na atividade entre os complexos (**1**) e (**2**), as mesmas reações foram interrompidas em um tempo menor (5 h). Os resultados obtidos, apresentado na Figura 31, indicaram a eficácia superior dos complexos neutros (**1**).

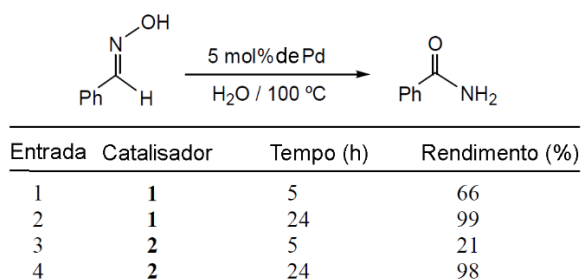


Figura 31. Rearranjo catalítico de (*E*)-benzaldoxima usando os ciclopaladados (1) e (2)
Fonte: Adaptado de MENÉNDEZ-RODRÍGUEZ et al., 2015.

Assim, usando-se apenas 5% em mol do complexo (**1**) a 100 °C, foi possível converter uma grande variedade de oximas nas correspondentes amidas primárias, empregando-se água como solvente e sem o auxílio de qualquer co-catalisador. As nanopartículas de paládio foram as espécies ativas no processo de rearranjo. Além disso, quando as mesmas reações foram realizadas utilizando-se acetonitrila como solvente, observou-se a desidratação seletiva das aldoximas para formar os respectivos nitrilos. Para fins comparativos, o comportamento catalítico do complexo ciclopaladado dimérico $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})_2]$ ($\text{C}^2, \text{N}\text{-afox}$ = acetofenona oxima) também foi avaliado sob as mesmas condições experimentais, onde observou-se que embora ativo e seletivo em ambos os processos, o dímero ciclopaladado foi menos eficaz que o ciclopaladado fosfino-oxima (**1**). Estes resultados sustentam estudos adicionais sobre a química de coordenação e aplicações catalíticas de ligantes fosfino-oximas, um campo que permanece quase inexplorado.

Ren e Dong (2016) descreveram a primeira preparação de complexos de paládio alquil terciários via ativação C-H. Ativada por um grupo oxima direcionador do tipo exo, a ciclopaladação ocorreu brandamente nas pontes contendo ligantes cloridos, fornecendo informações mecanísticas importantes para a funcionalização catalisada por paládio de ligações de metino C-H (Figura 32). Este estudo indicou que a ciclopaladação pode ocorrer nas posições $sp^3\text{C-H}$ terciárias.

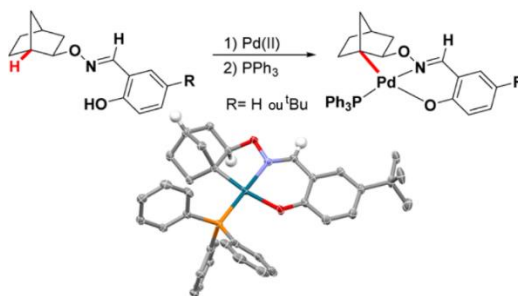


Figura 32. Ativação de C-H terciário pelo paládio

Fonte: Adaptado de Ren; Dong, 2016

Embora algumas oximas ortopaladadas contendo fosfinas tenham sido relatadas, seus estudos têm sido direcionados a pré-catalisadores ou catalisadores. Aspectos químicos, estruturais e potencialidades biológicas dessa classe de compostos ainda são pouco conhecidos na literatura, o que nos motivou a estudá-los.

1.5 Potencial uso dos ciclopaladados na Medicina

Desde a descoberta por Rosenberg, em 1960, da atividade quimioterápica da cisplatina o interesse nas aplicações da Química Inorgânica Medicinal continua a crescer, com a procura por novos alvos e novas oportunidades de intervenção da Química de Coordenação na Química Medicinal (WONG; GIANDOMENICO, 1999; CAIRES et al., 2007; SERRANO et al., 2011). A cisplatina é o principal fármaco inorgânico usado em aproximadamente 50% de todos os tratamentos de câncer. 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). Todavia, os análogos inspirados na estrutura da cisplatina apresentam padrões similares de atividade antitumoral, limitando-se contra alguns dos tumores mais comuns, susceptibilidade à resistência e uma série de efeitos adversos tais como náuseas, toxicidade renal. Esses resultados incentivaram muitos pesquisadores a sintetizarem e testarem outros complexos metálicos portadores de estruturas moleculares

diferenciadas 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).

Os complexos de paládio estão entre os mais promissores complexos metálicos que têm potencial para agirem como agentes antitumorais. Estudos a respeito da atividade biológica destes complexos têm sido alvo constante de investigações, principalmente pelo fato de que compostos de platina(II) e de paládio(II) são, frequentemente, isoestruturais, resultando em complexos com coordenação e geometria muito semelhantes (BOZIC et al., 2008). Além disso, outra característica relevante destes complexos é que exibem uma menor nefrotoxicidade em relação à cisplatina. Assim, as propriedades físicas e químicas de complexos de paládio(II) justificam a investigação de suas potencialidades (KACAR et al., 2014). Algumas citações contemplando espécies com propriedades biológicas são antitumoral, antimicrobiana (MORO et al., 2009; KACAR et al., 2014), antiinflamatória, antifúngico (SHAHEEN et al., 2010), antichagásica (MERLINO et al., 2011), antileishmanicidas (NAVARRO et al., 2008) entre outras.

O interesse crescente nas potencialidades farmacológicas de derivados de Pd(II) está associado ao fato desse íon ser isoeletrônico ao Pt(II), a química de coordenação destes metais é dominada pelas formas iônicas no estado de oxidação +2, onde ambas as espécies possuem praticamente o mesmo raio iônico (Pt(II) = 0,74 Å e Pd(II) = 0,78 Å). Além disso, ambos possuem configuração d^8 e principal geometria de coordenação quadrática planar, formando compostos que têm estruturas e fórmulas em comum (RUIZ et al., 2005; FANELLI et al., 2016). Apesar das semelhanças, os primeiros ensaios citotóxicos não foram muito promissores, pois mostraram que os compostos de Pd(II) eram bem menos ativos em relação aos compostos de Pt(II). Muitos estudos indicaram que os avanços nesta área seriam limitados provavelmente em função de parâmetros cinéticos e termodinâmicos. As labilidades das ligações metal-ligante (M-L), em geral, seguem as tendências observadas para os aquacomplexos (Figura 33) (DUNAND; HELM; MERBACH, 2003).

Complexos com metais do segundo e terceiro período de transição da classificação periódica são geralmente mais inertes cineticamente do que os complexos correspondentes com metais do primeiro período.

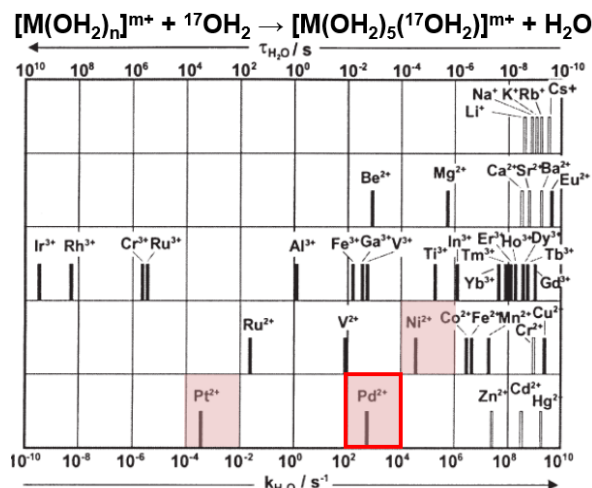


Figura 33. Reação de aquação

Fonte: Adaptado de DUNAND; HELM; MERBACH, 2003.

Estudos comparativos sobre as velocidades de substituição de ligantes água por água marcada em complexos análogos de Ni(II), Pd(II) e Pt(II), mostraram que as velocidades de substituição são 5×10^6 (Ni), 1×10^5 (Pd), 1 (Pt). Portanto, as razões de substituição de ligantes em complexos análogos de Pt(II) e Pd(II) são 10^5 vezes mais reativos para o paládio. Essa maior labilidade do paládio comparada a platina pode ser justificada em função das densidades radiais. A Figura 34 a seguir, apresenta as funções de distribuição radial dos orbitais 3d, 4d e 5d.

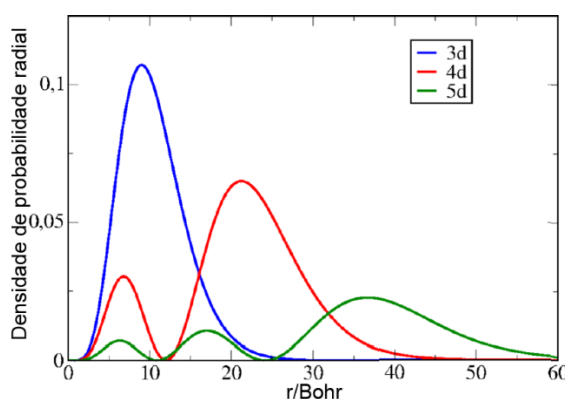


Figura 34. Densidade de probabilidade radial dos orbitais atômicos 3d, 4d e 5d

Fonte: Adaptado de MARTINS; AICHHORN; BIERMANN, 2017.

Pode-se verificar que, conforme aumenta o número quântico n , a região de maior probabilidade de se encontrar um elétron se afasta do núcleo, tornando-se mais extensa, ou seja, mais volumosa. Assim, a probabilidade máxima de se encontrar um elétron nas proximidades do núcleo vai diminuindo com o aumento do n . Como a energia do orbital aumenta quando n cresce, os elétrons que ocupam os orbitais 5d(Pt) estão mais afastados do núcleo e possuem maior energia comparado aos orbitais 4d(Pd). Além disso, a contração lantanídica faz com que os elementos pós-lantanídicos da série 5d, como a platina, tenham grande semelhança com os elementos correspondentes do período anterior, formando átomos mais compactos, com uma acentuada diminuição nos raios atômicos e iônicos desses elementos, gerando átomos com maior densidade de carga, formando ligações M-L mais fortes, energias de ativação mais altas e uma cinética de substituição mais lenta (RODGERS, 2011). Assim, a baixa atividade antitumoral de parte dos complexos de Pd(II) foi atribuída aos rápidos processos de hidrólise que conduziam à dissociação dos grupos abandonadores em solução e, conseqüentemente, à formação de espécies muito reativas incapazes de atingir seus alvos farmacológicos (QUIROGA et al., 1998). Entretanto, a labilidade dos compostos de paládio pode representar uma alternativa para o tratamento de cânceres, como o da região gastrointestinal, em que a cisplatina é terapeuticamente ineficaz (KACAR, 2004).

A escolha apropriada dos ligantes é crucial, pois eles têm o papel de modificar a reatividade e a lipofilicidade do complexo, tornando-o apto a atingir o alvo farmacológico sem sofrer alterações estruturais que resultem na sua inatividade (DAS; LIVINGSTONE, 1978; VUJIC et al., 2010). Assim, uma outra estratégia para contornar esses efeitos cinéticos consiste no planejamento de metalo-fármacos de Pd(II) termodinamicamente mais estáveis e cineticamente inertes envolve a síntese de quelatos de Pd(II). O efeito quelato termodinâmico torna os complexos quelatos mais estáveis termodinamicamente que os seus análogos constituídos por ligantes monodentados devido, em partes, a fatores entrópicos que acompanham a liberação dos ligantes da esfera de coordenação (BENITE; MACHADO; BARREIRO, 2007).

Para se obter compostos quelatos, é necessário a utilização de ligantes que sejam capazes de se coordenar ao centro metálico através de dois ou mais átomos.

O efeito quelato também influencia os parâmetros cinéticos de complexos metálicos. A reação de substituição de um ligante quelato é geralmente mais lenta quando comparada a de um ligante monodentado. As explicações para esse efeito baseia-se em dois fatores: a energia necessária para retirar o primeiro átomo coordenado e a probabilidade de reversão dessa primeira etapa (MIESSLER; TARR, 2004). A variação da entalpia associada à remoção do primeiro átomo coordenado é maior do que para um ligante monodentado relacionado. Se esse átomo realmente se descoordenar, sua barreira cinética para religação subsequente é menor do que para um ligante monodentado análogo, pois o átomo descoordenado do ligante bidentado permanece muito próximo do centro metálico.

Como apresentado na Figura 35, a reação de aquação envolvendo o ligante bidentado etilenodiamina deve ter duas etapas de dissociação, uma para cada átomo coordenado (a adição de água nas etapas **2** e **4** deve ser provavelmente rápida, devido a sua alta concentração):

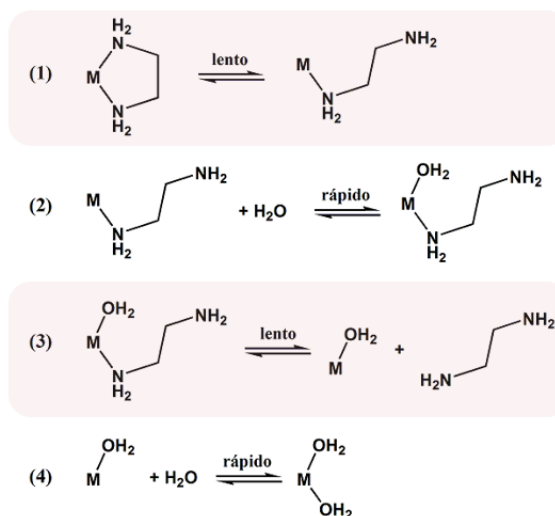


Figura 35. Etapas de dissociação de um ligante quelante em uma reação de aquação
Fonte: Adaptado de MIESSLER; TARR, 2004.

A primeira etapa de dissociação **(1)** da etilenodiamina é esperada ser mais lenta que a dissociação similar da amônia, pois o ligante deve se dobrar e girar para afastar o metal do grupo amino livre. A segunda etapa de dissociação **(3)** também deve ser lenta, uma vez que a concentração desse intermediário é baixa e, a primeira

etapa de dissociação **(1)** pode ocorrer facilmente no sentido inverso. O nitrogênio descoordenado é mantido próximo ao metal pelo resto do ligante, fazendo com que a sua religação seja muito provável (MIESSLER; TARR, 2004). No geral, esse efeito quelato cinético reduz as velocidades de reações de aquação por fatores de 20 a 10^5 .

Particularmente, uma outra estratégia empregada para contornar esses problemas com sucesso no planejamento de compostos de Pd(II), biologicamente ativos, envolve a incorporação de ligantes volumosos no arcabouço molecular de complexos de paládio, uma vez que esses apresentam repulsão estérica considerável entre si quando empacotados em torno do metal, dificultando a formação de um intermediário pentacoordenado, retardando a substituição de ligantes através deste mecanismo e, conseqüentemente, diminuindo assim a cinética de reação pelo mecanismo associativo. Desta forma, acredita-se que os complexos tenham mais chances de atingirem seus alvos farmacológicos (FANELLI et al., 2016; BASOLO; PEARSON, 1967; DUNAND; HELM; MERBACH, 2003).

Devido ao baixo número de coordenação, o mecanismo de substituição de ligantes que predomina nesses complexos de paládio(II) de geometria quadrática planar é associativo (QUEIROZ; BATISTA, 1996), podendo ocorrer a formação de um complexo intermediário com número de coordenação elevado, acomodando 5 ligantes, como mostrado na Figura 36, após a formação da ligação com o novo ligante, ocorre a liberação de um grupo abandonador.

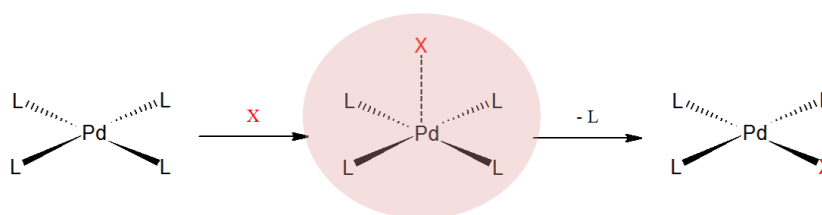


Figura 36. Mecanismo associativo para substituição de ligantes em complexos d^8

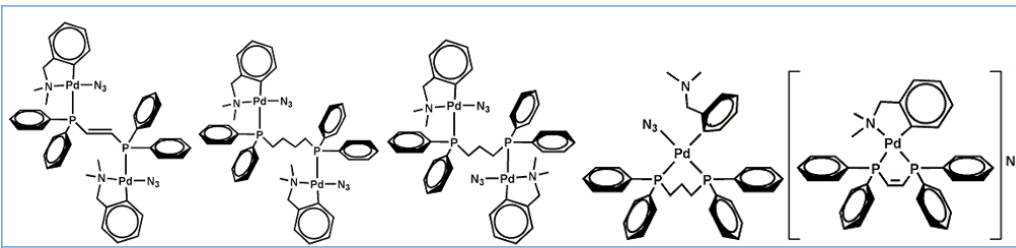
Fonte: Autor.

No contexto do planejamento de novos candidatos a metalo-fármacos de Pd(II), a inserção de ligantes fosfínicos terciários têm se mostrado bastante promissora para a obtenção de compostos termodinamicamente mais estáveis, visto

que essas moléculas apresentam caráter π -aceitador e σ -doador, o que as tornam bons ligantes espectadores, já que a ligação metal-fósforo é fortalecida pela retrodoação da densidade eletrônica dos orbitais d preenchidos do metal para os orbitais d vazios do átomo de fósforo. Pode-se avaliar o quanto é volumosa uma fosfina pelo ângulo de cone ou ângulo de Tolman, onde quanto mais volumosa, menor a probabilidade de formar o intermediário pentacoordenado.

Ruiz et al. (2005) investigaram a atividade antitumoral de uma série de complexos ortopaladados contendo o ligante *N,N*-dimetilbenzilamina (dmba). Dentre os diversos compostos estudados, o complexo $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{PPh}_3)_2]\text{ClO}_4$ apresentou um nível de citotoxicidade três vezes maior ($\text{IC}_{50} = 3,01 \mu\text{M}$) do que o da cisplatina ($15,61 \mu\text{M}$) frente a linhagem de células HL-60 (leucemia humana).

Os primeiros ciclopaladados com potencialidades antitumorais investigados no Brasil foram obtidos pelo nosso grupo de Química de Coordenação e Organometálicos (IQAr – UNESP) em parceria com o Departamento de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCFAR – UNESP) em 1999 (CAIRES, 1999) e mostraram que os derivados mono e binucleares de Pd(II) contendo fosfinas, preparados a partir da reação 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano (dppb); *cis*-1,2-*bis*(difenilfosfina)etileno (*cis*-dppet) e *trans*-1,2(difenilfosfina)etileno (*trans*-dppet) como mostrado na Figura 37, apresentaram atividades citotóxicas promissoras frente às linhagem de células tumorais humanas C6 (glioma cerebral), Hep-2 (orofaringe) e HeLa (côlon de útero), demonstrando a potencialidade da aplicação medicinal dessa classe de compostos (CAIRES, 1999).



HeLa, 24,0 μM	HeLa, 10,0 μM	HeLa >30,0 μM	HeLa, 1,0 μM	HeLa, 1,75 μM
Hep-2, 25,0 μM	Hep-2, 7,5 μM	Hep-2, >30,0 μM	Hep-2, 1,8 μM	Hep-2, 2,20 μM
C6, 15,5 μM	C6, 7,0 μM	C6, > 30,0 μM	C6, < 0,5 μM	C6, 0,85 μM

Figura 37. Valores de IC_{50} de organopaladados frente a algumas linhagens tumorais humanas

Fonte: CAIRES, 1999.

Estudos recentes têm comprovado que, a ação antitumoral dos complexos ciclopaladados, diferente da cisplatina que interage com o DNA, é o resultado de uma atividade organela específica, onde esses compostos não compartilham um único mecanismo de ação (BINCOLETTO et al. 2005; CAIRES, 2007; ALLARDYCE; DYSON, 2016; ROCHA et al., 2016).

Rodrigues et al. (2003) estudaram a citotoxicidade *in vitro* e *in vivo* de diversos compostos ciclopaladados obtidos a partir de agentes de ciclometalação, tais como, $\text{dmpa} = N,N$ -dimetil-1-feniletilamina e $\text{dppe} = 1,2$ -etanobis(difenilfosfina). Esses compostos foram testados frente a células de melanoma murino B16F10-Nex2, uma sublinhagem pouco imunogênica que possui a capacidade de desenvolver-se *in vivo* tanto como um tumor subcutâneo ou ainda como nódulos metastáticos pulmonares. Foi demonstrada a morte total das células tumorais a uma concentração inferior a $1,25 \mu\text{mol L}^{-1}$ e que o ciclopaladado $[\text{Pd}_2(\text{s}(-)\text{C}^2, N\text{-dmpa})_2(\mu\text{-dppe})\text{Cl}_2]$ (**C7a**) (Figura 38) colapsou a atividade respiratória das células, reduzindo a acidificação extracelular, o que levou a degradação de DNA vinte e quatro horas após o tratamento. Esse mesmo complexo, também, foi o mais ativo *in vivo*, retardando o crescimento tumoral e prolongando a sobrevivência dos animais.

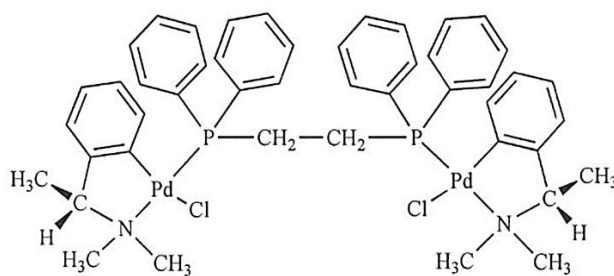


Figura 38. Representação esquemática do composto ciclopladado $[\text{Pd}_2(\text{S}(-)\text{C}^2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppe})\text{Cl}_2]$ – **(C7a)**
Fonte: SERRANO et al., 2011.

Para avaliar se o composto **(C7a)** é eficaz contra tumores humanos, Serrano, et al. (2011) investigaram a ação citotóxica *in vitro* contra várias linhagens tumorais humanas em doses muito baixas quando comparadas ao agente quimioterápico regularmente utilizado no tratamento de câncer – cisplatina, e observaram que, enquanto a maioria das linhagens celulares apresentaram um IC_{50} acima de $100 \mu\text{M}$ para a cisplatina, essas mesmas células apresentaram um IC_{50} menor $0,5 \mu\text{M}$ para o **(C7a)**. A eficácia do quimioterápico em doses baixas é muito importante, pois isso pode significar uma atenuação de possíveis efeitos colaterais, tão comum em quimioterápicos já utilizados. Além disso, para avaliar se o complexo **(C7a)** causa algum efeito no metabolismo respiratório da célula, foi avaliada sua acidificação celular frente a linhagens tumorais humanas testadas HCT-8, SiHa e Skmel25, onde o complexo causou um colapso no gradiente de prótons mitocondrial, como resultado de uma abrupta e total redução na acidificação extracelular em tempos curtos de incubação, sugerindo que a mitocôndria pode ser o alvo do possível quimioterápico nas células tumorais.

Moraes et al. (2013) investigaram a citotoxicidade do ciclopladado $[\text{Pd}_2(\text{R}(+)\text{C}^2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppe})\text{Cl}_2]$ **(7b)**, frente a linhagem tumoral K562 (células de leucemia humana), onde o composto **(7b)** foi capaz de promover a morte das células tumorais sem apresentar toxicidade para células sanguíneas normais. A atividade citotóxica do ciclopladado **(7b)**, *in vitro*, foi inferior a $1,50 \mu\text{mol L}^{-1}$ e esse efeito citotóxico foi associado à oxidação de proteínas, contendo grupos tiol, presentes na membrana mitocondrial. A oxidação dessas proteínas resulta na abertura de poros

que promovem a perda dos componentes da matriz, o aumento na produção de espécies oxigenadas reativas, o inchaço e a ruptura da membrana, levando a liberação do citocromo C e a ativação da caspase 3, e conseqüentemente, a morte celular por apoptose, como proposto no mecanismo de ação a seguir, na Figura 39.

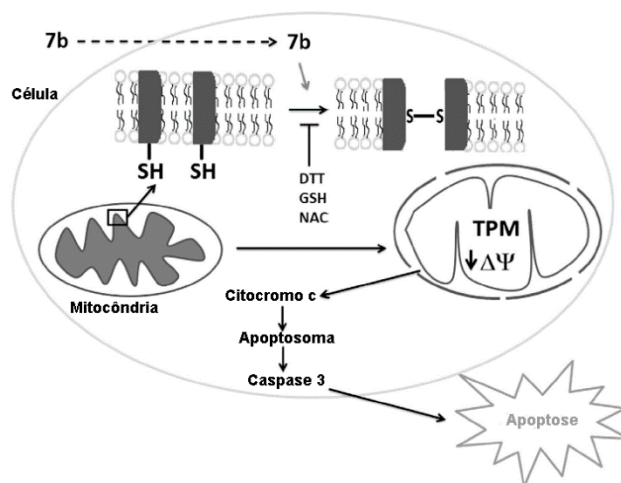


Figura 39. Proposição do mecanismo de indução de apoptose pelo $[\text{Pd}_2(\text{R}_{(+)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppf})\text{Cl}_2]$ (7b)
Fonte: Adaptado de MORAES et al., 2013.

A presença de redutores de tiol, tais como: ditiolreitol (DTT), glutathiona (GSH) e *N*-acetilcisteína (NAC) inibiram a ação do composto (C7b), evidenciando que a morte celular foi desencadeada pela oxidação de proteínas, contendo grupos tiol, presentes na membrana mitocondrial das células tumorais. Esses resultados introduzem esses ciclopaladados como promissores quimioterápicos antitumorais com elevada especificidade estrutural para a sua ação *in vivo*.

A literatura têm mostrado a atividade biológica de compostos ciclopaladados obtidos a partir de agentes de ciclometalação, dmpa = *N,N*-dimetil-1-feniletilamina e dpf = 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-S}_{(-)}\text{dmpa})_2(\mu\text{-dpf})\text{Cl}]$ - (BPC) (Figura 40), frente a várias linhagens, tais como Osteosarcoma Saos-2 e Melanoma Murino B16F10-Nex2 (BECHARA et al., 2014); Células Leucêmicas K562 e Jurkat (BARBOSA et al., 2006); Células Leucêmicas HL-60 e Jurkat (OLIVEIRA et al., 2009) e $[\text{Pd}_2(\text{C}^2, \text{N-S}_{(-)}\text{dmpa})_2(\mu\text{-dpf})\text{Cl}_2]$ (Figura 41) frente a linhagens como Tumor de

Walker (BINCOLETTO et al., 2005); e Linhagem Metastática TMS e Não-Metastática 4C11 (GIGLI et al., 2016).

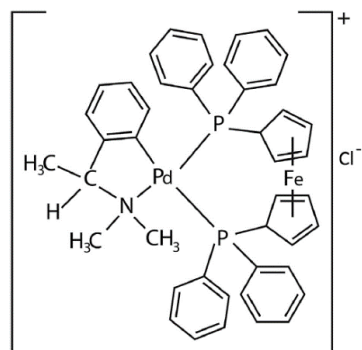


Figura 40. Ciclopaladado $[Pd(C^2,N-S(-)dmpa)_2(\mu-dppf)]Cl$ – (BPC)
Fonte: BECHARA et al, 2014.

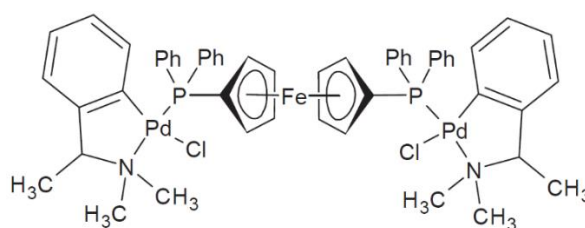


Figura 41. Ciclopaladado $[Pd_2(C^2,N-S(-)dmpa)_2(\mu-dppf)Cl_2]$ – (BPC11)
Fonte: GIGLI et al., 2016.

Estes autores evidenciaram que o ciclopaladado sintetizado pode induzir a morte celular por apoptose ou por autofagia, onde, estes compostos tem como alvo direto os lisossomos, como mostrado no esquema da Figura 42. A morte celular induzida por esses compostos envolve a permeabilização da membrana lisossômica pela ruptura ou fuga parcial dos lisossomos, conduzindo a liberação e ativação da catepsina B do lisossoma para o citosol e o aumento de proteínas pró-apoptóticas (BAX). A catepsina B pode converter certas substâncias desconhecidas em moléculas bioativas que podem atacar outras organelas celulares tais como mitocôndrias. Além disso, a catepsina B pode atacar diretamente organelas. Como resultado ao ataque da catepsina B ou outras molécula bioativas, as mitocôndrias podem sofrer alterações apoptóticas. Assim, fatores apoptóticos tais como citocromo c e caspases, são liberados ou ativados executando apoptose. Uma vez que o inibidor de catepsina-B

inibe a morte celular induzida pelo BPC, propôs-se que a catepsina serve como mediador na morte celular.

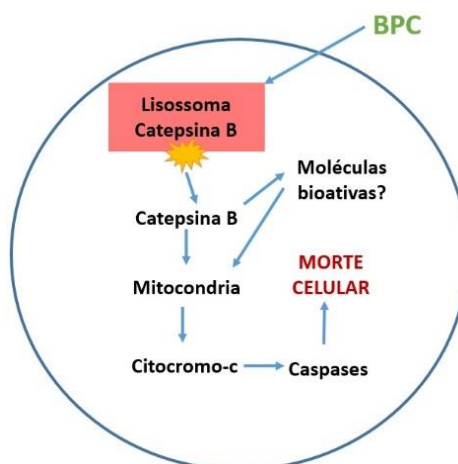


Figura 42. Proposição do mecanismo de indução de apoptose pelo BPC

Fonte: Adaptado de GIGLI et al. 2016.

Apesar do mecanismo de ação destes compostos não serem totalmente elucidados, estas investigações apresentam um novo caminho para o planejamento de novas estratégias no *design* de possíveis candidatos a fármacos e um grande avanço em ciclopaladados como candidatos a agentes antitumorais.

1.6 Justificativa

Apesar do frequente emprego de complexos ciclopaladados contendo derivados das oximas, como catalisadores ou pré-catalisadores eficientes, pouco se sabe sobre as potencialidades biológicas dos mesmos.

Sob o aspecto biológico, estudos de citotoxicidade realizados por Higgins et al. (1993) frente a diversas linhagens de células tumorais humanas mostram que os complexos contendo metalociclos insaturados apresentam maior atividade do que os complexos metalociclos saturados. As benzaldeidoximas são capazes de formar complexos contendo metalociclos insaturados com paládio(II), coordenando-se ao metal através do átomo de nitrogênio imínico e do átomo de carbono em posição *orto* no anel aromático, formando um metalociclo de cinco membros (RYABOV et al., 1992).

Os ciclopaladados contendo oximas do tipo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{L})]$, em que $\text{C}^2, \text{N}\text{-afox}$ = acetofenona oxima e L = piridinas são suscetíveis a hidrólise em pH de 3 a 10, originando espécies do tipo $[\text{Pd}(\text{OH})(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{L})]$ e $[\text{Pd}(\text{OH}_2)(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{L})]^+$ em solução. Similarmente ao comportamento da cisplatina, o processo de aquação nesses ciclopaladados seria limitado no meio extracelular devido à concentração de íons cloretos da ordem de 100 mmol.L^{-1} . Após a difusão pela membrana celular, a hidrólise seria favorecida devido à menor concentração de cloreto no interior das células tumorais ($4\text{-}20 \text{ mmol.L}^{-1}$). Dessa forma, a aquação resultaria na formação de espécies mais reativas no interior da célula, capazes de interagir com os alvos farmacológicos (RYABOV et al., 1992).

A aromaticidade dentro do metalociclo influencia diretamente na reatividade de todo o composto. Complexos contendo metalociclos aromáticos são menos reativos do que os não-aromáticos. A maior estabilidade termodinâmica conferida aos metalociclos aromáticos pode contribuir para a manutenção da sua estrutura mesmo dentro do meio biológico, até que atinja o alvo farmacológico nas células tumorais (CEDER et al., 1989).

Motivados pelos resultados obtidos até o momento pelo nosso grupo, o princípio utilizado no planejamento dos novos ciclopaladados parte do nosso conhecimento prévio a respeito das estruturas moleculares dos compostos cuja citotoxicidade já foram evidenciadas (MORO et. al., 2015). Nosso grupo têm sintetizado diversos compostos cujas estruturas apresentam variações em relação ao composto original, visando assim deduzir quais partes da molécula são ou não importantes para a citotoxicidade.

Lemos (2012) sintetizou três compostos contendo o ligante oxima benzaldeidoxima e imidazolidina-2-tiona (Figura 43) e observou a atividade desses compostos frente a linhagem tumoral LM3 (adenocarcinoma mamário) (Tabela 2). Esses compostos apresentaram valores de concentração inibitória menores que a cisplatina, sendo portanto mais ativos que a droga padrão. Além disso, observou-se que a atividade dos ligantes livres utilizados foi muito menor que a atividade dos complexos testados, ressaltando a potencialização do efeito citotóxico dos compostos quando coordenados a um centro metálico.

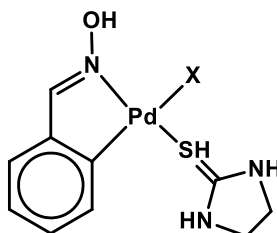


Figura 43. Representação estrutural de $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-bzox})\text{X}(\text{Im})]$, X = Cl, Br e I
Fonte: Autor.

Tabela 2. Valores de IC_{50} para os ligantes livres imidazolidina-2-tiona, benzaldeidoxima e compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-bzox})\text{X}(\text{Im})]$, X = Cl, Br e I, e da cisplatina frente à LM3 (adenocarcinoma mamário)

Composto	IC_{50} (μmolL^{-1})
imidazolidina-2-tiona	>978
benzaldeidoxima	>412
$[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\mu\text{-Cl})_2]$	$58,9 \pm 4,27$
$[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-bzox})\text{Cl}(\text{Im})]$	$23,2 \pm 1,77$
$[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-bzox})\text{Br}(\text{Im})]$	$19,9 \pm 0,61$
$[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-bzox})\text{I}(\text{Im})]$	$18,2 \pm 2,87$
Cisplatina	$30,3 \pm 2,72$

Fonte: LEMOS, 2012.

Rogério (2013) sintetizou cinco novos complexos ciclopaladados mononucleares do tipo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})\text{L}]$, onde bzox = benzaldeidooxima e L = tiouréia (1), *N,N'*-dimetiltiouréia (2), *N*-metiltiouréia (3), *N*-feniltiouréia (4) e tioacetamida (5) obtendo resultados citotóxicos comparáveis a cisplatina para os compostos 1, 2 e 4 frente a linhagem celular LM3 (adenocarcinoma mamário), como mostrado na Tabela 3.

Tabela 3. Valores de IC_{50} para compostos de 1-5 frente à LM3.

Composto	Massa Molecular (gmol^{-1})	IC_{50} (μmolL^{-1})
1	338,12	$28,10 \pm 2,53$
2	366,18	$20,51 \pm 1,39$
4	414,22	$19,87 \pm 3,38$

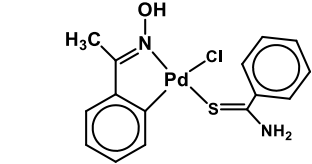
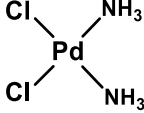
Padrão comparativo: CISPLATINA ($\text{IC}_{50} = 30,26 \pm 3,72 \mu\text{molL}^{-1}$)

Fonte: Rogério, 2013.

Souza (2017) sintetizou catorze novos ciclopaladados do tipo $[\text{Pd}(\text{X})(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$ L = tiouréia (tu); *N*-metiltiouréia (mtu); *N,N'*-dimetiltiouréia (dmtu); *N*-feniltiouréia (ftu); *N,N'*-difeniltiouréia (dftu); tioacetamida (taa) e

tiobenzamida (**tbz**) e $X = Cl^-$ ou I^- , onde a atividade citotóxica *in vitro* foi avaliada frente às linhagens MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano), HepG2 (carcinoma hepatocelular de fígado), Cal27 (carcinoma espinocelular oral), 4T1 (carcinoma mamário murino), B16F10-Nex2 (melanoma murino), A2058 (melanoma humano) e Sk-Mel-110 / Sk-Mel-05 (melanomas metastático humano), obtendo bons resultados, onde o composto $[Pd(Cl)(C^2,N\text{-afox})(tbz)]$ foi o mais promissor (Tabela 4). Além disso, foi observado que os compostos contendo grupos metil e fenil no ligante tiocarbonilado, tendem a ser mais citotóxicos que a cisplatina (fármaco padrão) e que a troca de cloreto por iodeto na esfera de coordenação do paládio favoreceu a atividade destes compostos.

Tabela 4. Índice de citotoxicidade (IC_{50}) do composto $[Pd(Cl)(C^2,N\text{-afox})(tbz)]$ frente às linhagens 4T1, B16F10-Nex2, A2058, Sk-Mel-110 e Sk-Mel-05, MRC-5 e Cal27

Compostos		
$IC_{50} \pm DP / \mu mol L^{-1}$	 $[Pd(Cl)(C^2,N\text{-afox})(tbz)]$	 Cisplatina
4T1	$34,70 \pm 2,54$	$108,54 \pm 15,78$
B16F10-Nex2	$25,92 \pm 3,52$	$23,14 \pm 1,27$
A2058	$65,05 \pm 7,34$	$111,85 \pm 27,42$
Sk-Mel-110	$51,05 \pm 4,14$	$85,00 \pm 11,03$
Sk-Mel-05	$49,57 \pm 2,97$	$78,24 \pm 5,83$
MRC-5	$39,59 \pm 3,41$	$46,20 \pm 4,90$
Cal27	$33,32 \pm 5,88$	$60,30 \pm 15,10$

Fonte: Adaptado de SOUZA, 2017.

Diante do exposto, buscou-se sintetizar um determinado número de compostos, cuja estrutura apresenta pequenas variações em relação aos compostos apresentados. As variações introduzidas na estrutura dos protótipos $[Pd(Cl)(C^2,N\text{-bzox})L]$, onde bzox = benzaldeidooxima e L = tiouréia (**1**), *N,N'*-dimetiltiouréia (**2**), *N*-metiltiouréia (**3**), *N*-feniltiouréia (**4**) e tioacetamida (**5**) e $[Pd(X)(C^2,N\text{-afox})(L)]$, onde afox = acetofenonaoxima, L = tiouréia (**tu**); *N*-metiltiouréia (**mtu**); *N,N'*-dimetiltiouréia (**dmtu**); *N*-feniltiouréia (**ftu**); *N,N'*-difeniltiouréia (**dftu**); tioacetamida (**taa**) e tiobenzamida (**tbz**) e $X = Cl^-$ ou I^- são mostradas na Figura 44.

Cada tipo de mudança na estrutura (presença de CH₃, átomo ligado ao paládio(II), grupo abandonador, presença de átomos de diferentes efeitos eletrônicos, etc) pode provocar variações com variados efeitos.

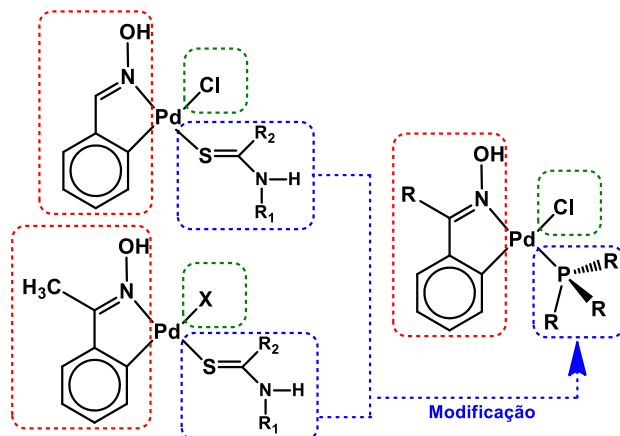


Figura 44. Variações introduzidas nas estruturas dos protótipos
Fonte: Autor.

A substituição dos ligantes tiuréias por ligantes fosfínicos como trifenilfosfina, tris-(4-fluorfenilfosfina), tri-(*p*-toluil)fosfina, tris-(4-metoxifenil)fosfina, difenil-(*p*-toluil)-fosfina e triciclohexilfosfina foi fundamentada no contexto do planejamento de novos candidatos a metalo-fármacos de Pd(II), onde a utilização de ligantes fosfínicos volumosos em complexos de paládio consiste em uma estratégia interessante para a obtenção de complexos cineticamente menos lábeis. Considerando que o mecanismo de substituição de ligantes que predomina em complexos de Pd(II) é o associativo, é bem estabelecido que a presença de ligantes volumosos na esfera de coordenação dificultam a formação do intermediário pentacoordenado e, conseqüentemente, retarda a substituição de ligantes através deste mecanismo. A inserção dessas fosfinas terciárias no arcabouço molecular do complexo também promove um aumento da lipofilicidade, podendo auxiliar a sua permeabilidade através da membrana celular (HUHEEY; KEITER; KEITER, 1993), além de apresentar citotoxicidade frente a alguns tumores (MESSERE et al., 2007). Portanto, iniciamos um projeto de pesquisa que envolve a princípio explorar os aspectos estruturais e espectroscópicos desses compostos. Uma vez caracterizados, a segunda etapa do trabalho visa investigar a atividade citotóxica desses compostos frente a linhagens de células tumorais.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Considerando as potencialidades farmacológicas dos ciclopaladados objetivou-se sintetizar, caracterizar e investigar a citotoxicidade dos compostos ortopaladados inéditos do tipo $[PdCl(C^N)(L)]$, em que C^N = benzaldeidoxima (**bzox**) ou acetofenonaoxima (**afox**); L = trifenilfosfina, tris-(4-fluorfenilfosfina), triciclohexilfosfina, difenil-(*p*-toluil)-fosfina, tris-(4-metoxifenil)fosfina e tri(*p*-toluil)fosfina, obtidos a partir da reação entre o precursor dimérico $[Pd(\mu-Cl)(C^N)]_2$ e os respectivos ligantes.

2.2 Objetivos específicos

- I. Sintetizar e caracterizar compostos precursores binucleares de fórmula geral $[Pd(\mu-Cl)(C^N)]_2$ (C^N = benzaldidoxima (bzox), acetofenonaoxima (afox)) a partir de reações de transciclometalação utilizando-se o precursor $[Pd(\mu-Cl)(C^2, N-dmba)]_2$ (dmba = *N,N*-dimetilbenzilamina);
- II. Sintetizar e caracterizar os compostos ciclopaladados mononucleares inéditos de fórmula geral $[PdCl(C^N)(L)]$ (C^N = benzaldeidoxima (bzox) e acetofenonaoxima (afox); L = trifenilfosfina, tris-(4-fluorfenilfosfina), triciclohexilfosfina, difenil-(*p*-toluil)-fosfina, tris-(4-metoxifenil)fosfina e tri(*p*-toluil)fosfina);
- III. Caracterizar os compostos sintetizados mediante o uso de técnicas de análise elementar, análise térmica, técnicas espectroscópicas e difração de raios X por monocristal;
- IV. Investigação do índice de citotoxicidade (IC_{50}) dos complexos preparados frente a células normais e linhagens de tumores sensíveis e resistentes à cisplatina.

3. PARTE EXPERIMENTAL

A síntese, a caracterização e a avaliação do potencial citotóxico dos compostos ciclopaladados obtidos, envolve um conjunto de técnicas e procedimentos, descritos a seguir.

3.1 Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes empregados, por apresentarem elevada pureza, foram utilizados como adquiridos. Todos são listados na Tabela 5, assim como suas procedências.

Tabela 5. Reagentes e solventes utilizados nas preparações dos compostos

Reagentes	Procedência	Solventes	Procedência
Cloreto de paládio	Degussa S.A.	Acetona	Panreac
Cloreto de lítio	Synth	Acetona-d6	Sigma-Aldrich
<i>N,N</i> -dietilbenzilamina	Aldrich	Ácido acético	Synth
(<i>E</i>)-benzaldeído oxima	Sigma Aldrich	Clorofórmio	Tedia
Acetofenonaoxima	Merck	Metanol	Merck
Trifenilfosfina	Aldrich	Etanol	Panreac
Tris-(4-fluorfenil)fosfina	TCI	Trietilamina	Thermo
Triciclohexilfosfina	Aldrich	Éter dietílico	Synth
Difenil-(<i>p</i> -toluil)-fosfina	Sigma Aldrich	Pentano	Merck
Tris-(4-metoxifenil)fosfina	Aldrich		
Tri(<i>p</i> -toluil)fosfina	Aldrich		

Fonte: Autor.

3.2 Obtenção dos compostos ortometalados

3.2.1 Preparação geral dos dímeros de fórmula $[Pd(\mu-Cl)(C^2N)]_2$

O composto $[Pd(\mu-Cl)(C^2,N-dmba)]_2$ foi sintetizado por meio da reação entre cloreto de paládio(II) e o ligante *N,N*-dimetilbenzilamina (dmba), conforme descrito na literatura, como apresentado na Figura 45 (COPE; FRIEDRICH, 1968; MORO et al., 2015).

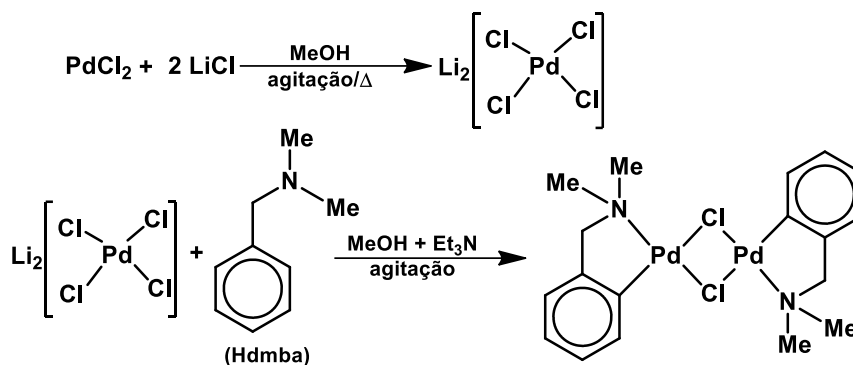


Figura 45. Reação de síntese do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-dmba})_2]$

Fonte: Autor.

As sínteses dos dímeros precursores $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-dmba})_2]$ foram realizadas por reação de transciclometalação (Figura 46) entre o $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-dmba})_2]$ e a oxima desejada (benzaldeídoxima ou acetofenona oxima) (RYABOV et al., 1992; SELVAKUMAR; VANCHEESAN; VARGHESE, 1997). Na reação de transciclometalação $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-dmba})_2]$ (2,31 mmol) foi adicionado a 10,0 mL de uma solução de clorofórmio e ácido acético 1:1 (V/V), em um sistema de refluxo mantido a 50 °C e sob agitação magnética constante. Após a solubilização do precursor, foi adicionado, lentamente, o ligante benzaldeídoxima (**Hbzo**x) ou acetofenona oxima (**Hafo**x) (5 mmol) em 5,0 mL da mesma composição de solventes. O sistema foi mantido em refluxo por 24 horas até o aparecimento de um precipitado. Esse precipitado foi filtrado, lavado com solução de clorofórmio e ácido acético 1:1 (V/V) e éter etílico, e seco sob vácuo, para uso posterior. Rendimentos: 71% e 85% respectivamente.

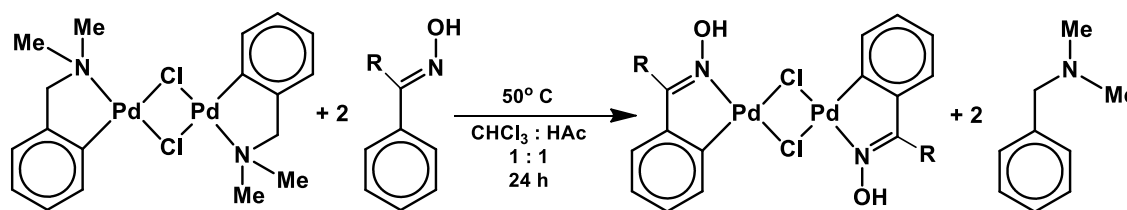


Figura 46. Reação de transciclometalação. R = H ou CH₃

Fonte: Autor.

3.2.2 Preparação geral dos complexos de fórmula $[PdCl(C^N)(L)]$

Os monômeros inéditos de fórmula $[PdCl(C^N)(L)]$, onde (C^N) = benzaldeidoxima ou acetofenonaoxima e (L) = trifenilfosfina (**PPh₃**), tri(*p*-toluil)fosfina (**tpf**), tris(4-fluorfenil)fosfina (**tfpp**), tris-(4-metoxifenil)fosfina (**tmf**), difenil(*p*-toluil)fosfina (**dpt**) ou tricilohexilfosfina (**PCy₃**), foram sintetizados, como mostrado na Figura 47, por meio de reações de clivagem entre o dímero precursor $[Pd(\mu-Cl)(C^N)]_2$ e a oxima desejada (CAIRES; MAURO, 1996; MORO et al., 2009). A 0,18 mmol do complexo precursor $[Pd(\mu-Cl)(C^N)]_2$ suspensos em 10,0 mL de acetona:metanol 1:1 (V/V) foi adicionado, gota a gota, 0,38 mmol do ligante fosfínico de interesse solubilizado em 5,0 mL de acetona. A solução resultante permaneceu sob agitação constante a temperatura ambiente durante 1 hora. As soluções obtidas das sínteses foram deixadas em repouso para evaporação lenta do solvente. Em todos os casos foram obtidos compostos cristalinos, onde os compostos **GAFOX1,3-6** e **CBZOX1-3** e **6** mostraram-se adequados para determinação da estrutura através da técnica de difratometria de raios X por monocristal. Os rendimentos obtidos para os complexos **GAFOX1-6** foram: 70, 66, 73, 62, 64 e 68%, respectivamente, e para os complexos **CBZOX1-6** foram: 57, 67, 60, 70, 62 e 68%. Todos os complexos possuem coloração amarelo, exceto **GAFOX5** e **CBZOX3** que são alaranjados.

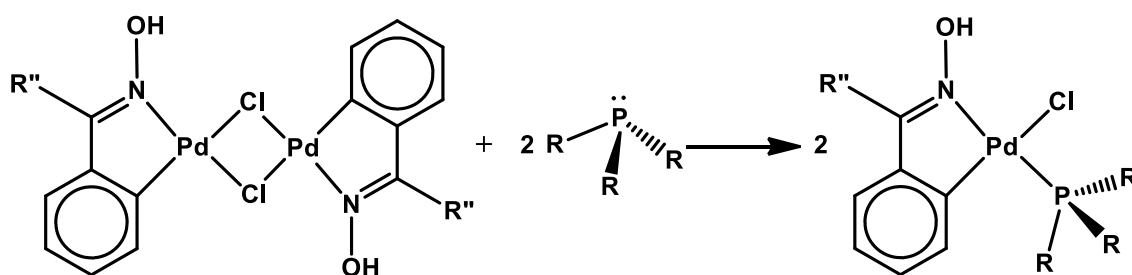


Figura 47. Reação de clivagem entre o dímero $[Pd(\mu-Cl)(C^N)]_2$ e o ligante fosfínico PR_3 . R'' = Me para GAFOX ou H para CBZOX. PR_3 = **PPh₃** (GAFOX/CBZOX1), **tpf** (GAFOX/CBZOX2), **tfpp** (GAFOX/CBZOX3), **tmf** (GAFOX/CBZOX4), **dpt** (GAFOX/CBZOX5); **PCy₃** (GAFOX/CBZOX6)

Fonte: Autor.

3.3 Caracterização dos compostos ortopaladados

Os compostos sintetizados foram caracterizados por análise elementar C, H e N; espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C e ^{31}P aliado a técnicas bidimensionais COSY, HSQC e HMBC; análises térmicas (TG e DTA) e difratometria de raios X de monocristal.

3.3.1 *Análise Elementar*

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos compostos foram determinados utilizando o equipamento Analisador Elementar da Leco Instrumentos LTDA - modelo TruSpec CHNS-O da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). Foram utilizados cadinhos de prata e como compostos de referência EDTA, cistina e sulfametazina, conforme o teor de carbono proposto. Também foram determinados no analisador automático Elemental Analyser 2400 CHN da Perkin Elmer, pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da USP, São Paulo (IQ-USP).

3.3.2 *Análise Térmica*

As curvas TG-DTA foram obtidas utilizando uma termobalança TA Instruments, modelo SQD 600 da Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG, junto ao prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida. Cada amostra com aproximadamente 10,0 mg foi disposta em cadinho de α -alumina, o qual foi submetida a um aquecimento desde a temperatura ambiente até 1100 °C, com razão de aquecimento de 20 °C.min⁻¹ e fluxo de ar sintético de 100 mL.min⁻¹.

3.3.3 *Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho*

Os espectros vibracionais de absorção na região do infravermelho, IV, foram realizados no IQ-Unesp-Araraquara pelo técnico Rafael Romano Domenegueti. Os espectros foram registrados no espectrofotômetro Nicolet IS5 Thermo Scientific, atuando na faixa de 4000 - 400 cm⁻¹, utilizando-se pastilhas de KBr.

3.3.4. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram realizados no IQ-Unesp Araraquara, pelo Dr. Nivaldo Baralle, utilizando-se o Espectrômetro BRUKER, modelo Avance III HD 600 sonda criogênica de 5 mm com detecção inversa, três canais dedicados: ^1H , ^{13}C e ^{15}N , amplificadores resfriados para os núcleos de ^1H , ^{13}C e ^2H , bobina de gradiente em z (50 G/cm), temperatura de análise atual de 0 a 50 °C, sistema ATMA para os três canais. Foram obtidos espectros de ^1H , ^{13}C , COSY (homonuclear Correlation Spectroscopy), HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) e HMBC (Hetero Multiple Bond Coherence). Os espectros de RMN de ^{31}P foram obtidos em um espectrômetro Bruker ARX 9.4K operado a 400 MHz da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Utilizou-se acetona deuterada – $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (Sigma-Aldrich), como solvente para todas as amostras.

3.3.5 Difractometria de Raios X de Monocristal

As medidas de difração de raios X por monocristal foram realizadas no Instituto de Química de São Carlos, USP, pelo Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon. Os cristais do compostos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{L})]$, em que, L = trifenilfosfina (**PPh₃**), tris(4-fluorfenil)fosfina (**tfpp**), tricilohexilfosfina (**PCy₃**), difenil(*p*-toluil)fosfina (**dpt**) e tris-(4-metoxifenil)fosfina (**tmf**) e $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{L})]$, em que L = trifenilfosfina (**PPh₃**), tris(4-fluorfenil)fosfina (**tfpp**), tricilohexilfosfina (**PCy₃**) e tri(*p*-toluil)fosfina (**tpf**) foram obtidos por evaporação lenta de soluções de metanol e acetona (1:1). Para as medidas foi empregado um difratômetro BRUKER APEX II Duo, com radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) monocromatizada por um cristal de grafite, e as estruturas foram resolvidas pelo método direto com SHELXS-97 (SHELDRICK, 2015) As imagens ORTEP foram feitas utilizando ORTEP-3 para Windows, sintetizadores supramoleculares foram encontrados usando Mercury 3.9 CCDC (MACRAE et al., 2008). A representação gráfica da superfície de Hirshfeld sobre d_{norm} em torno da unidade assimétrica das estruturas moleculares dos cristais obtidos, e gráficos de impressão digital 2-D associados foram realizadas usando o Crystal Explorer (v 3.1) (WOLFF, 2012).

3.4 Ensaios Biológicos

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

3.4.1 Atividade antiproliferativa via ensaio de MTT

Ensaios de citotoxicidade frente às linhagens MCF-7 e LM3 de adenocarcinoma mamário humano e murino, respectivamente, foram conduzidos no Departamento de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (UNESP), com a colaboração da Profa. Dra. Iracilda Z. Carlos.

O cultivo celular foi mantido em meio DMEM, suplementado com 10% de soro fetal bovino, em estufa a 37 °C, com atmosfera úmida e tensão constante de 5% de CO₂. Foram realizados repiques três vezes por semana. O número de células foi determinado pela contagem em câmara hemocitométrica tipo Neubauer (Boeco), utilizando corante azul de Tripán, a 0,04% em PBS, e ajustado a uma concentração de 3.10⁴ células mL⁻¹ em meio DMEM. As soluções-mãe foram preparadas em concentração máxima de dmsO de 2,5% v/v, conforme os métodos convencionais. As soluções foram diluídas em meio de cultura apropriado (DMEM) momentos antes da diluição e aplicação das amostras nos testes de citotoxicidade. A determinação da citotoxicidade dos compostos de Pd(II) sobre as células tumorais foi quantificado pela capacidade das células vivas reduzirem o MTT (MOSSMAN, 1983). As células foram adicionadas em placas de 96 poços em concentrações suficientes para cobrir 10% de cada orifício. Após 24 h de incubação, formado o tapete celular, os compostos investigados foram adicionados e incubados por mais 24 h. Após o período de investigação, o meio foi trocado por meio fresco contendo 1 mg.mL⁻¹ de MTT. O sal de tetrazólio sofre metabolização pelas redutases mitocondriais das células vivas formando cristais de formazona. Três horas depois, o conteúdo da placa foi novamente vertido e 100 µL de álcool isopropílico foram adicionados a cada orifício para solubilizar os cristais formados. Somente células e meio de cultura foram utilizados como controle, equivalendo a 100% de viabilidade celular. A leitura da

absorbância foi realizada no Fotocolorímetro multicanal UV-Vis Multiscan Ascent (Labsystems), em comprimento de onda de 540 nm e filtro de referência 620 nm. Os valores correspondentes à concentração que reduz em 50% a viabilidade celular (IC_{50}) dos compostos foram quantificados através de curvas dose-resposta Concentração da Amostra x Viabilidade Celular. O experimento foi realizado em triplicata.

3.4.2 Ensaios de citotoxicidade frente à A549 e MRC-5

Os testes de citotoxicidade dos monômeros obtidos frente à A549 (adenocarcinoma epitelial de pulmão humano) e frente a célula não tumoral MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano) foram conduzidos na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, UNESP, pela pós-doutoranda Isabel Cristiane da Silva sob supervisão do Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan.

As linhagens celulares A549 e MRC-5 foram obtidas da American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA) e mantidas em culturas *in vitro* em meio DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*) suplementado com 1% de penicilina (100 U mL^{-1}), $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ de estreptomicina e 10% de soro fetal bovino (SFB), em estufa úmida a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ e 5% de CO_2 .

Os ensaios de citotoxicidade celular *in vitro* foram realizados com todos os compostos, os quais foram previamente diluídos em DMSO e posteriormente em meio de cultura, de tal modo que a concentração final de DMSO em solução não ultrapassou 1%. Todos os controles foram tratados com meio de cultura contendo DMSO com a mesma concentração final usada no tratamento dos complexos. A viabilidade celular foi baseada no uso da resazurina um reagente azul não tóxico e não fluorescente que é reduzido pelas células viáveis a resorufina, um produto rosa e fluorescente. As células não viáveis perdem a capacidade de reduzir a resazurina e, portanto, não apresentam fluorescência (O'BRIEN et al., 2000). Sendo assim, foi semeado em placas de 96 poços com fundo chato, em triplicata, $2,5 \times 10^4$ células/poço de cada linhagem contendo seu meio de cultura (DMEM) suplementado com 10% de SFB, em um volume total de $100 \mu\text{L}$, para, então, serem incubadas em estufa a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ e 5% de CO_2 por 24 horas. Posteriormente, as células foram tratadas com diferentes concentrações dos complexos (variando de 0,8 a $100 \mu\text{g mL}^{-1}$) e mantidas,

novamente, em estufa por mais 24 horas. Após esse período, cada poço foi tratado com 50 μL de resazurina (Sigma-Aldrich) 0,01% (m/V) em DMEM, mantido protegido da luz por, no máximo, 4 horas, em estufa a 37 °C e 5% de CO_2 . A fluorescência foi medida no fluorímetro de placas Synergy H1 Hybrid Multi-Mode Microplate (Biotek, Winooski, VT, EUA) utilizando um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. As células não tratadas constituíram o controle negativo (células viáveis), e as células tratadas com 1% de DMF e doxorubicina a 100 nmol (Sigma-Aldrich) constituíram o controle positivo (células não viáveis) (O'BRIEN et. al., 2000).

3.4.3 Inibição de enzimas – *Catepsina L* e *Catepsina B*

A atividade inibitória dos complexos GAFOX/CBZOX, foi medida frente as enzimas catepsina L e catepsina B de fígado humano, usando o substrato fluorogênico Z-FR-MCA (MCA) (Calbiochem) (VALADARES et al., 2010). Inicialmente, 5 μL da enzima foi diluído em 1000 μL de tampão de acetato de sódio 100 mM; EDTA 5 mM, NaCl 100 mM; 0,01 % Triton X-100, 20% Glicerol, pH 5,5, em seguida, foram adicionados 3,0 mM de ditionietol (DTT). Esta solução ficou incubada por 5 minutos a 37 °C, seguidamente, foram adicionados 15 μM (catepsina L) ou 40 μM (catepsina L) de substrato Z-FR-MCA e a fluorescência do 7-amino,4-metilcumarina liberado do substrato, após hidrólise, foi medida usando um Espectrofotômetro Hitachi F-2700, termostatizado com banho-maria a 37 °C, sob agitação constante. O monitoramento da atividade enzimática foi acompanhado nos comprimentos de onda λ_{ex} de 360 nm λ_{em} de 480 nm, em cubetas de quartzo de caminho óptico de 10 mm com volumes de 1 mL. Adicionou-se os complexos nas concentrações 10 e 100 μM e a fluorescência resultante foi monitorada pelo espectrofotômetro. Os experimentos foram realizados na Universidade de Mogi das Cruzes, com a colaboração do Prof. Dr. Wagner Alves de Souza Judice.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A clivagem das pontes de halogênio no dímero precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-oxima})]_2$ { $\text{C}^2, \text{N-oxima}$ = benzaldeidoxima ou acetofenonaoxima} podem levar a dois produtos isoméricos: o primeiro com o grupo haleto (Cl) *trans* ao carbono doador e o segundo com o ligante (L) *trans* ao carbono doador (EDWARDS et al., 2005). A clivagem foi realizada utilizando-se ligantes fosfínicos (L) gerando o monômero $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-oxima})(\text{L})]$ onde (L) = trifenilfosfina (**PPh₃**), tri(*p*-toluil)fosfina (**tpf**), *tris*(4-fluorfenil)fosfina (**tfpp**), *tris*-(4-metoxifenil)fosfina (**tmf**), difenil(*p*-toluil)fosfina (**dpt**), ou tricilohexilfosfina (**PCy₃**). As fosfinas apresentam um par de elétrons livre no átomo central que pode ser doado a um centro metálico. Sendo assim, a primeira interação da qual esses grupos podem participar é tipicamente σ -doadora. Por outro lado, as fosfinas comportam-se também como π -receptoras, ou seja, são capazes de acomodar densidade eletrônica retrodoada pelo centro metálico. Também podemos citar a afinidade descrita pela dureza e maciez de ácidos e bases de Pearson, em que o fósforo, uma base macia, tende a interagir, preferencialmente a um ácido mácio, como o paládio. Além disso, as fosfinas são ligantes neutros e volumosos com alto impedimento estérico, espera-se assim, que a formação do isômero com o ligante (Cl) *trans* ao carbono doador seja favorecida.

A caracterização dos ciclopaladados por diferentes técnicas foi de suma importância para evidenciar questões como a ciclometalação e a coordenação dos ligantes. A análise elementar e análise térmica foram propostas para indicar questões relacionadas com a estequiometria, além disso, a análise térmica permite avaliar o comportamento dos compostos frente ao gradiente de temperatura. A espectroscopia vibracional no infravermelho e a espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{31}P foram de grande importância na compreensão e proposta de aspectos estruturais, pois permitiram identificar diferentes grupos funcionais, assim como os modos que eles se correlacionam. Já a difratometria de raios X por monocristal foi categórica ao fornecer informações estruturais dos complexos no estado sólido, auxiliando na elucidação da estrutura de ciclopaladados sintetizados neste trabalho. As estruturas obtidas, resultados e análises encontram-se discutidos a seguir.

4.1 Análise Elementar de C, H, N

Os valores obtidos na análise quantitativa de carbono, hidrogênio e nitrogênio, para os compostos ciclopaladados encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6. Dados de análise elementar para os compostos

Código	Composto	Obtido (Calculado)		
		%C	%H	%N
GAFOX	$[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})_2]$	34,9 (34,8)	2,9 (2,9)	5,1 (5,1)
GAFOX1	$[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{PPh}_3)]$	58,3 (58,0)	4,8 (4,3)	2,6 (2,6)
GAFOX2	$[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tpf})]$	60,1 (60,0)	5,1 (5,0)	2,4 (2,4)
GAFOX3	$[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tfpp})]$	51,5 (52,7)	3,4 (3,4)	2,4 (2,4)
GAFOX4	$[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tmf})]$	55,5 (55,4)	4,6 (4,6)	2,2 (2,2)
GAFOX5	$[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dpt})]$	58,9 (58,7)	4,6 (4,5)	2,5 (2,5)
GAFOX6	$[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{PCy}_3)]$	55,9 (56,1)	6,9 (7,4)	2,5 (2,5)
CBZOX	$[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})_2]$	32,1 (32,1)	2,1 (2,3)	5,2 (5,3)
CBZOX1	$[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{PPh}_3)]$	57,1 (57,3)	4,0 (4,0)	2,6 (2,7)
CBZOX2	$[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{tpf})]$	59,3 (59,4)	4,8 (4,8)	2,5 (2,5)
CBZOX3	$[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{tfpp})]$	50,0 (51,9)	3,2 (3,1)	2,3 (2,4)
CBZOX4	$[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{tmf})]$	52,1 (54,7)	4,2 (4,4)	2,2 (2,3)
CBZOX5	$[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{dpt})]$	57,7 (58,0)	4,3 (4,3)	2,6 (2,6)
CBZOX6	$[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{PCy}_3)]$	53,4 (55,3)	6,8 (7,2)	2,2 (2,5)

Fonte: Autor.

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

4.2 Análise Térmica

A Figura 48 apresenta as curvas de análise térmica - TG-DTA obtidas para o complexo precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})_2]$ (**GAFOX**). Nela, observa-se uma curva característica da termodecomposição de ciclopaladados, em que o composto se decompõe a paládio metálico.

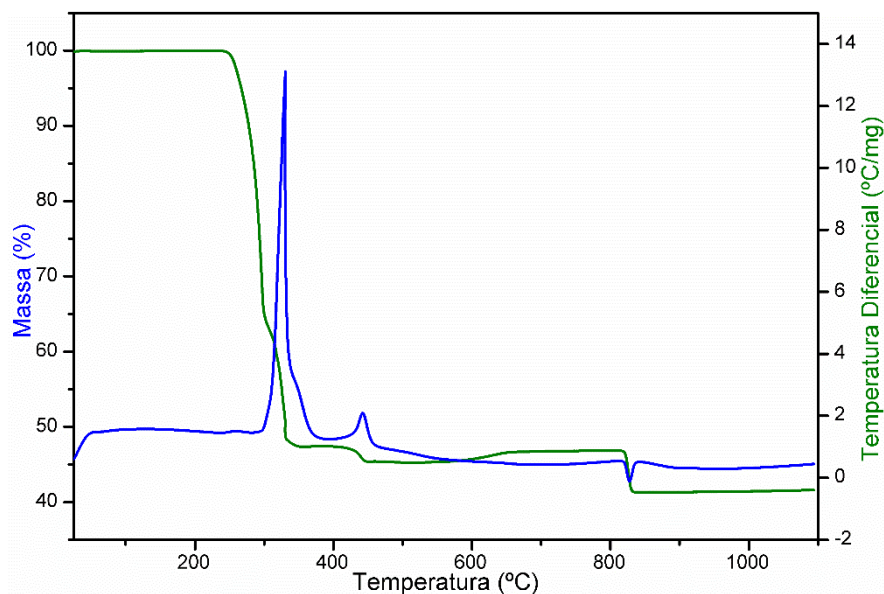


Figura 48. Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})]_2$ ($m = 10 \text{ mg}$)

Fonte: Autor.

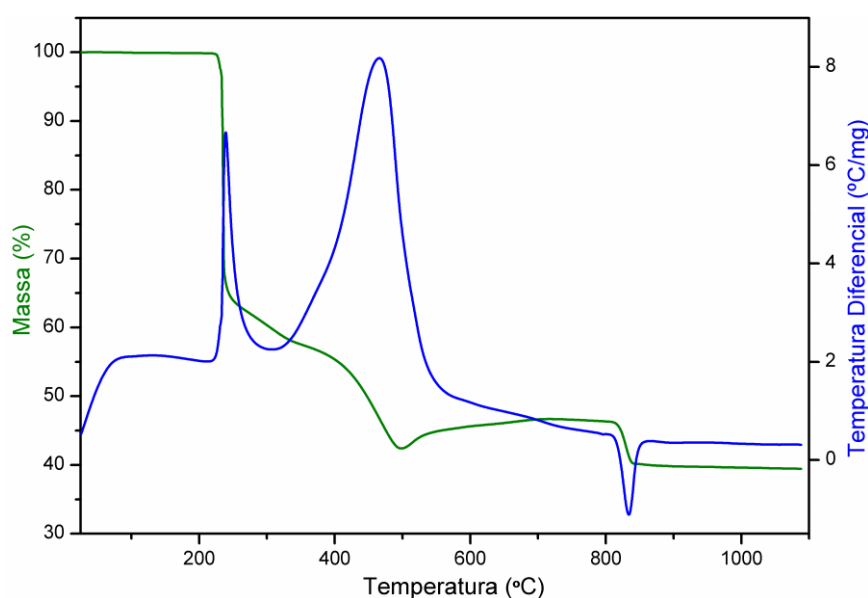
A curva TG-DTA para o complexo **GAFOX** mostra que o composto é estável termodinamicamente até 246 °C. A decomposição térmica do complexo ocorre em 2 etapas. Na primeira, há um perda de 52,50% em massa entre 247 e 350 °C, acompanhada por um pico exotérmico, na curva DTA, em 329 °C. Na segunda, há uma perda de 1,96 % entre 350 e 446 °C. Esse evento é acompanhado por um pico exotérmico em 441 °C. Essas duas etapas corresponde, provavelmente, a perda dos ligantes orgânicos e iônicos do complexo. Na etapa subsequente, há um ganho de massa correspondente a 1,39 % entre 446 e 813 °C, que consiste, provavelmente na conversão de parte da massa de paládio metálico a óxido de paládio(II) (ganho de O_2). Finalmente, em 813 °C inicia-se a última etapa de decomposição com perda de 5,52% de massa. Essa etapa é acompanhada por um pico endotérmico em 827 °C. Obteve-se assim 41,43% de paládio residual, que corresponde por cálculo de massa ao conteúdo de paládio presente no complexo (39,56%). Os intervalos de temperatura, as perdas de massa, os picos da DTA e as respectivas atribuições observadas para cada uma das etapas de decomposição propostas para **GAFOX** são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Dados de análise térmica para o composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})]_2$

Complexo	Etapa	$(T_i, T_f)/^\circ\text{C}$	$\Delta m/\%$	DTA/ $^\circ\text{C}$	
				endo	exo
GAFOX	1	247 - 350	-52,50	-	329
	2	350- 446	-1,96	-	441
	3	446 - 813	+1,39	-	-
	4	813 - 838	-5,52	827	-
	Resíduo	-	41,43 (39,56)	-	-

Fonte: Autor.

A curva de análise térmica - TG-DTA para o complexo precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})]_2$ (**CBZOX**) esta apresentada na Figura 49.

**Figura 49.** Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})]_2$ ($m = 10$ mg)

Fonte: Autor.

O composto **CBZOX** é termodinamicamente estável até 216 °C. Em seguida ocorrem 2 etapas de perda de massa. Na primeira, há uma perda de 35,26% em massa entre 216 e 246 °C, acompanhada por um pico exotérmico, na curva DTA, em 240 °C. Na segunda etapa há uma perda de massa de 22,15% entre 246 e 495 °C. Esse evento é acompanhado por um pico exotérmico em 466 °C. Essas duas etapas correspondem, provavelmente, à perda dos ligantes orgânicos e iônicos do complexo. Na etapa seguinte, há um ganho de massa correspondente a 3,78 % entre 495 e

809 °C, que consiste, provavelmente no ganho de oxigênio suficiente para a conversão de parte da massa de paládio metálico a óxido de paládio(II). Em 809 °C inicia-se a última etapa de decomposição com perda de 6,11 % de massa. Essa etapa é acompanhada por um pico endotérmico em 834 °C. Obteve-se assim 40,17% de resíduo, que corresponde por cálculo de massa ao conteúdo de paládio metálico presente no complexo (40,16%). Os intervalos de temperatura, as perdas de massa, os picos da DTA e as respectivas atribuições observadas para cada uma das etapas de decomposição propostas para **GAFOX** são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Dados de análise térmica para o composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-bzox})]_2$

Complexo	Etapa	$(T_i, T_f)/^\circ\text{C}$	$\Delta m/\%$	DTA/ $^\circ\text{C}$	
				endo	exo
CBZOX	1	216 – 246	-35,26	-	240
	2	246 – 495	-22,15	-	466
	3	495 – 809	+3,78	-	-
	4	809 – 849	-6,11	834	-
	Resíduo	-	40,17 (40,62)	-	-

Fonte: Autor.

As curvas TG-DTA dos monômeros sintetizados foram obtidas e estão mostradas na Figura 50 para os complexos GAFOXs e na Figura 51 para os complexos CBZOXs, a seguir.

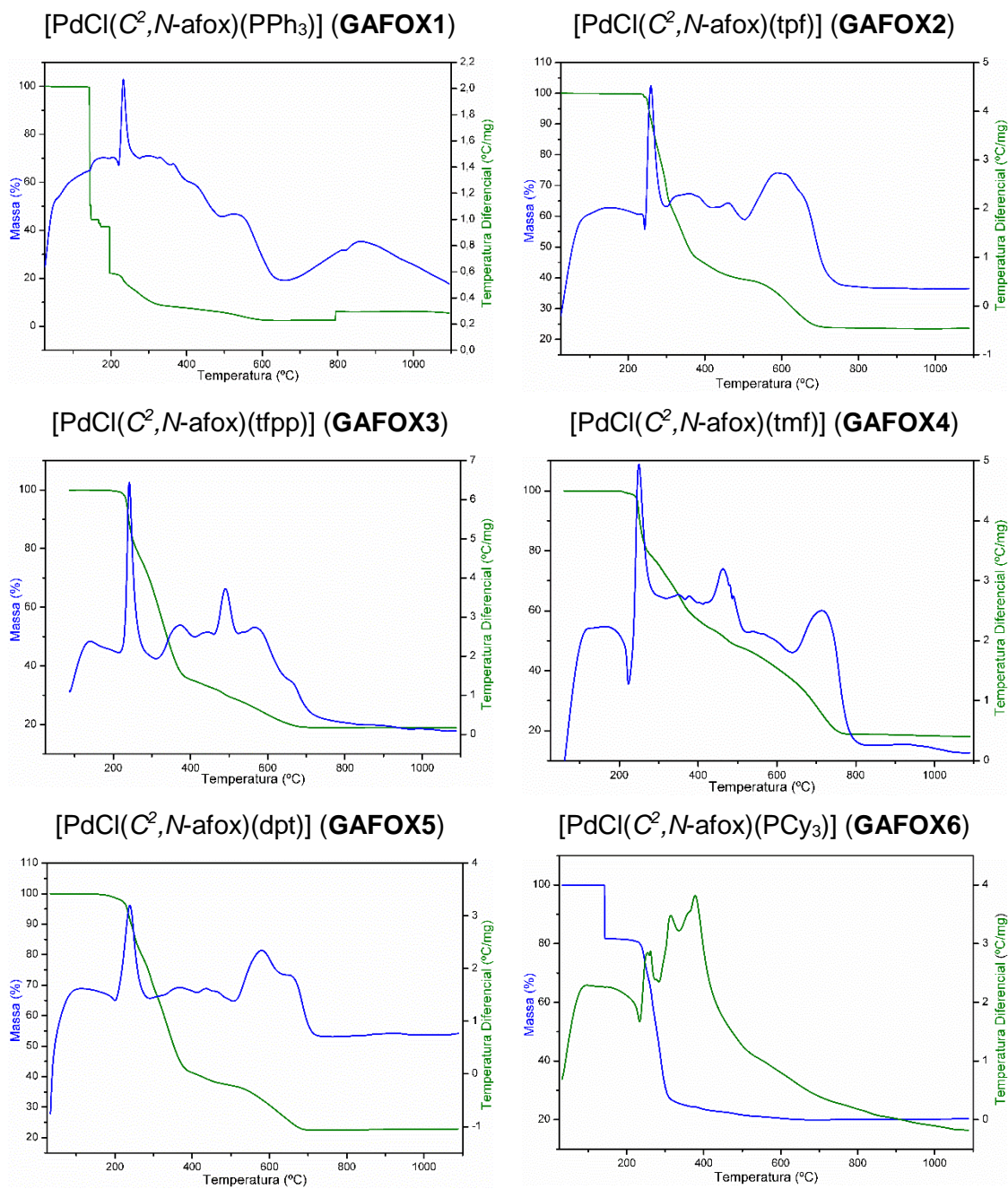


Figura 50. Curvas TG e DTA obtidas para os complexos GAFOXs (m = 10 mg)

Fonte: Autor.

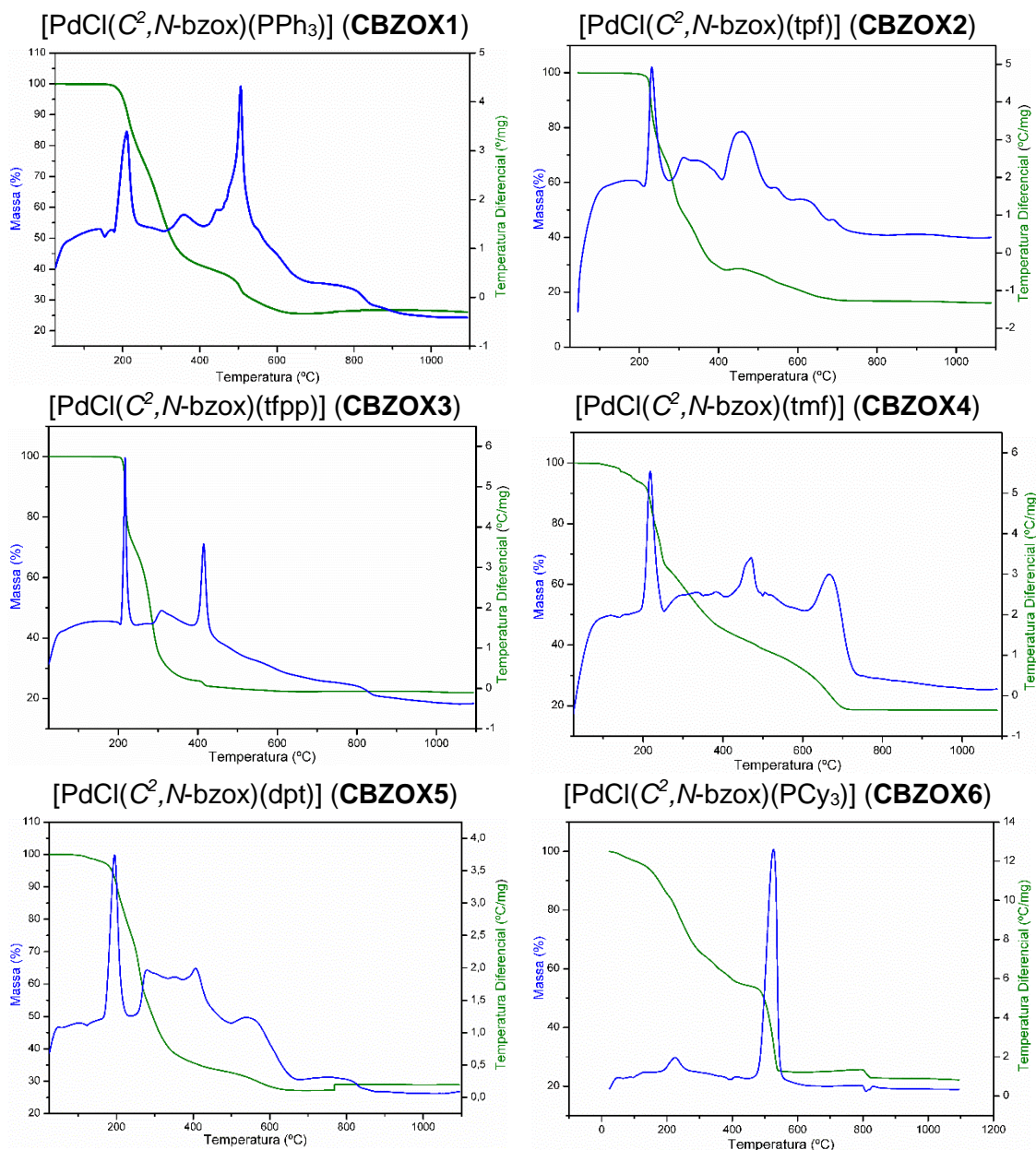


Figura 51. Curvas TG e DTA obtidas para os complexos CBZOXs (m = 10 mg)
Fonte: Autor.

Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 9 e Tabela 10 a seguir.

Tabela 9. Dados de análise térmica para os compostos GAFOX

Complexo	Etapa	(T _i , T _f)/°C	Δm/%	DTA/°C	
				endo	exo
GAFOX1	1	124 - 149	-55,34	-	-
	2	149 - 199	-22,34	-	232
	3	-	-1,27	-	-
	Resíduo	-	20,60 (19,77)	-	-
GAFOX2	1	24 - 306	-34,62	244	260
	2	306 - 370	-17,92	-	348
	3	370 - 503	-8,011	-	462
	4	503 - 716	-15,55	-	597
	Resíduo	-	23,67 (18,34)	-	-
GAFOX3	1	184 - 372	-61,64	-	242
	2	373 - 839	-19,30	-	490
	Resíduo	-	18,94 (17,97)	-	-
GAFOX4	1	97 - 269	-19,53	222	250
	2	269 - 488	-34,46	-	464
	3	488 - 774	-30,06	-	716
	Resíduo	-	18,75 (16,94)	-	-
GAFOX5	1	83 - 381	-57,30	-	238
	2	381 - 746	-20,21	-	581
	Resíduo	-	22,69 (19,27)	-	-
GAFOX6	1	139 - 143	-18,13	-	-
	2	143 - 311	-54,56	234	252
	3	311 - 708	-7,44	-	314 - 378
	Resíduo	-	20,21 (19,12)	-	-

Fonte: Autor.

Tabela 10. Dados de análise térmica para os compostos CBZOX

Complexo	Etapa	(T _i ,T _f)/°C	Δm/%	DTA/°C	
				endo	exo
CBZOX1	1	164 - 234	-18,89	-	210
	2	234 - 405	-39,84	-	357
	3	405 - 647	-15,44	-	505
	Resíduo	-	25,64 (20,30)	-	-
CBZOX2	1	59 - 249	-25,97	211	231
	2	249 - 301	-22,65	-	-
	3	301 - 371	-18,36	-	312
	4	371 - 413	-4,78	-	-
	5	413 - 722	-11,25	-	621 - 688
Resíduo	-	16,76 (18,79)	-	-	
CBZOX3	1	141 - 225	-23,88	-	217
	2	225 - 311	-43,78	-	308
	3	311 - 646	-10,02	-	414
	Resíduo	-	22,18 (18,40)	-	-
CBZOX4	1	26 - 253	-32,95	-	218
	2	253 - 387	-20,70	-	-
	3	387 - 519	-8,68	-	471
	4	519 - 723	-18,99	-	666
	Resíduo	-	18,68 (17,32)	-	-
CBZOX5	1	57 - 264	-38,17	-	196
	2	264 - 435	-27,54	-	280 - 405
	3	434 - 764	-7,07	-	546
	4	764 - 810	+1,76	-	-
	Resíduo	-	28,91 (19,77)	-	-
CBZOX6	1	24 - 293	-33,27	-	226
	2	293 - 544	-41,48	-	526
	3	543 - 799	+0,39	-	-
	4	799 - 833	-2,74	809	-
	Resíduo	-	22,52 (19,62)	-	-

Fonte: Autor.

Através da análise das curvas TG-DTA de todos os complexos sintetizados, é possível observar que não apresentam diferenças significativas em suas diversas etapas. No geral as curvas TG apresentam-se características de compostos de coordenação contendo paládio(II). O evento de oxidação do paládio metálico a óxido de paládio e posterior decomposição, mais visível nas curvas TG-DTA dos compostos **GAFOX2 e 4** e **CBZOX2, 4, 5, 6**, é característico de compostos ciclopaladados. É

possível correlacionar, também, a declividade da curva TG com a velocidade de saída de cada um dos ligantes. Nos compostos, em que a saída dos ligantes é mais rápida a declividade da curva é mais acentuada do que naqueles em que a saída ocorre mais lentamente. A princípio, essa relação poderia ser utilizada para estabelecer uma possível ordem da força de interação dos ligantes ao centro metálico e, assim, ser empregada para prever aspectos sob o comportamento de termodecomposição dos complexos. No entanto, tal correlação não é suficiente para prever a estabilidade térmica dos compostos, uma vez que outros fatores, diferentes da força de interação, podem atuar em conjunto para tornar o composto mais ou menos estável termicamente. Pode-se, portanto, apenas sugerir que a estabilidade térmica dos compostos de cada família a partir da curva TG-DTA segue a seguinte ordem: **GAFOX 3>6>1>4>5>2** e **CBZOX 1>3>2>5>4>6**. Os complexos **CBZOX1, 3 e 5** e o **GAFOX4, 5 e 6** tiveram grande divergências entre o resultado obtido e esperado dos resíduos das termodecomposições, isso ocorre devido ao problema inerente da análise térmica de fosfino-complexos de paládio, uma vez que além dos resíduos de paládio metálico ou óxido de paládio, pode ocorrer resíduos resultantes da oxidação de parte das fosfinas a fosfatos (MOEDRITZER; MILLER, 1969).

4.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

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

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos ligantes benzaldeidoxima (**HbzoX**) e acetofenonaoxima (**HafoX**) e seus respectivos dímeros formados $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-bzoX})]_2$ (**CBZOX**) e $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-afoX})]_2$ (**GAFOX**) estão representados na Figura 52.

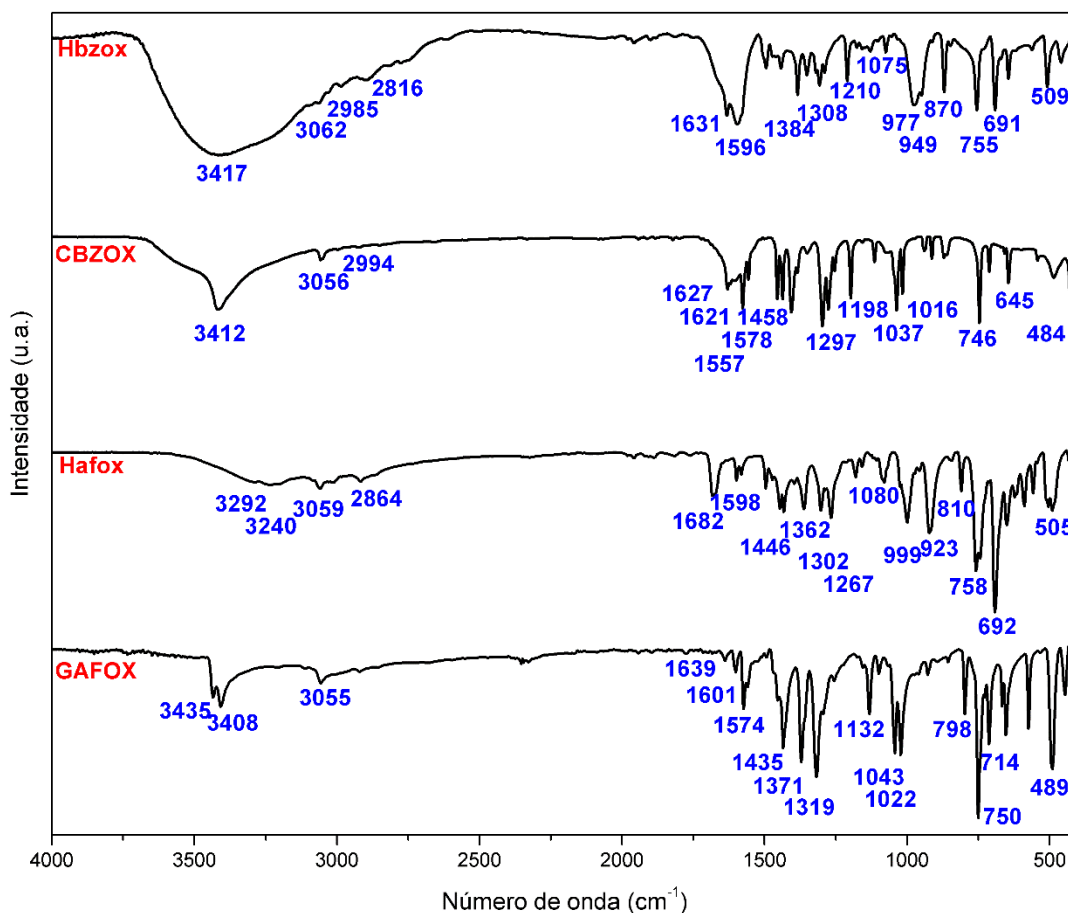


Figura 52. Espectros no IV dos ligantes HbzoX e HafoX e seus respectivos dímeros formados CBZOX e GAFOX.

Fonte: Autor.

Para ambos ligantes, **HbzoX** e **HafoX**, observa-se uma banda característica de $\nu(\text{O-H})$ em 3217 e 3240 cm^{-1} , respectivamente. Essa banda é bastante alargada em função da forte ligação de hidrogênio entre as moléculas. Quando ocorre a complexação essas bandas deslocam-se para 3412 e 3435 cm^{-1} , respectivamente, sendo mais intensa e bem menos alargadas quando comparadas a banda dos ligantes livres. Tanto o deslocamento das bandas, quanto a diminuição de suas larguras, sugerem que houve diminuição nas interações de hidrogênio intermoleculares (SILVERSTAEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005) o que pode ser explicado pela ocorrência da complexação. A banda $\nu(\text{N-O})$ para os ligantes livres ocorre em aproximadamente 930 cm^{-1} . Após a complexação $\nu(\text{N-O})$ ocorre em aproximadamente 1040 cm^{-1} . As bandas em torno de 3050 cm^{-1} são referentes a

$\nu(\text{C-H})$ do anel aromático. Por se tratar de oximas aromáticas, observa-se também a banda de $\nu(\text{C=C})$ do anel aromático dos ligantes na região de 1596 cm^{-1} , bem como duas bandas, referentes à vibração $\gamma(\text{C-H})$ da porção aromática da molécula, entre 758 e 691 cm^{-1} , caracterizando o anel monossustituído para a **HbzoX** e **HafoX**, respectivamente. Nos complexos, as absorções $\nu(\text{C=C})$ do anel aromático aparecem em torno de 1570 cm^{-1} . Além disso, podemos observar a presença de uma banda muito intensa para os complexos na região de 750 cm^{-1} , correspondente ao modo vibracional $\gamma(\text{C-H})$ de sistemas aromáticos orto-sustituídos, que, em conjunto com a presença das bandas típicas da oxima, pode servir de indicativo da ocorrência da transciclometalação (SILVERSTAEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005; NAKAMOTO, 1997; SOCRATES, 1997).

Uma das características mais relevantes em espectros de oximas são as bandas atribuídas aos estiramentos das ligações O-H, C=N e N-O. No primeiro e terceiro caso foi observado um deslocamento para frequências maiores, e, no segundo caso o deslocamento ocorreu para frequências menores. Esse fato pode ser explicado ao considerar que as oximas se coordenam aos metais de transição como ligantes σ -doador e π -receptor. Para os ligantes **HbzoX** e **HafoX**, a banda de $\nu(\text{C=N})$ ocorre em 1631 cm^{-1} e 1682 cm^{-1} , respectivamente. Quando formado os respectivos dímeros, essas bandas deslocaram-se para 1621 e 1639 cm^{-1} , respectivamente. O enfraquecimento da ligação C=N, deslocando para frequências menores, pode ser interpretado pela formação da ligação σ -doadora e da retrodoação- π do metal para o átomo de nitrogênio que, conseqüentemente, estabiliza as ligações N-O e O-H deslocando suas bandas para frequências maiores (CASTELLANI et al., 1988; HIROSHI; KYOJI; KUNIO, 1970; ALY; BAGHLAF; GANJI, 1985; ALY; EL-SAID, 1981; KEENEY; OSSEO-ASARE; WOODE, 1984).

A Tabela 11 apresenta um resumo das principais absorções na região do infravermelho observadas nos espectros dos ligantes livres **HbzoX** e **HafoX** e dos precursores $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-bzoX})]_2$ (**CBZOX**) e $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-afoX})]_2$ (**GAFOX**).

Tabela 11. Principais absorções no IV para os ligantes livres benzaldeidoxima e acetofenonaoxima e precursores $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})]_2$ (CBZOX) e $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})]_2$ (GAFOX).

Número de onda / cm^{-1}				Atribuições
HbzoX	CBZOX	Hafox	GAFOX	
3217 <i>m, al</i>	3400 <i>F</i>	3240 <i>m, al</i>	3435 <i>F</i>	$\nu(\text{O-H})$
3062 <i>mF</i>	3056 <i>f</i>	3059 <i>mF</i>	3048 <i>mF</i>	$\nu(\text{C-H})$
1631 <i>F</i>	1621 <i>mf</i>	1682 <i>mF</i>	1639 <i>mf</i>	$\nu(\text{C=N})$
1596 <i>F</i> ; 1495 <i>m</i>	1578 <i>F</i> ; 1557 <i>m</i>	1599 <i>mf</i> ; 1582 <i>f</i>	1574 <i>mF</i> ; 1556 <i>f</i>	$\nu(\text{C=C})$
949 <i>f</i>	1037 <i>F</i>	923 <i>f</i>	1043 <i>F</i>	$\nu(\text{N-O})$
755 <i>F</i> ; 691 <i>F</i>	746 <i>F</i>	758 <i>F</i> ; 692 <i>F</i>	750 <i>F</i>	$\gamma(\text{C-H})$

ν = estiramento, γ = deformação fora do plano

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

Fonte: Autor.

Além das bandas dos dímeros precursores ortopaladados, foram obtidos os espectros no IV dos ligantes fosfínicos (Apêndice A) e dos monômeros de oximas ortopaladadas contendo fosfinas. Os espectros vibracionais na região do infravermelho dos monômeros revelaram a presença das absorções típicas desses ligantes. Na Figura 53 encontram-se os espectros referentes aos complexos **CBZOX1-6** e na Figura 54 referentes aos complexos **GAFOX1-6**.

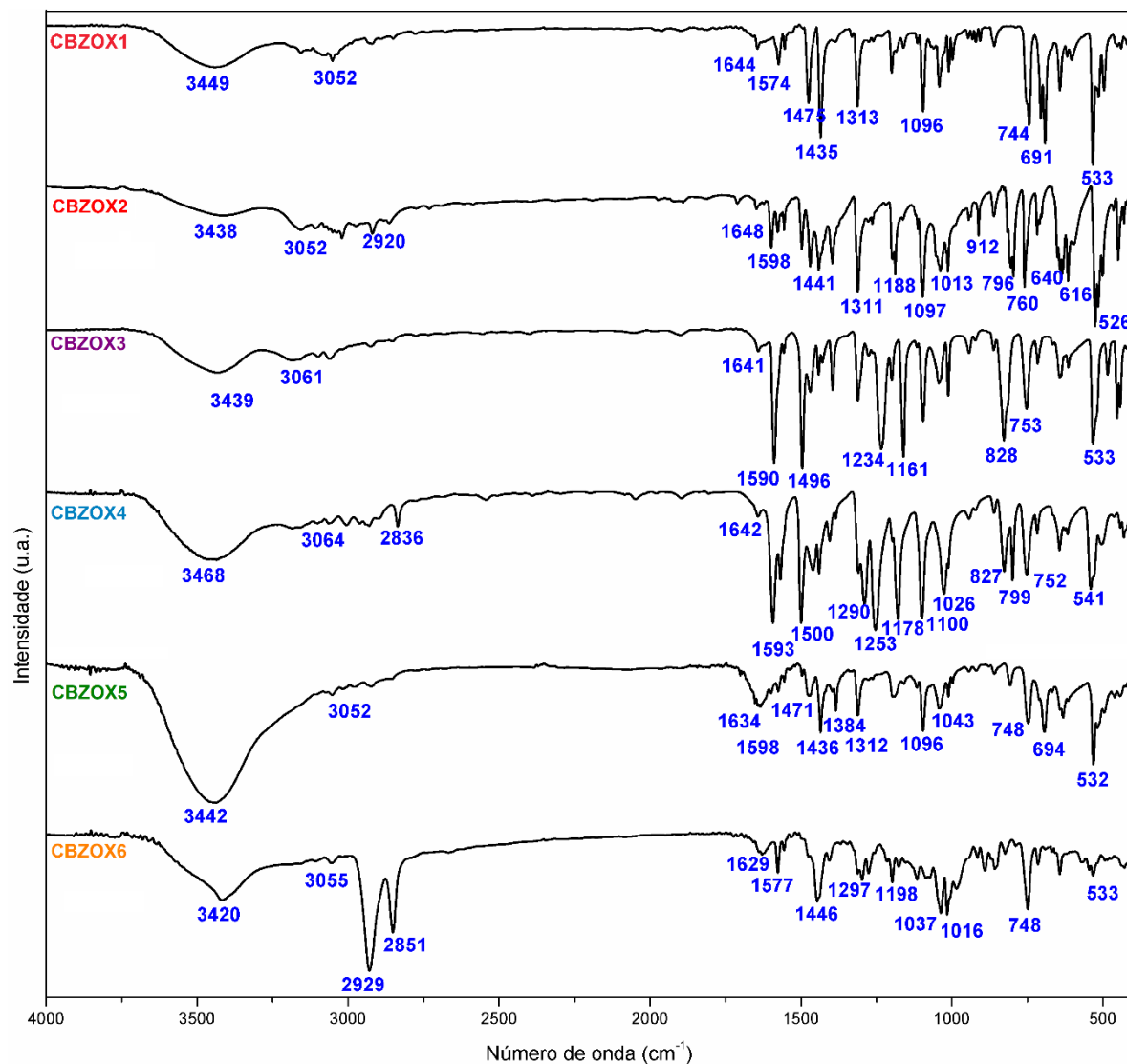


Figura 53. Espectros de absorção na região do IV dos complexos CBZOX1-6

CBZOX1 = [PdCl(C²,N-bzox)(PPh₃)]; CBZOX2 = [PdCl(C²,N-bzox)(tpf)];

CBZOX3 = [PdCl(C²,N-bzox)(tfpp)]; CBZOX4 = [PdCl(C²,N-bzox)(tmf)];

CBZOX5 = [PdCl(C²,N-bzox)(dpt)]; CBZOX6 = [PdCl(C²,N-bzox)(PCy₃)];

Fonte: Autor.

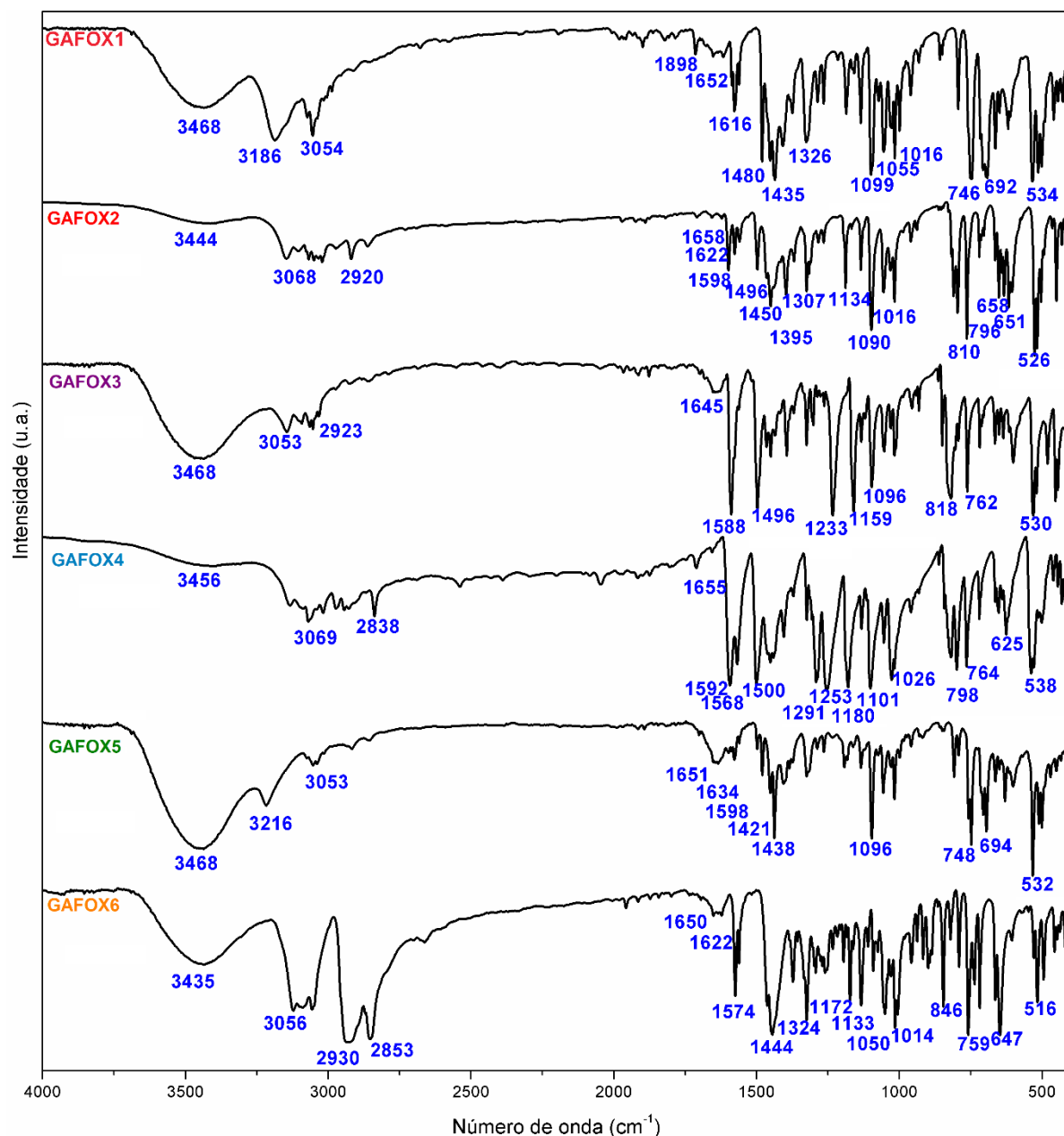


Figura 54. Espectros de absorção na região do IV dos complexos GAFOX1-6

GAFOX1 = [PdCl(C²,N-afox)(PPh₃)]; GAFOX2 = [PdCl(C²,N-afox)(tpf)];

GAFOX3 = [PdCl(C²,N-afox)(tfpp)]; GAFOX4 = [PdCl(C²,N-afox)(tmf)];

GAFOX5 = [PdCl(C²,N-afox)(dpt)]; GAFOX6 = [PdCl(C²,N-afox)(PCy₃)]

Fonte: Autor.

A análise dos espectros no IV dos complexos sintetizados permitiu evidenciar a coordenação tanto do ligante fosfínico quanto da oxima. As bandas em aproximadamente 3360, 1640 e 1040 cm⁻¹ atribuídas, respectivamente, aos estiramentos das ligações O-H, C=N e N-O encontram-se deslocadas quando

comparadas aos ligantes **HbzoX** e **HafoX** livres, semelhantemente ao observado para os respectivos dímeros precursores **CBZOX** e **GAFOX**. Os estiramentos das ligações O-H e N-O são deslocados para frequências maiores. O estiramento da ligação C=N deslocada-se para frequências menores, indicando uma diminuição na ordem de ligação C-N após a coordenação de nitrogênio, sendo indicativo da coordenação da oxima via átomo de nitrogênio. Além disso, o deslocamento observado na absorção de $\nu(\text{N-O})$ para maiores frequências concordam com a coordenação do grupo nitrogênio da oxima (CASTELLANI et al., 1988). Essas bandas de $\nu(\text{N-O})$ variam de acordo com os diferentes substituintes na posição *para* do anel aromático da monofosfina, sendo possível fazer uma correlação entre todos os valores de $\nu(\text{N-O})$ e a basicidade do ligante fosfínico. O ligante **Htfpp** apresenta menor pKa, onde pode-se observar um aumento significativo na energia do estiramento da ligação (1043 cm^{-1} para **CBZOX3** e 1058 cm^{-1} para **GAFOX3**) devido ao maior caráter ácido desse ligante que retira densidade eletrônica do fósforo diminuindo a retroligação Pd-NO tornando a ligação N-O mais forte. Em contrapartida o ligante **HPCy₃** que possui o maior pKa, apresenta uma menor ordem de ligação N-O, conseqüentemente um estiramento em frequências menores quando comparado aos complexos da mesma família (1016 cm^{-1} para **CBZOX6** e 1014 cm^{-1} para **GAFOX6**). Quanto maior a acidez, maior ordem de ligação N-O o que gera um deslocamento da banda para regiões de maior energia. Esses dados estão de acordo com a basicidade das monofosfinas **HPCy₃**>**Htmf**>**Htpf**>**Hdpt**>**HPPH₃**>**Htfpp**. Além disso, sugerem que a coordenação da fosfina ao centro metálico não afetou a integridade do anel ortopaladado (ALY; BAGHLAF; GANJI, 1985; MORO et al., 2009).

A coordenação das fosfinas ao paládio é evidenciada pelas bandas atribuídas as vibrações $\nu(\text{P-C})+\delta(\text{C-H})$ e $\delta(\text{P-C})+\gamma(\text{C-H})$. Estas vibrações envolvem as maiores variações no comprimento da ligação P-C. Isto porque abrangem movimentos dos átomos de carbono, hidrogênio e do estiramento da ligação P-fenil. Assim, quando comparada as frequências atribuídas a essas bandas no espectro das fosfinas livres e dos complexos, observa-se um deslocamento para maiores frequências (de aproximadamente 950 cm^{-1} nos ligantes fosfínicos livres para $1000\text{-}1159\text{ cm}^{-1}$ nos complexos obtidos), sugerindo fortemente a coordenação das fosfinas (JAMES,

2009). Diferente dos outros monômeros obtidos deste trabalho, a presença do ligante fosfínico triciclohexilfosfina nos complexos **CBZOX6** e **GAFOX6** é evidenciado através das bandas de carbono com hibridização sp^3 em $2930-2851\text{ cm}^{-1}$ $\nu(\text{C-H})$ e da banda de $\nu(\text{P-C}_3)$ em aproximadamente 647 cm^{-1} . Esses dados são resumidos nas Tabela 12 e Tabela 13.

Tabela 12. Principais absorções no IV para os compostos CBZOX1-6

Número de onda / cm^{-1}						Atribuição
CBZOX1	CBZOX2	CBZOX3	CBZOX4	CBZOX5	CBZOX6	
3449 <i>al</i>	3438 <i>al</i>	3439 <i>al</i>	3468 <i>al</i>	3442 <i>al</i>	3420 <i>al</i>	$\nu(\text{O-H})$
3052 <i>m</i>	3052 <i>m</i>	3061 <i>m</i>	3064 <i>m</i>	3052 <i>m</i>	3055 <i>m</i>	$\nu(\text{C-H})$
1644 <i>f</i>	1648 <i>f</i>	1641 <i>f</i>	1642 <i>f</i>	1634 <i>f</i>	1629 <i>f</i>	$\nu(\text{C=N})$
1574 <i>m</i> , 1475 <i>F</i> , 1435 <i>F</i>	1598 <i>m</i> , 1576 <i>f</i> , 1496 <i>m</i> , 1450 <i>m</i>	1590 <i>F</i> , 1557 <i>m</i> , 1496 <i>F</i> , 1469 <i>f</i>	1593 <i>F</i> , 1568 <i>m</i> , 1500 <i>F</i> , 1440 <i>f</i>	1598 <i>m</i> , 1476 <i>f</i> , 1436 <i>m</i>	1577 <i>m</i> , 1446 <i>m</i> , 1476 <i>f</i>	ν_{anel}
1096 <i>F</i>	1097 <i>F</i>	1096 <i>F</i>	1100 <i>F</i>	1096 <i>m</i>	-	$\nu(\text{P-C})+\delta(\text{C-H})$
1042 <i>m</i>	1020 <i>m</i>	1043 <i>m</i>	1026 <i>m</i>	1033 <i>m</i>	1016 <i>m</i>	$\nu(\text{N-O})$
1180 <i>f</i> , 1010 <i>m</i>	1188 <i>m</i> , 1014 <i>m</i>	1161 <i>F</i> , 1012 <i>m</i>	1178 <i>F</i> , 1026 <i>m</i>	1196 <i>m</i> , 1012 <i>m</i>	1186 <i>m</i> , 1016 <i>m</i>	$\delta(\text{C-H})$
860 <i>m</i> , 744 <i>F</i>	805 <i>F</i> , 796 <i>F</i>	828 <i>F</i> , 753 <i>F</i>	799 <i>F</i> , 827 <i>F</i>	808 <i>m</i> , 748 <i>F</i>	891 <i>m</i> , 858 <i>m</i>	$\gamma(\text{C-H})$
691 <i>F</i>	760 <i>F</i>	716 <i>F</i>	752 <i>F</i>	694 <i>F</i>	749 <i>F</i>	γ_{anel}
533 <i>F</i> , 514 <i>m</i>	526 <i>F</i> , 504 <i>m</i>	533 <i>F</i>	541 <i>F</i> , 504 <i>m</i>	532 <i>F</i> , 518 <i>m</i>	-	$\delta(\text{P-C})+\gamma(\text{C-H})$
-	-	1234 <i>F</i>	-	-	-	$\nu(\text{F-Ph})$
-	-	-	-	-	643 <i>F</i>	$\nu(\text{P-C}_3)$

ν = estiramento; δ = deformação angular no plano; γ = deformação fora do plano

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

CBZOX1 = $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{PPh}_3)]$; CBZOX2 = $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tpf})]$;

CBZOX3 = $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tfpp})]$; CBZOX4 = $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tmf})]$;

CBZOX5 = $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{dpt})]$; CBZOX6 = $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{PCy}_3)]$

Fonte: Autor.

Tabela 13. Principais absorções no IV para os compostos GAFOX1-6

Número de onda / cm ⁻¹						Atribuição
GAFOX1	GAFOX2	GAFOX3	GAFOX4	GAFOX5	GAFOX6	
3468 <i>al</i>	3444 <i>al</i>	3468 <i>al</i>	3456 <i>al</i>	3468 <i>al</i>	3435 <i>al</i>	$\nu(\text{O-H})$
3054 <i>m</i>	3068 <i>m</i>	3053 <i>m</i>	3069 <i>m</i>	3053 <i>m</i>	3056 <i>m</i>	$\nu(\text{C-H})$
1616 <i>f</i>	1622 <i>f</i>	1645 <i>f</i>	1655 <i>f</i>	1651 <i>f</i>	1622 <i>f</i>	$\nu(\text{C=N})$
1577 <i>m</i>	1598 <i>m</i> ,	1588 <i>F</i> ,	1592 <i>F</i> ,	1598 <i>f</i> ,		ν_{anel}
1480 <i>F</i>	1568 <i>F</i> ,	1496 <i>F</i> ,	1568 <i>F</i> ,	1480 <i>f</i> ,	1574 <i>m</i>	
1435 <i>F</i>	1496 <i>m</i> ,	1435 <i>m</i>	1500 <i>F</i> ,	1451 <i>m</i> ,		
	1450 <i>m</i>		1434 <i>F</i>	1438 <i>F</i>		
1099 <i>F</i>	1090 <i>F</i>	1159 <i>F</i>	1101 <i>F</i>	1096 <i>F</i>	-	$\nu(\text{P-C})+\delta(\text{C-H})$
1055 <i>m</i>	1016 <i>m</i>	1058 <i>m</i>	1026 <i>m</i>	1036 <i>m</i>	1014 <i>m</i>	$\nu(\text{N-O})$
1186 <i>m</i> ,	1186 <i>m</i> ,	1029 <i>m</i>	1180 <i>F</i> ,	1192 <i>m</i> ,	1172 <i>m</i> ,	$\delta(\text{C-H})$
1028 <i>m</i>	1016 <i>m</i>		1026 <i>F</i>	1016 <i>m</i>	1028 <i>m</i>	
746 <i>F</i>	810 <i>F</i> ,	819 <i>F</i> ,	818 <i>F</i> ,	808 <i>F</i> ,		$\gamma(\text{C-H})$
	796 <i>F</i>	762 <i>F</i>	764 <i>F</i>	748 <i>F</i>	759 <i>F</i>	
692 <i>F</i>	796 <i>F</i>	718 <i>m</i>	798 <i>F</i>	695 <i>F</i>	718 <i>m</i>	γ_{anel}
	763 <i>F</i>					
533 <i>F</i> ,	526 <i>F</i> ,	530 <i>F</i> ,	528 <i>F</i> ,	532 <i>F</i> ,	-	$\delta(\text{P-C})+\gamma(\text{C-H})$
513 <i>F</i>	517 <i>F</i>	519 <i>F</i>	538 <i>F</i>	518 <i>m</i>		
-	-	1233 <i>F</i>	-	-	-	$\nu(\text{F-Ph})$
-	-	-	-	-	651 <i>F</i>	$\nu(\text{P-C}_3)$

ν = estiramento; δ = deformação angular no plano; γ = deformação fora do plano

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

GAFOX1 = [PdCl(C²,N-afox)(PPh₃)]; GAFOX2 = [PdCl(C²,N-afox)(tpf)];

GAFOX3 = [PdCl(C²,N-afox)(tfpp)]; GAFOX4 = [PdCl(C²,N-afox)(tmf)];

GAFOX5 = [PdCl(C²,N-afox)(dpt)]; GAFOX6 = [PdCl(C²,N-afox)(PCy₃)]

Fonte: Autor.

Nos espectros dos doze complexos, as principais bandas que indicam a presença da oxima ocorrem na região de 3500-3400 cm⁻¹ $\nu(\text{O-H})$ e 750 cm⁻¹, a qual é atribuída a $\gamma(\text{C-H})$ de anel aromático dissustituído em posição *orto*, indicando a manutenção da integridade do metalociclo C²,N-oxima e a ocorrência da transciclometalação (NADEEN et al. 2009; ALBINATI; AFFOLTER; PREGOSIN, 1990). Adicionalmente, para os complexos **GAFOX**, é possível observar a presença de CH₃ pela presença de bandas de $\nu(\text{C-H})$, na região de 2930-2840 cm⁻¹.

4.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

A análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento podem dar informações importantes sobre a estrutura dos complexos de interesse. Mudanças no ambiente químico dos átomos de fósforo podem causar alterações nos espectros obtidos. Estas dependem de efeitos estéricos, efeitos eletrônicos e em alguns casos um ou outro pode ser dominante. As variáveis mais importantes para o deslocamento químico no RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ são eletronegatividade dos átomos ligados ao fósforo, os ângulos de cone, a natureza do átomo em posição *trans* ao fósforo e o tamanho do anel quelato formado pelo ligante fosfínico. Estas variáveis determinam o deslocamento químico e as constantes de acoplamento dos átomos de fósforo presentes no complexo (PREGOSIN, 2008).

4.4.1 Espectros de RMN de ^{31}P obtidos para os complexos

Na química de coordenação e organometálicos, as fosfinas são os ligantes mais comumente presentes nas estruturas, principalmente devido a sua capacidade de permitir a análise, reatividade e estabilidade de muitos complexos.

As fosfinas são ligantes neutros e volumosos que se caracterizam por estabilizar diferentes classes de complexos metálicos (HUHEEY; KEITER; KEITER, 1993), tanto metais de altos quanto baixos estados de oxidação. Elas se coordenam ao metal envolvendo a combinação de dois fatores, como mostrado na Figura 55: o par de elétrons disponível no fósforo capaz de realizar a ligação σ , e orbitais π vazios capazes de receber densidade eletrônica, sendo adequados à retrodoação. Esse tipo de interação entre metais e ligantes ocorre quando o metal possui orbitais preenchidos ou com razoável número de elétrons, e pode doar estes a orbitais vacantes do ligante, com simetria adequada. Neste sistema, a densidade eletrônica é sinergisticamente compartilhada do ligante para o metal e do metal para o ligante, resultando em ligações mais estáveis (VOGLER; KUNKELY, 2002). Por se tratar de uma base macia, a coordenação de fosfinas em metais de transição do bloco *d* em baixo estado de oxidação gera uma estabilização dos complexos (NORMAN; PICKETT, 1995).

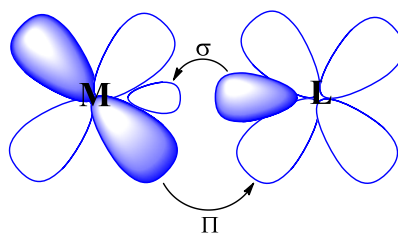


Figura 55. Representação das interações metal-ligante: 1 – ligação σ e 2 – ligação π
Fonte: Autor.

As fosfinas monodentadas destacam-se por ter a possibilidade de variar os grupos R substituintes ligados ao átomo de fósforo com grupos doadores ou aceptadores de densidade eletrônica, modificando suas propriedades químicas e tornando essa classe interessante para o estudo do efeito dos ligantes (L) na labilidade da ligação de alguns complexos do tipo P-M-L, bem como na afinidade do centro metálico por tais ligantes e, além disso, a troca de substituintes ligados ao átomo de fósforo também faz variar a solubilidade do complexo que a contém, sendo de grande valia no desenvolvimento de fármacos (BERTIN et al., 1994; KÜHL, 2005). Assim, a posição dos substituintes R ligados as fosfinas é considerada um dos fatores mais importantes nas propriedades da ligação com o metal. A variação dos substituintes resultam em dois fatores: estérico e eletrônico, modificando as propriedades dos complexos.

O parâmetro eletrônico é a medida do efeito global das propriedades receptoras e doadoras de densidade eletrônica dos ligantes. Esse parâmetro é determinado pela medida da frequência do estiramento simétrico das carbonilas do complexo $\text{Ni}(\text{CO})_3\text{P}$. Quanto maior for esse valor, menor é a basicidade da fosfina, ou seja, representa uma forte capacidade π -receptora do ligante. Valores menores do parâmetro eletrônico caracterizam ligantes forte σ -doadores. A Figura 56 a seguir, representa, esquematicamente como é realizada a parametrização da basicidade da fosfina. A triciclohexilfosfina apresenta parâmetro eletrônico de 1,40, representando um caráter σ doador mais intenso. Já a trifenilfosfina tem parâmetro eletrônico de 13,25, apresentando um maior caráter receptor π (TOLMAN, 1977). Alguns autores consideram o pK_a como uma medida aproximada para comparação da basicidade das fosfinas (HAAV et al., 2012; BUSH; ANGELICI, 1988; BLACKER et al., 1999).

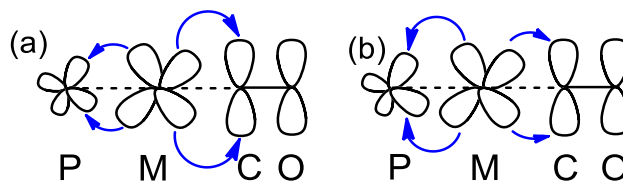


Figura 56. Retrodoação forte (a) e fraca (b) para o CO correspondente a valores de menor e maior parâmetro eletrônico, respectivamente

Fonte: Autor.

Já o impedimento estérico está associado a versatilidade das fosfinas, pois, modificando-se o tamanho dos substituintes no grupo R do tipo $P(OR_3)$ ou PR_3 é possível: modificar os ângulos R-P-R (ângulo de cone de Tolman, Figura 57); variar os ângulos entre L e outros ligantes associados ao metal M; aumentar a distância M-P e M-L; reduzir ou aumentar o caráter doador dos pares de elétrons isolados do fósforo; e favorecer baixos estados de oxidação do metal. O ângulo cone de Tolman para ligantes monodentados é definido como o ângulo obtido a partir de 2,20 Å do centro do átomo de fósforo (TOLMAN, 1977).

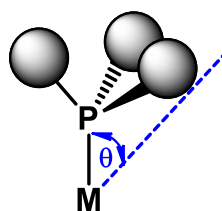


Figura 57. Ângulo de Tolman (θ)

Fonte: Autor.

Considerando-se os ângulos e fatores eletrônicos é possível prever os efeitos que substituintes podem causar na estabilidade dos complexos. A labilidade dos compostos que contém fosfinas também tem relação com o ângulo, onde ângulos maiores e ligações mais fracas, a saída de uma fosfina pode ser favorecida em relação a outras com ângulos menores (MATHEW; JAGIRDAR; RANGANATHAN, 2002). O aumento dos ângulos entre os substituintes pode diminuir o caráter s da ligação σ , e o aumento da eletronegatividade dos substituintes pode gerar variações nas distâncias e ângulos das ligações (TOLMAN, 1970; MIESSLER et al., 2004).

Os ligantes fosfínicos recebem grande destaque frente a outros ligantes, visto que apresentam uma ferramenta eficaz na determinação estrutural dos compostos e na análise de rotina: a técnica de ressonância magnética nuclear (AMOROSO; YAP; FOGG, 2001). O isótopo ^{31}P possui $\text{spin} = \frac{1}{2}$, de abundância relativa de 100 % e ampla faixa de deslocamentos químicos. Os espectros são relativamente mais simples quando comparados aos espectros de ^1H e ^{13}C , visto que, geralmente os complexos contêm poucos átomos de fósforo. O acoplamento com outros átomos de fósforo não equivalentes presentes na estrutura desdobra o sinal, e informações como valores de deslocamentos químicos, multiplicidade e constantes de acoplamento são úteis na caracterização estrutural (PREGOSIN, 2008).

A eletronegatividade dos substituintes e os ângulos de cone presentes no fósforo são fatores que influenciam nos deslocamentos químicos e constantes de acoplamento no espectro de RMN ^{31}P . Substituintes pouco volumosos ligados ao fósforo, como em PH_3 , o valor do ângulo de cone de Tolman é $\theta = 87^\circ$ e $\delta(^{31}\text{P}) = 240$ ppm, enquanto que em PPh_3 o valor do ângulo de cone é $\theta = 145^\circ$ e $\delta(^{31}\text{P}) = 6$ ppm (TOLMAN, 1977). Além disso, átomos eletronegativos retiram densidade eletrônica e desblindam o núcleo de fósforo, aumentando seu deslocamento químico. Fosfitos, como por exemplo POMe_3 tem deslocamento químico maior que fosfinas como PMe_3 (MATHEW; JAGIRDAR; RANGANATHAN, 2002).

A mudança no ângulo cone de Tolman e na eletronegatividade de fosfinas podem influenciar o deslocamento químico de ligantes *trans* posicionados no espectro de RMN de ^1H (MATHEW et al., 2000). Quanto maior o ângulo de cone e a eletronegatividade dos substituintes da fosfina, maior é o deslocamento químico observado, devido a menor densidade eletrônica no ambiente do núcleo de ^1H , proporcionado pela retirada de elétrons por retroligação. O aumento do ângulo tem um efeito inverso: a ligação metal-fósforo torna-se mais fraca, com isso a ligação metal-ligante *trans* fica menos afetada pela fosfina em *trans*, são observados então os sinais com deslocamento químico mais negativos (MATHEW et al., 2000). O metal também têm influências nos valores de deslocamentos químicos para as fosfinas coordenadas, dependendo da interação que terá com a fosfina (TOLMAN, 1977).

A trifenilfosfina, tri(*p*-toluil)fosfina, tris(4-fluorfenilfosfina), tris(4-metoxifenil)fosfina e a difenil(*p*-toluil)fosfina possuem o mesmo valor de ângulo de cone, $\theta = 145^\circ$. Já a triciclohexilfosfina apresenta ângulo de cone $\theta = 170^\circ$ como mostrado na Tabela 14. Ligantes menos volumosos apresentam menor ângulo de cone de Tolman e maiores deslocamentos químicos (TOLMAN, 1977). Tal fato pode ser observado, visto que a **PCy₃** apresenta o maior ângulo de cone (170°) e o menor deslocamento químico (-6,0 ppm) em relação as outras fosfinas livres. Como a maioria das fosfinas apresentam mesmos valores de ângulo de Tolman, não é esperado uma influência direta do ângulo na variação dos deslocamentos químicos do fósforo, entretanto pode ocorrer certa influência da basicidade do ligante fosfínico nestes casos. Fosfinas substituídas com ligantes arilas são bases muito mais fracas que fosfinas substituídas com ligantes alquilas. Há 2 razões para isso: a conjugação (fraca) entre o anel aromático e o par isolado do átomo de fósforo na fosfina neutra e o efeito indutivo do campo no anel aromático. Quanto maior o número de anéis conectados ao átomo de fósforo, menor é o valor de pka da fosfina investigada (HAAV et al., 2012). Assim, a **PCy₃** por ser uma fosfina volumosa ($\theta = 170^\circ$) apresenta maior impedimento estérico. Além disso a ausência de anéis aromáticos resulta em seu maior pka dentre as fosfinas estudadas neste trabalho (pka = 9,7). A **PPh₃** por exemplo, uma fosfina menos volumosa ($\theta = 145^\circ$), apresenta menor efeito estérico e, a presença de anéis aromáticos tem significativa contribuição para sua basicidade (pka = 2,73) (BLACKER et al., 1999; CLAVIER; NOLAN, 2010). Quando se acrescentam substituintes metílicos na trifenilfosfina, o efeito indutivo aumenta, conseqüentemente o valor do pka também aumenta. Assim, espera-se valores maiores de pka para a tri(*p*-toluil)fosfina e para a difenil-(*p*-toluil)-fosfina, quando comparada a trifenilfosfina. Os substituintes metóxi na posição *para* dos grupos fenílicos da fosfina aumentam consideravelmente o valor do pka da trifenilfosfina, o que é causado pela capacidade elétron-doadora do grupo metóxi e pela forte ressonância na posição *para* (HAAV et al., 2012). A adição de um grupo metóxi na posição *para* da trifenilfosfina aumentou o valor de pka em 1,84 unidades de pka. A **tfpp** apresenta o menor pka devido a presença de um átomo de flúor como substituinte nas posições *para* dos anéis aromáticos da monofosfina,

deixando o fósforo mais deficiente em elétrons, gerando uma maior blindagem do núcleo, deslocando o sinal para regiões de menor deslocamento químico.

Tabela 14. Ângulo de cone ($^{\circ}$), pka e deslocamento químico de ^{31}P (ppm) das fosfinas livres.

Ligante	Ângulo de cone θ ($^{\circ}$)	pka	$\delta(^{31}\text{P})$ (ppm)
Trifenilfosfina	145 ^a	2,73 ^{b,d}	-5,72 ^c (s)
Tri(<i>p</i> -toluil)fosfina	145 ^a	3,84 ^d	-8,32 ^c (s)
Tris-(4-fluorfenil)-fosfina	145 ^b	1,97 ^{b,d}	-9,27 ^c (s)
Tris(4-metoxifenil)fosfina	145 ^b	4,57 ^{b,d}	-10,55 (s)
Difenil-(<i>p</i> -toluil)-fosfina	145 ^c	-	-8,7 ^c (s)
Triciclohexilfosfina	170 ^a	9,70 ^b	-6,0 (s)

s = simpleto

Fontes: ^aCLAVIER; NOLAN, 2010; ^bBLACKER et al., 1999; ^cISAB, 1999; ^dBUSH; ANGELICI, 1988.

Diante do exposto, foram realizados RMN de ^{31}P para as duas séries de compostos. Como todos os complexos apresentam somente um átomo de fósforo em suas estruturas, é coerente que os espectros de RMN de ^{31}P apresentem somente um sinal (simpleto) referente ao fósforo coordenado. Os deslocamentos químicos observados no espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para os compostos GAFOXs e CBZOXs estão apresentados na Figura 58 e Figura 59, respectivamente.

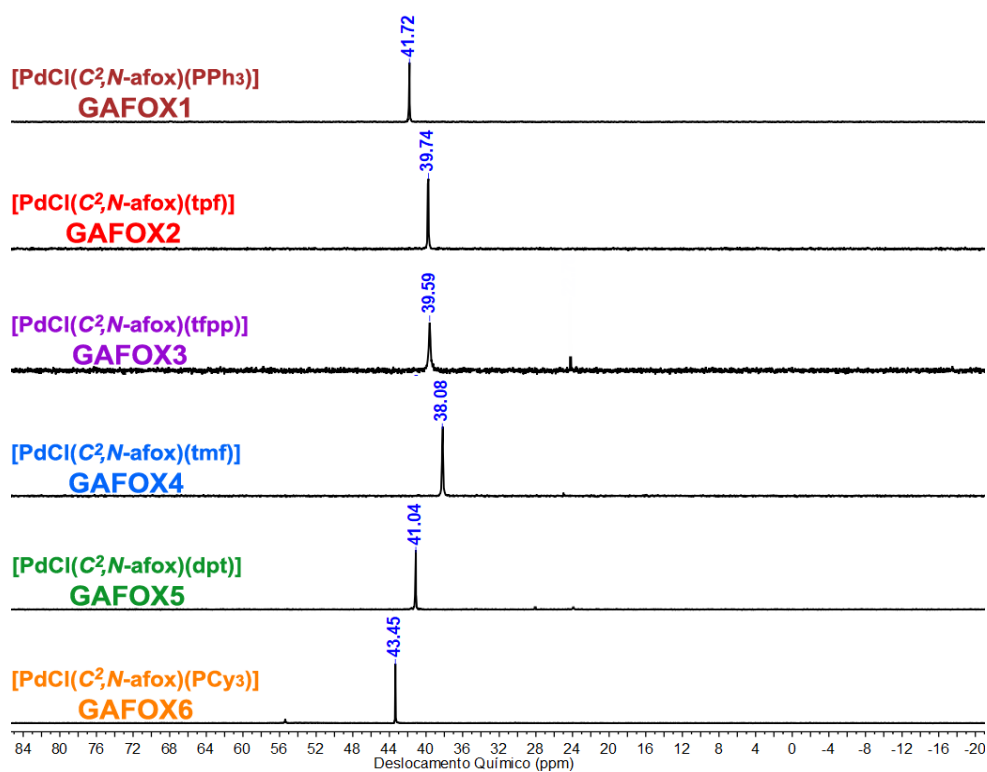


Figura 58. Espectro de RMN de ^{31}P dos complexos GAFOX em $(CD_3)_2CO$

Fonte: Autor.

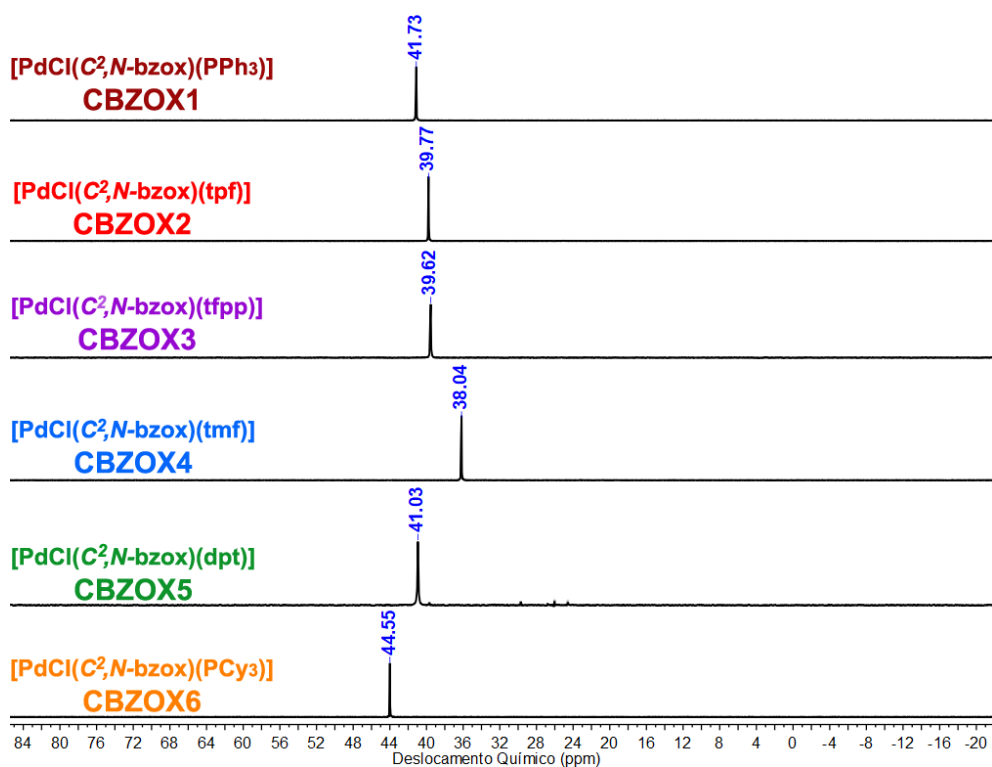


Figura 59. Espectro de RMN de ^{31}P dos complexos CBZOX em $(CD_3)_2CO$

Fonte: Autor.

Os espectros de RMN de ^{31}P para os monômeros obtidos, exibiram um único sinal na faixa de 38,04 – 44,55 ppm, estando de acordo com o arranjo *trans* do nitrogênio ao ligante de fósforo e da ausência de isômeros (LÓPEZ et al., 1997).

A presença de átomos eletronegativos, flúor ou oxigênio como substituinte nos anéis aromáticos da monofosfina gera uma maior blindagem do núcleo, onde esses substituintes eletronegativos blindam o fósforo, fazendo com que este sinta menos o campo magnético gerado, deslocando o sinal para regiões de menor deslocamento químico. A presença do átomo eletronegativo diminui o acoplamento spin-spin entre os núcleos. Assim, o sinal para os deslocamentos químicos de ^{31}P para os ligantes livres **tpf**, **tfpp**, **tmf** e (-8,32, -9,27 e -10,55 ppm, respectivamente) são mais blindados quando comparados ao sinal de ^{31}P da trifenilfosfina livre (-5,72 ppm). O mesmo efeito é observado quando ocorre a coordenação dessa fosfinas nos complexos, onde **GAFOX2/CBZOX2**, **GAFOX3/CBZOX3** e **GAFOX4/CBZOX4** são mais blindadas que **GAFOX1/CBZOX1** devido a retirada de densidade eletrônica dos substituintes eletronegativos encontrados nesses anéis. Os ciclopaladados contendo o ligante HPCy_3 , uma fosfina volumosa, de maior basicidade dentre as fosfinas utilizadas neste trabalho, apresentam em geral deslocamentos químicos para regiões mais blindadas, visto que essa densidade eletrônica maior causa uma maior blindagem do núcleo de fósforo. Assim, para os ligantes fosfínicos livres, ocorre um sinal entre -10,55 e -5,72 ppm. Quando comparado a fosfina livre, observa-se um deslocamento químico do sinal de ^{31}P no complexo para regiões mais desblindadas de aproximadamente 40 ppm, devido ao fluxo de densidade eletrônica do átomo de fósforo para o paládio após a formação do complexo, o que comprova a coordenação da fosfina ao paládio. Esse deslocamento pronunciado ocorre devido à retirada de densidade eletrônica e consequentemente desblindagem do átomo de fósforo após a coordenação do ligante ao metal, ou seja, o fósforo está com uma menor carga blindando o núcleo, onde parte disso é consequência da influência *trans* exercida pelo átomo de nitrogênio ao núcleo de fósforo na molécula. Por exemplo, átomos de P mutuamente em posição *trans* tendem a exibir deslocamentos químicos menores, devido ao efeito *trans* estrutural que o fósforo possui, aumentando a distância de ligação com o paládio (LÓPEZ et al., 1997).

Neste contexto estrutural, geralmente deslocamentos químicos na faixa de 40 até 56 ppm podem ser atribuídos a átomos de fósforo *trans* a ligantes contendo nitrogênio. Fósforo *trans* a cloretos tendem a ter deslocamentos químicos entre 20 e 30 ppm devido à carga eletrônica cedida pelo cloreto ao fósforo, blindando o núcleo (BATISTA et al., 2001).

Independente da oxima utilizada nos complexos ortopaladados, os deslocamentos químicos para o RMN de ^{31}P seguem uma tendência para ambas famílias de complexos, onde $\delta(^{31}\text{P})$ **GAFOX6** > **GAFOX1** > **GAFOX5** > **GAFOX2** > **GAFOX3** > **GAFOX4** e **CBZOX6** > **CBZOX1** > **CBZOX5** > **CBZOX2** > **CBZOX3** > **CBZOX4**, onde algumas ficam mais desblindadas que outras com a coordenação. No caso de **GAFOX6/CBZOX6** existe uma pequena diferença (aproximadamente 1 ppm) que pode estar associada a fatores estruturais, tais como a presença do substituinte metila na oxima. Esses poderão ser melhor esclarecidos pela técnica de DRX de monocristal.

Os deslocamentos químicos no espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ observados para os complexos das séries **GAFOX/CBZOX** estão resumidos na Tabela 15.

Tabela 15. Deslocamentos químicos de RMN de ^{31}P para os complexos das séries

GAFOX	δ (ppm)	CBZOX	δ (ppm)
[PdCl(C^2 , <i>N</i> -afox)(PPh ₃)]	41,72	[PdCl(C^2 , <i>N</i> -bzox)(PPh ₃)]	41,73
[PdCl(C^2 , <i>N</i> -afox)(tpf)]	39,74	[PdCl(C^2 , <i>N</i> -bzox)(tpf)]	39,77
[PdCl(C^2 , <i>N</i> -afox)(tfpp)]	39,59	[PdCl(C^2 , <i>N</i> -bzox)(tfpp)]	39,62
[PdCl(C^2 , <i>N</i> -afox)(tmf)]	38,08	[PdCl(C^2 , <i>N</i> -bzox)(tmf)]	38,04
[PdCl(C^2 , <i>N</i> -afox)(dpt)]	41,04	[PdCl(C^2 , <i>N</i> -bzox)(dpt)]	41,03
[PdCl(C^2 , <i>N</i> -afox)(PCy ₃)]	43,45	[PdCl(C^2 , <i>N</i> -bzox)(PCy ₃)]	44,55

Fonte: Autor.

4.4.2 Espectros obtidos para os dímeros precursores

Para uma melhor caracterização dos complexos, foram obtidos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C aliada as técnicas de correlação bidimensional COSY (homonuclear Correlation Spectroscopy), HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) e HMBC (Hetero Multiple Bond Coherence) para verificar se em solução a estrutura molecular é similar à encontrada no estado sólido, ou ainda, para confirmar a

identidade destes complexos em solução. Todas as medidas foram realizadas utilizando-se acetona deuterada – $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ – como solvente e adquiridos em equipamento de 600 MHz. Infelizmente, não foi possível obter os espectros de RMN para o dímero **GAFOX** devido a baixa solubilidade do composto em acetona. Entretanto, obteve-se o espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para o ligante livre **HbzoX** e seu respectivo dímero precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-bzoX})_2]$ (**CBZOX**). Estes espectros e suas respectivas atribuições são mostrados nas Figura 60 e Figura 61:

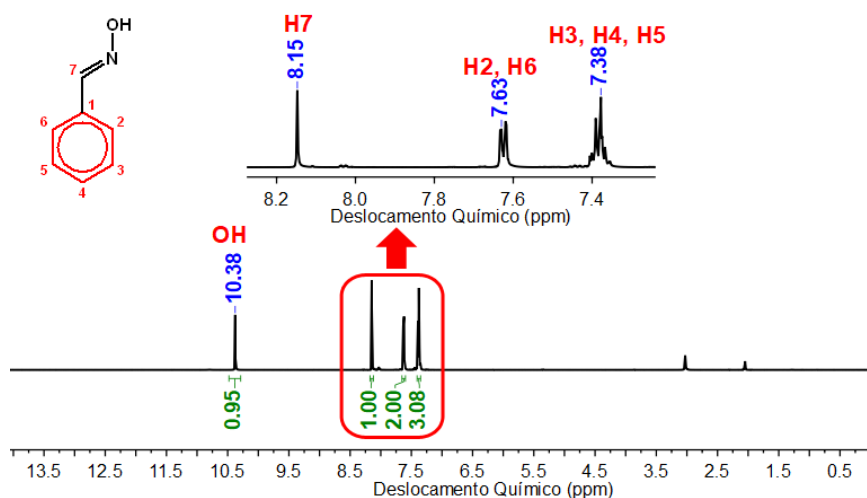


Figura 60. Espectro de RMN de ^1H e expansão do ligante benzaldeidoxima em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

Fonte: Autor.

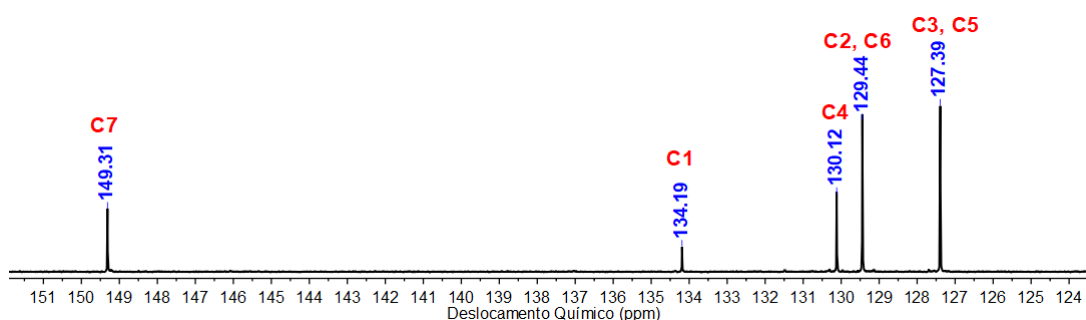


Figura 61. Espectro de RMN de ^{13}C do ligante benzaldeidoxima em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

Fonte: Autor.

Analisando o espectro da **HbzoX** livre nota-se um simpleto em 10,38 ppm referente ao hidrogênio do grupo hidroxila (-OH), um simpleto em 8,15 ppm atribuído ao grupo imínico (HC=N-), um duplo-duplete em 7,63 ppm referente aos hidrogênios em posição *orto* no anel aromático e um multiplete centrado em 7,38 ppm, atribuído

aos hidrogênios em posição *meta* e *para* do anel. Os hidrogênios *orto* aparecem em campo menos protegido do que os demais devido ao efeito anisotrópico gerado pela ligação dupla do ligante imínico. A integração do duplo-duplete resulta em 2H e a integração do multiplete resulta em 3H. Observa-se, ainda, um sinal referente ao solvente e a água dissolvida em 2,05 e 2,85 ppm, respectivamente.

O espectro de RMN de ^{13}C mostra somente cinco sinais. Conforme esperado, os átomos de carbono aparecem na região mais desblindada, visto que na oxima esses átomos ou pertencem ao anel aromático ou encontram-se ligados ao átomo de nitrogênio. Em 149,31 ppm, observa-se o sinal do carbono pertencente ao grupo imínico. Em 134,19 ppm, tem-se o sinal do carbono quaternário. O sinal em 130,12 ppm é atribuído ao carbono *para*. Em 129,44 ppm, tem-se o sinal atribuído aos carbonos *meta* e, em 127,39 ppm, o sinal referente aos carbonos *orto*.

O espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para o dímero precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})]_2$ (**CBZOX**) e suas respectivas atribuições estão apresentados nas Figura 62 e Figura 63.

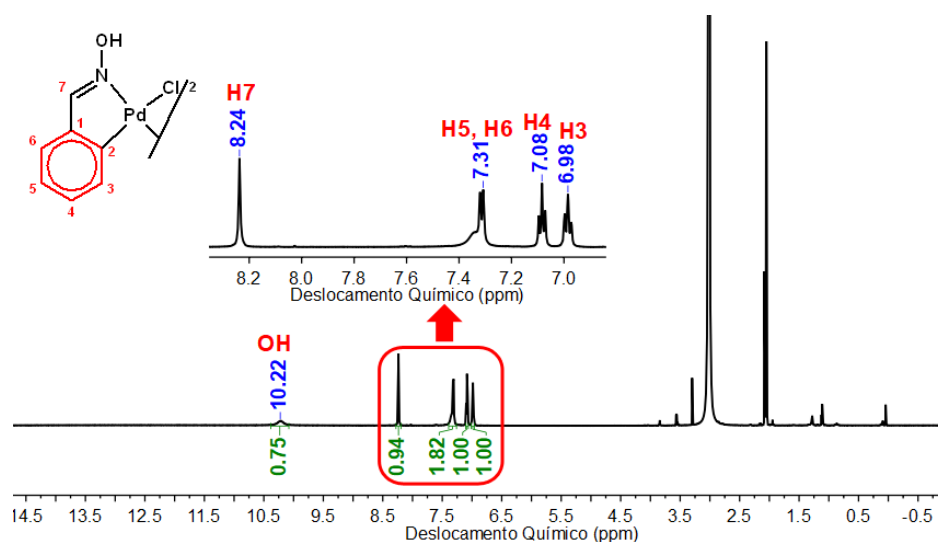


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H e expansão do $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})]_2$ em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$
Fonte: Autor.

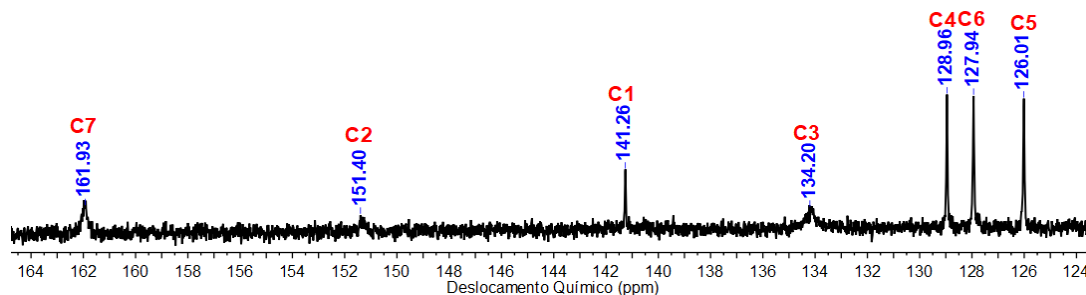


Figura 63. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})]_2$ em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$
Fonte: Autor.

A espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C são métodos valiosos para detectar a ciclometalação. Espectros de RMN de ^1H para os derivados ciclometalados são úteis na medida em que mostram que um hidrogênio não está mais presente como consequência da ciclopalação (ALBINATI; AFFOLTER; PREGOSIN, 1990). Em relação ao ligante **Hbzox**, ocorre a ausência do sinal em 7,63 ppm no complexo dimérico obtido, um dos indícios de ciclopalação.

No espectro de RMN de ^1H para o complexo **CBZOX**, os átomos de hidrogênio H3, H4, H5 e H6 constituem um sistema de spin, sendo esperado um conjunto de quatro sinais no espectro de RMN de ^1H na região de aromáticos ($\delta = 6,50 - 8,00$ ppm). Observando-se o esquema de numeração, espera-se que os sinais do H3 e H6 apareçam como duplo dupletos enquanto que os núcleos H4 e H5 apresentem seus sinais na forma de duplo duplo dupletos. Devido a baixa solubilidade do dímero precursor **CBZOX** no solvente utilizado, foi possível observar apenas três sinais distintos referentes aos hidrogênios aromáticos: 6,98 ppm [t, J(7,15;7,34), 1H], 7,08 ppm [t, J(7,34;7,34), 1H] e 7,31 [d, J(7,15), 2H].

Espectros de RMN de ^{13}C são úteis, uma vez que a simetria do anel metalado diminui e um sinal de ^{13}C não-protonado é detectado. O carbono metalado aparece em regiões menos blindadas frequentemente em cerca de 10-30 ppm, em relação ao carbono protonado análogo. Essa blindagem pode ter contribuição devido a fatores como substituintes na porção do ciclometalado, influencias *cis* e *trans* dos ligantes, um efeito do anel e perturbações eletrônicas caudas pelo próprio metal, isto é, a troca $^{13}\text{C}\text{-H} \rightarrow ^{13}\text{C}\text{-MLn}$. (ALBINATI; AFFOLTER; PREGOSIN, 1990) Para o complexo, o átomo de carbono do anel que forma a ligação Pd-C apresenta um sinal em

151,40 ppm enquanto que no ligante esse sinal ocorria em 129,44 ppm, de acordo com o esperado.

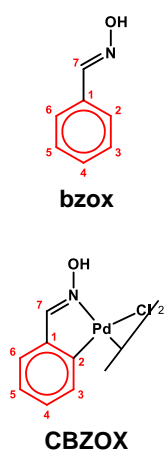
O sinal referente ao grupo hidroxila no complexo **CBZOX** não sofre deslocamento significativo após a reação de coordenação, porém muda o seu aspecto, passando a ser pequeno e largo. Com relação ao ligante livre **HbzoX**, ocorre um deslocamento do sinal do hidrogênio referente ao grupo imínico (HC=N-) para campo mais desblindado, o que pode ser um indicativo da coordenação do ligante ao centro metálico através do átomo de nitrogênio. Com a ocorrência da coordenação, o átomo de paládio primeiramente retira a densidade eletrônica do grupo (HC=N-), para depois devolvê-la por retrodoação envolvendo o sistema π^* imínico e o orbital d_{xz} do paládio (RYABOV, 1992).

O espectro de RMN de ^{13}C mostrou 7 sinais, onde três desses sinais são atribuídos a três núcleos de carbonos aromáticos. Estes sinais aparecem em: 128,96, 127,94 e 126,01 ppm. Os outros quatro sinais, de baixa intensidade, aparecem em 161,93 ppm (C=N), 151,40 ppm (C-Pd), 141,26 ppm ao carbono quaternário e 134,20 ppm ($\text{C}_{\text{aromático}}$).

Para elucidação dessa estrutura, foram realizados os experimentos de HSQC (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation) e HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence). O primeiro correlaciona os núcleos de ^{13}C com os prótons que se encontram diretamente ligados a eles, ou $^1\text{J}_{\text{HC}}$. O segundo experimento correlaciona os núcleos hidrogênio com os de ^{13}C que se encontram a duas ou três ligações de distância ($^2\text{J}_{\text{HC}}$) ou ($^3\text{J}_{\text{HC}}$). Podem ser detectadas também interações ($^4\text{J}_{\text{HC}}$). (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005) Os dados obtidos de HSQC (Apêndice B) permitiram a identificação das correlações diretas ($^1\text{J}_{\text{HC}}$) entre os sinais 6,98 ppm [t, J(7,15;7,34)] e 134,20 ppm; 7,08 ppm [t, J(7,34;7,34)] e 127,94 ppm; 7,31 ppm [d, J(7,15)] e 126,01 ppm e 8,24 [s] ppm e 161,93 ppm. O mapa de contorno HMBC (Apêndice B) possibilitou a detecção dos deslocamentos químicos dos carbonos C1, C2 e C3. A correlação a longa distância $^3\text{J}_{\text{HC}}$ entre 7,08 e 134,20 ppm sugere que este seja o deslocamento químico do C3, que deve se posicionar próximo aos outros carbonos aromáticos não substituídos no espectro. Portanto, tal correlação seria H4-C3. As correlações $^3\text{J}_{\text{HC}}$ dos sinais 6,98 ppm, 7,31 ppm e 8,24 ppm com 151,40 ppm

e $^4J_{\text{HC}}$ 8,24 e 7,08 com 141,26 ppm possibilitaram a identificação dos carbonos quaternários C2 e C1, respectivamente. O sinal de C1 aparece em região mais blindada (141,26 ppm) do que o de C2 (151,40 ppm), possivelmente como consequência da retrodoação de elétrons do paládio em direção ao sistema π^* do carbono aromático, o que contribui para uma blindagem mais eficiente desse núcleo. Neste contexto, os espectros pertencentes ao composto dimérico precursor, fornecem informações relevantes acerca do ligante benzaldeidoxima coordenado ao paládio. Um resumo dos principais dados de RMN obtidos para o ligante **Hbzox** e seu respectivo dímero precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})_2]$ (**CBZOX**) são mostrados na Tabela 16.

Tabela 16. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o ligante *bzox* e dímero precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})_2]$



Posição	Deslocamento Químico / ppm			
	bzox		CBZOX	
	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
OH	10,38 (s)	-	10,22 (s)	-
1	-	134,2	-	141,3
2	7,62 (m)	129,4	-	151,4
3	7,38 (m)	121,4	6,98 (dd)	134,2
4	7,38 (m)	130,1	7,08 (ddd)	128,0
5	7,38 (m)	127,4	7,31 (m)	126,0
6	7,63 (m)	129,4	7,31 (m)	129,0
7	8,15 (s)	149,3	8,24 (s)	161,9

multiplicidade: s=simpleto; dd=duplo dupleto; ddd=duplo duplo dupleto; m=multipléto

Fonte: Autor.

Para os doze monômeros sintetizados, foram obtidos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C aliada as técnicas de correlação bidimensional COSY (homonuclear Correlation Spectroscopy), HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) e HMBC (Hetero Multiple Bond Coherence), a fim de auxiliar na elucidação estrutural. Em uma análise inicial dos espectros de RMN de ^1H observou-se que os compostos do tipo $[\text{PdCl}(\text{C}^{\wedge}\text{N})(\text{L})]$ $\{\text{C}^{\wedge}\text{N} = \text{C}^2, \text{N}\text{-bzox}, \text{C}^2, \text{N}\text{-afox}$ (bzox = benzaldeidoxima; afox = acefenonaoxima); (L) = trifenilfosfina (**PPh**₃), tri(*p*-toluil)fosfina (**tpf**), tris(4-fluorfenil)fosfina (**tfpp**), tris(4-metoxifenil)fosfina (**tmf**), difenil(*p*-toluil)fosfina (**dpt**) e

triciclohexilfosfina (**PCy₃**)} encontram-se puros. Todas as medidas foram realizadas utilizando-se acetona deuterada – (CD₃)₂CO – como solvente e adquiridos em equipamento de RMN de 600 MHz. Os sinais de RMN foram atribuídos de acordo com a numeração indicada na Figura 64.

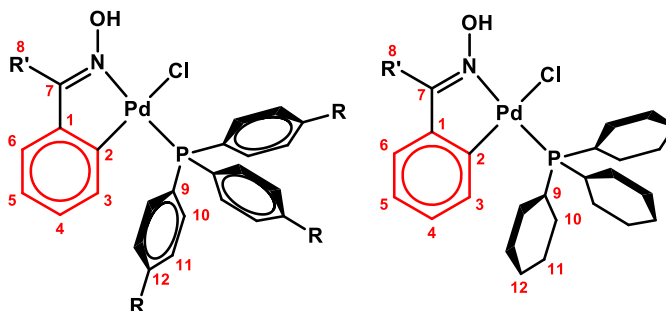


Figura 64. Numeração adotada para atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN. Compostos GAFOX (R' = Me) e CBZOX (R' = H). Esquerda: Compostos 1 (R = H), 2 (R = Me), 3 (R = F), 4 (R = OMe) e 5 (R = H, H, Me); À direita: compostos 6.

Fonte: Autor.

4.4.3 Espectros obtidos para os complexos GAFOXs

O espectro de RMN de ¹H obtido para o complexo [PdCl(C²,N-afox)(PPh₃)] (**GAFOX1**) está representado a seguir, na Figura 65. Os espectros dos demais complexos estão no Apêndice D, pois apresentam o mesmo perfil dos sinais observados nos espectros do GAFOX1, evidenciando assim que possuem uma estrutura similar em solução, deste modo, a interpretação para o complexo CBZOX1 pode ser estendida para os demais compostos estudados.

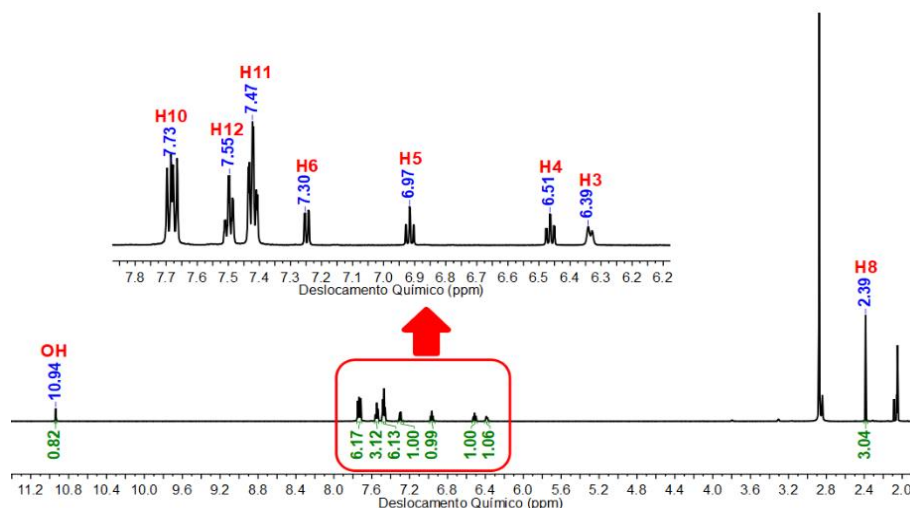


Figura 65. Espectro de RMN de ¹H e expansão do complexo GAFOX1 em (CD₃)₂CO

Fonte: Autor.

Como esperado, um conjunto de quatro sinais podem ser observados para os prótons aromáticos da **afox** no complexo **GAFOX1**: 6,39 ppm [dd, J(1,89;7,48 Hz), 1H], 6,51 ppm [ddd, J(1,65;7,70;7,48 Hz), 1H], 6,97 ppm [ddd, J(1,10;7,48;7,70 Hz), 1H] e 7,30 ppm [dd, J(1,47;7,70 Hz), 1H] (RYABOV et al., 1992). A atribuição destes sinais suporta fortemente o arranjo *cis* da fosfina ao átomo de C2 metalado, uma vez que o sinal de H3 aparece deslocado para regiões blindadas (6,39 ppm), devido a blindagem anisotrópica induzida pelos anéis de fenil do ligante fosfínico resultante da alta densidade de elétrons presentes próximo a ligação (LÓPEZ et al., 1997). Esse resultado evidencia a disposição do ligante fosfínico *trans* ao N-imínico e *cis* ao C-metalado, concordando com os efeitos de transfobia observado para essa classe de compostos (ALBINATI; AFFOLTER; PREGOSIN, 1990). Com essas informações, os duplos dupletos são atribuídos aos prótons H3 e H6 e os duplo duplo dupletos aos prótons H4 e H5. O sinal observado em 10,94 ppm (s, 1H) é atribuído ao próton pertencente ao grupo –OH da acetofenonaoxima. Esse sinal encontra-se mais desblindado dentre todos os outros sinais devido à proximidade com o átomo de nitrogênio, onde neste caso, além da eletronegatividade, o próton é desblindado por causa do campo anisotrópico dos elétrons π da ligação dupla. O sinal em 2,39 ppm (s, 3H) refere-se ao H8 é atribuído à metila da acetofenonaoxima (PAVIA et al., 2010).

A ocorrência de multipletos na região entre 7,78 – 7,29 ppm evidencia a presença dos hidrogênios aromáticos dos ligantes fosforados, uma vez que essa região é normalmente associada a prótons diretamente ligados a átomos de carbono (C=C) sp^2 em compostos benzênicos ou aromáticos. Para os compostos contendo o ligante **PCy₃** nota-se um conjunto de sinais na região 2,62 a 1,32 ppm, atribuídos ao grupo –CH₂-. Além disso, não é observado o deslocamento do sinal do H3 em razão da natureza alifática da fosfina. As atribuições dos sinais para os compostos GAFOXs sintetizados encontram-se na Tabela 17.

Tabela 17. Dados referentes aos espectros de RMN-¹H para os complexos GAFOXs sintetizados

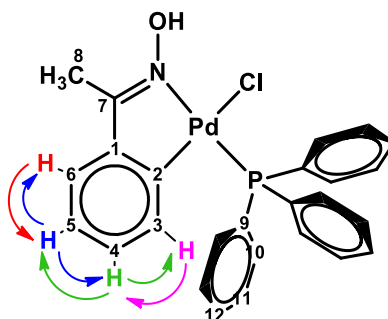
Posição	Composto ($\delta = \text{ppm}$)					
	GAFOX1	GAFOX2	GAFOX3	GAFOX4	GAFOX5	GAFOX6
H3	6,39 (dd)	6,42 (dd)	6,34 (dd)	6,54 (dd)	6,40 (dd)	7,06 (dd)
H4	6,51 (ddd)	6,52 (ddd)	6,58 (ddd)	6,54 (ddd)	6,52 (ddd)	7,09 (ddd)
H5	6,97 (ddd)	6,96 (ddd)	7,00 (ddd)	6,97 (ddd)	6,96 (ddd)	7,28 (ddd)
H6	7,30 (dd)	7,34 (dd)	7,32 (dd)	7,29 (dd)	7,30 (dd)	7,30 (dd)
H7	-	-	-	-	-	-
H8	2,39 (s)	2,37 (s)	2,39 (s)	2,37 (s)	2,38 (s)	2,31 (s)
H9	-	-	-	-	-	2,60 (m)
H10	7,73 (m)	7,48 (m)	7,78 (m)	7,00 (m)	7,70 (m)	1,32 (m)
H11	7,47 (m)	7,25 (m)	7,29 (m)	7,60 (m)	7,45 (m)	1,77 (m)
H12	7,55 (m)	-	-	-	7,53 (m)	1,69 (m)
OH	10,94 (s)	10,95 (s)	10,84 (s)	10,96 (s)	10,95 (s)	11,14 (s)
HR*	-	2,35 (s)	-	3,84 (s)	2,38 (s)	-

multiplicidade: s=simpleto; dd=duplo-dupleteo; ddd=duplo-duplo-dupleteo, m=multiplero

*HR = referente ao(s) substituinte(s) da fosfina utilizada

Fonte: Autor.

A posterior atribuição desses sinais foi feita com base nas espectroscopias de correlação. Para uma melhor identificação dos núcleos de ¹H que estão sendo correlacionados, o espectro bidimensional COSY (Correlation SpectroscopY) permite correlacionar os núcleos de hidrogênio à certa distância (²J_{HH} e ³J_{HH}) e até mesmo a baixas intensidades com média distância (⁴J_{HH} e ⁵J_{HH}) (MORO; MAURO; ANANIAS, 2004). A Figura 66 mostra as correlações observadas entre os hidrogênios envolvidos. O espectro COSY para o complexo **GAFOX1** está representado na Figura 67 e a expansão pela Figura 68. Como os espectros COSY dos complexos sintetizados são bastante semelhantes, ocorrendo correlações similares, será apresentado somente para o complexo **GAFOX1**. Os demais mapas de contorno obtidos para esta família de compostos encontram-se no Apêndice D.

**Figura 66.** Correlações observadas no experimento COSY do complexo GAFOX1

Fonte: Autor.

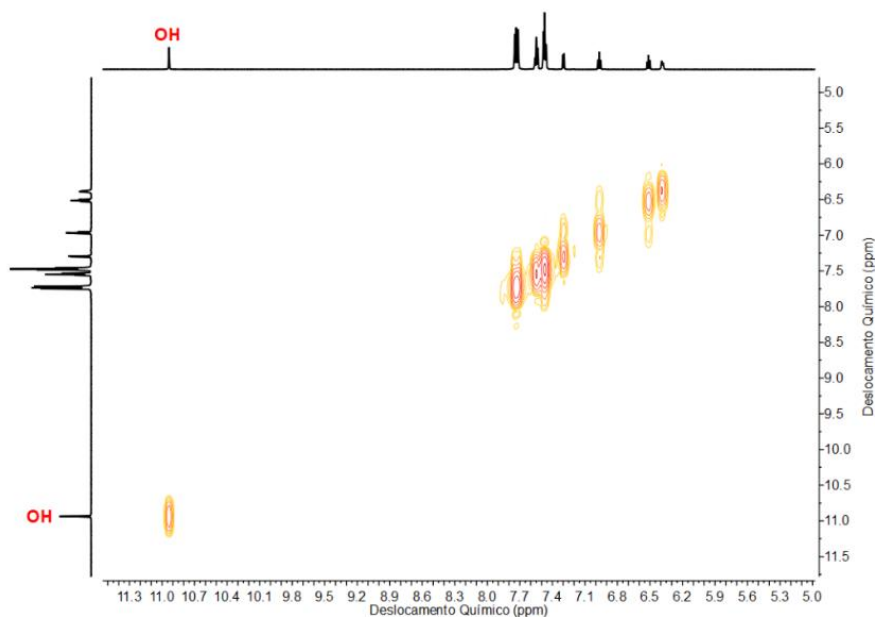


Figura 67. Mapa de contorno COSY para o complexo GAFOX1
Fonte: Autor.

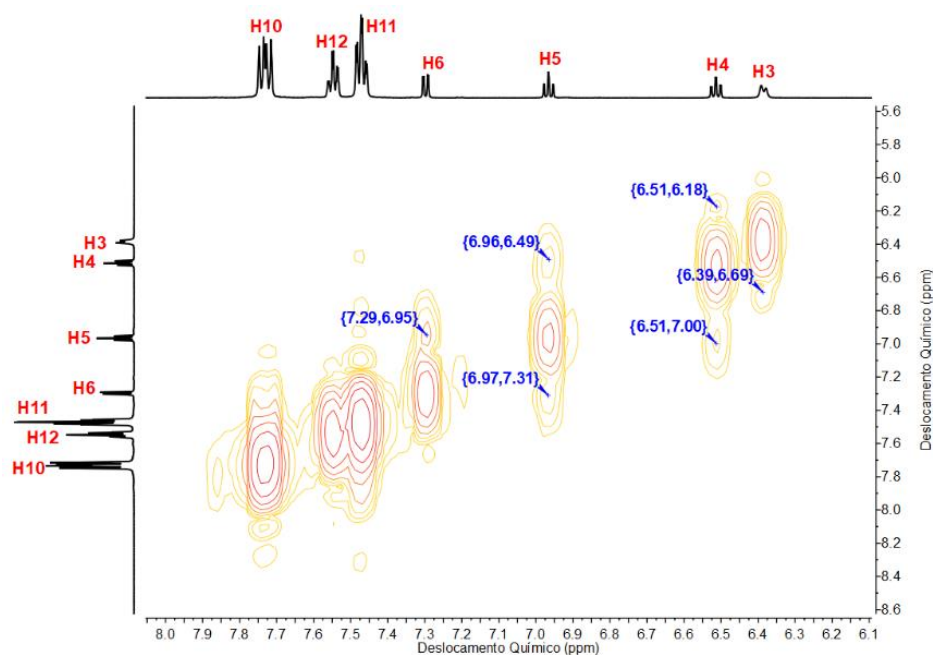


Figura 68. Expansão do mapa de contorno COSY para o complexo GAFOX1
Fonte: Autor.

De acordo com as correlações observadas no experimento COSY para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, N\text{-afox})(\text{PPh}_3)]$ (**GAFOX1**), determinou-se que a ordem dos sinais encontrados deve ser H6, H5, H4 e H3 ou H3, H4, H5 e H6, indo do sinal de maior

deslocamento químico (7,30 ppm) para o de menor deslocamento (6,34 ppm). A sequência é indicada pelas correlações obtidas a 3J entre os sinais em 7,39 ppm e 7,00 ppm e os sinais em 6,34 ppm e 6,58 ppm. A atribuição foi possível com o auxílio das técnicas bidimensionais de correlação entre 1H e ^{13}C , HSQC e HMBC.

Para o espectro de RMN de ^{13}C , é esperado, que os átomos de carbono apareçam em regiões mais desblindadas, visto que, no ligante oxima esses átomos ou pertencem ao anel aromático ou encontram-se ligados ao átomo de nitrogênio e na fosfina também são aromáticos. No ligante trifenilfosfina, além das ligações C-H em *orto*, *meta* e *para*, estão presentes na molécula ligações C-P, o que se reflete em quatro conjuntos de sinais para seus átomos de carbono. A atribuição foi realizada conforme os experimentos bidimensionais HSQC 1H - ^{13}C e HMBC 1H - ^{13}C , conforme será discutido a seguir. O espectro de RMN de ^{13}C do complexo **GAFOX1** encontra-se na Figura 69.

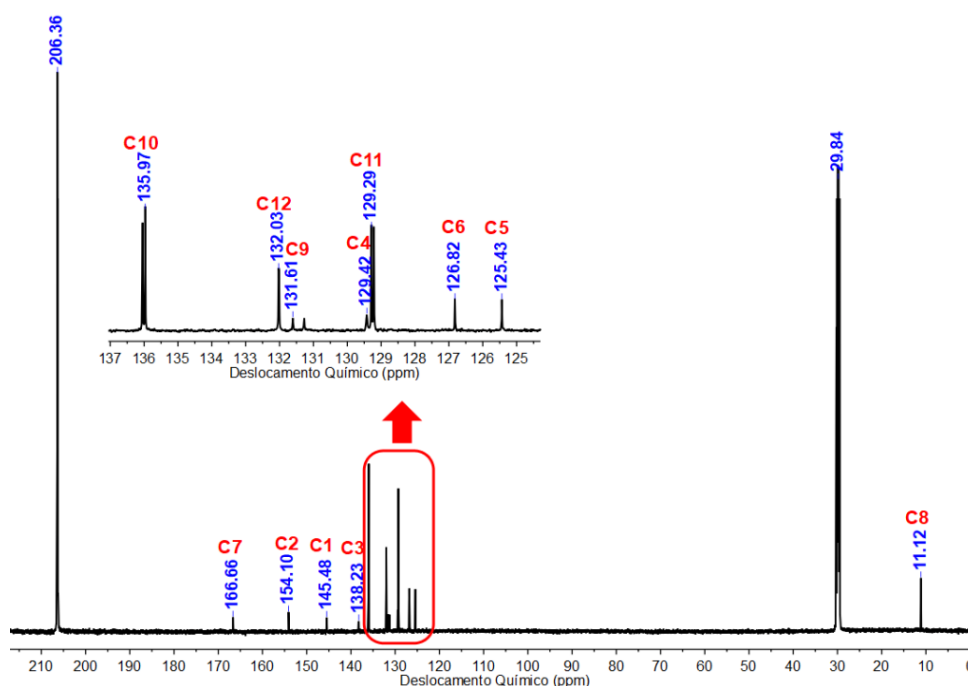


Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C e expansão do complexo GAFOX1 em $(CD_3)_2CO$
Fonte: Autor.

Para o espectro de RMN de ^{13}C do complexo **GAFOX1** são observados 12 sinais, sendo esperados 4 sinais referentes a trifenilfosfina e 8 sinais atribuídos ao

ligante oxima. Os sinais entre 125,43 – 154,10 ppm são atribuídos aos anéis aromáticos. O carbono da metila do ligante **afox** aparece em 11,12 ppm. Os sinais correspondentes aos carbonos primários e quaternários da acetona deuterada ocorrem em 28,84 e 206,21 ppm. Os dados referentes aos espectros de RMN de ^{13}C estão apresentados na Tabela 18. Seus respectivos espectros encontram-se no Apêndice D.

Tabela 18. Dados referentes aos espectros de RMN de ^{13}C para os complexos GAFOXs sintetizados

Posição	Complexos ($\delta = \text{ppm}$)					
	GAFOX1	GAFOX2	GAFOX3	GAFOX4	GAFOX5	GAFOX6
C1	145,5	145,5	145,5	145,5	145,5	145,5
C2	154,1	154,1	154,0	154,1	154,1	152,5
C3	138,2	138,3	135,4	138,3	138,3	129,5
C4	129,4	129,0	129,7	129,4	130,0	125,4
C5	125,4	125,3	125,7	125,3	125,4	126,8
C6	126,8	126,7	127,1	126,3	126,8	137,7
C7	166,7	166,4	164,6	166,3	166,8	165,4
C8	11,1	11,1	11,2	11,1	11,1	11,06
C9	131,6	132,0	127,4	122,8	127,8	34,6
C10	136,0	135,6	138,5	137,5	135,9	27,0
C11	129,3	129,9	116,6	114,6	129,1	28,1
C12	132,0	132,7	167,0	162,7	131,9	31,0
CR*	-	21,3	-	55,7	21,4	-

*CR = referente ao(s) substituinte(s) da fosfina utilizada

Fonte: Autor.

O mapa de contorno HSQC ^1H - ^{13}C foi realizado com o intuito de identificar as correlações (^1J) entre os hidrogênios e os carbonos. O experimento correlaciona os núcleos de ^{13}C com os hidrogênios a ele diretamente ligados (acoplados) (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005). O espectro de HSQC do complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{PPh}_3)]$ (**GAFOX1**) está apresentado na Figura 70.

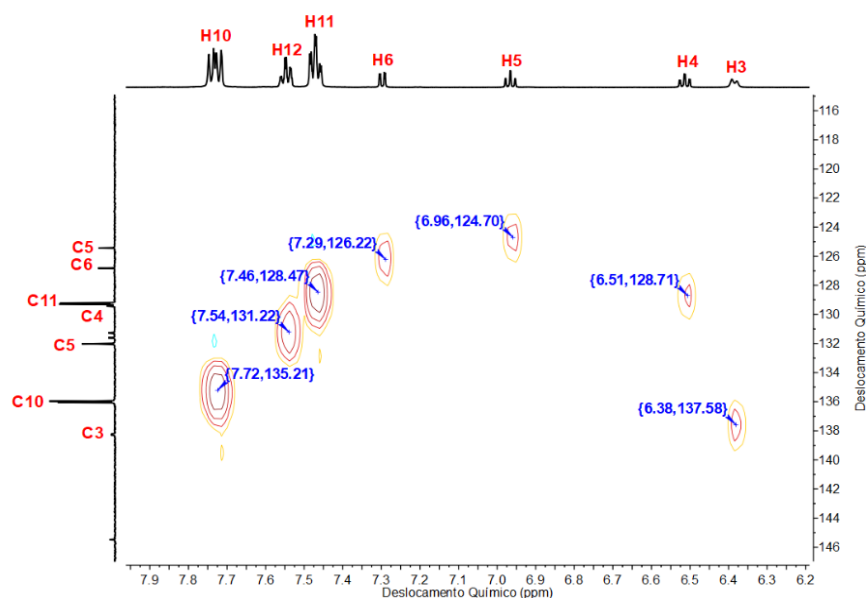


Figura 70. Mapa de contorno HSQC ^1H - ^{13}C para o complexo GAFOX1

Fonte: Autor.

No mapa de contorno HSQC ^1H - ^{13}C podem ser observados 7 contornos de correlação direta ($^1J_{\text{CH}}$), quatro deles referentes aos átomos de carbono ligados a hidrogênio do ligante **afox** e três referentes aos átomos de carbono ligados a hidrogênio do ligante **PPh₃**. Os sinais em 138,23; 129,42; 125,43 e 126,82 ppm correlacionam-se aos hidrogênios da parte aromática do ligante **afox**. Já os sinais em 135,97; 129,29 e 132,03 ppm apresentam correlação direta com os multipletos da fosfina em 7,73; 7,47 e 7,55 ppm, respectivamente. Pode-se ainda prever que os carbonos em 166,66; 154,10; 145,48 e 131,61 ppm são quaternários, pois não apresentam nenhuma correlação direta com os hidrogênios.

As outras contribuições foram possíveis com base no mapa de contorno HMBC ^1H - ^{13}C . O mapa de contorno HMBC ^1H - ^{13}C foi realizado com o intuito de identificar as correlações entre os hidrogênios e os carbonos que não estão ligados diretamente, ou seja, a longas distâncias (2J , 3J ou até mesmo 4J) (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005). O espectro de HMBC do complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{PPh}_3)]$ (**GAFOX1**) está representado pela Figura 71 e as principais correlações apresentadas pelo composto estão na Figura 72.

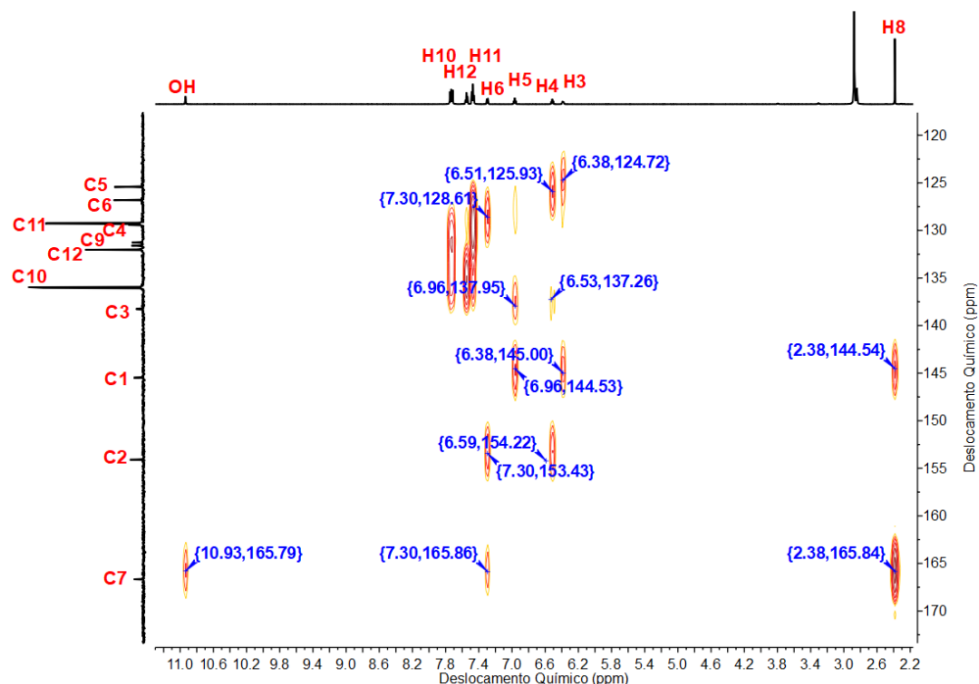


Figura 71. Expansão do mapa de contorno HMBC ^1H - ^{13}C para o complexo GAFOX1
Fonte: Autor.

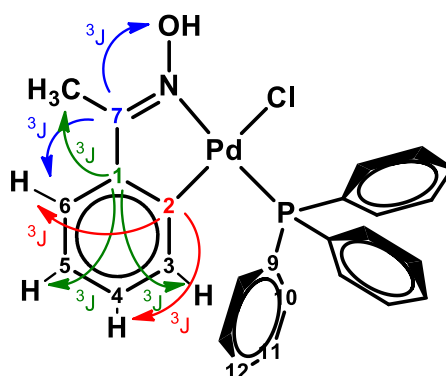


Figura 72. Principais correlações observadas via HMBC para o composto GAFOX1
Fonte: Autor.

A correlação do sinal de ^{13}C em 166,7 ppm com o sinal de ^1H do OH em 10,94 ppm (^3J) permitiu a atribuição do C7 da **afox**. Conseqüentemente, o outro sinal com o qual este se correlacionou, em 2,39 ppm refere-se aos hidrogênios H8 da metila da **afox**. A correlação em 7,30 ppm refere-se ao hidrogênio H6 (^3J) indicando que a ordem dos hidrogênios é H6, H5, H4 e H3 (do maior para o menor deslocamento químico). As outras correlações permitiram a atribuição do sinal em 145,5 ppm ao C1

do ligante **afox** e o sinal em 154,1 ppm ao C2, ligado diretamente ao átomo de paládio. Em 11,1 ppm é atribuído o sinal da metila do ligante oxima. O sinal restante, em 131,6 ppm, refere-se ao átomo de carbono da fosfina ligado ao átomo de fósforo. Ele aparece como duplete em função do acoplamento ^{13}C - ^{31}P ($J = 50,61$ Hz). Este sinal é desblindado (131,6 ppm) quando comparada a valores da trifenilfosfina livre (134,84 ppm – Apêndice C), proveniente da coordenação do ligante ao paládio(II). O sinal referente ao átomo de carbono ligado ao átomo de fósforo para todos complexos desloca-se para regiões mais desblindadas na faixa de 1,52 a 10,75 ppm quando comparados aos respectivos ligantes fosfínicos livres (Apêndice C). A constante de acoplamento observada nesses sinais estão de acordo com o esperado para complexos com ligantes fosfínicos aromático (VARSHAVSKII, 2013).

No espectro de ^{13}C do complexo **GAFOX3** além das ligações C-H em *orto* e *para*, estão presentes ligações C-P e C-F na molécula, o que se reflete em quatro conjuntos de sinais para seus átomos de carbono. As constantes de acoplamento observadas nesses sinais estão de acordo com o espectro esperado para complexos com ligantes fosfínicos aromáticos (VARSHAVSKII, 2013) e ligação do flúor ao carbono aromático (BRANCO et al., 2015).

Para essa família, considerando que a estrutura da molécula permaneceu intacta, enquanto ocorreu alterações da fosfina, os sinais de RMN de ^{13}C no dímero precursor de C1, C2 e C7 (em aproximadamente 141,3, 151,4 e 161,9 ppm, aproximadamente) deslocaram-se para regiões mais desblindadas nos monômeros, 145,5, 154,1 e 166,0 ppm, respectivamente. O complexo **GAFOX6** apresentou os maiores deslocamentos, devido a contribuição da basicidade da fosfina.

Os dados encontrados no experimento de RMN para o complexo **GAFOX1** estão resumidos na Tabela 19.

Tabela 19. Dados de RMN para o complexo [PdCl(C²,N-afox)(PPh₃)] (**GAFOX1**)

Posição	$\delta^1\text{H}$ (m, J=Hz, n ^o H)	COSY ¹ H→ ¹ H	$\delta^{13}\text{C}$	HSQC ¹ H→ ¹³ C	HMBC ¹ H→ ¹³ C
1	-	-	145,5	-	H5, H4, H3
2	-	-	154,1	-	H6, H4
3	6,39 (dd, 1,89;7,48, 1H)	H4	138,2	C3	H5, H4
4	6,51 (ddd, 1,65;7,70;7,48, 1H)	H3,H5	129,4	C4	H6
5	6,97 (ddd, 1,10;7,48;7,70, 1H)	H4, H6	125,4	C5	H3
6	7,30 (dd, 1,47;7,70, 1H)	H5	126,8	C6	H4
7	-	-	166,7	-	OH, H8, H6
8	2,39 (s, 3H)	-	11,1	C8	-
9	-	-	131,6 d (J = 51 Hz)*	-	H12, H11
10	7,73 (m, 6H)	H12, H11	136,0	C10	H9
11	7,47 (m, 6H)	H12, H10	129,3	C11	H11
12	7,55 (m, 3H)	H11, H10	132,0	C12	H10
OH	10,94 (s, 1H)	-	-	-	-

multiplicidade: s=simpleto; dd=duplo-dupleto; ddd=duplo-duplo-dupleto, m=multipleto

*referente ao acoplamento ¹³C-³¹P

Fonte: Autor.

4.4.4 Espectros obtidos para os complexos CBZOXs

O espectro de RMN de ¹H para o complexo [PdCl(C²,N-bzox)(PPh₃)] (**CBZOX1**) esta apresentado na Figura 73. Os demais espectros desta família de complexos encontram-se no apêndice E. A interpretação para o complexo **CBZOX1** pode ser estendida para os demais compostos estudados.

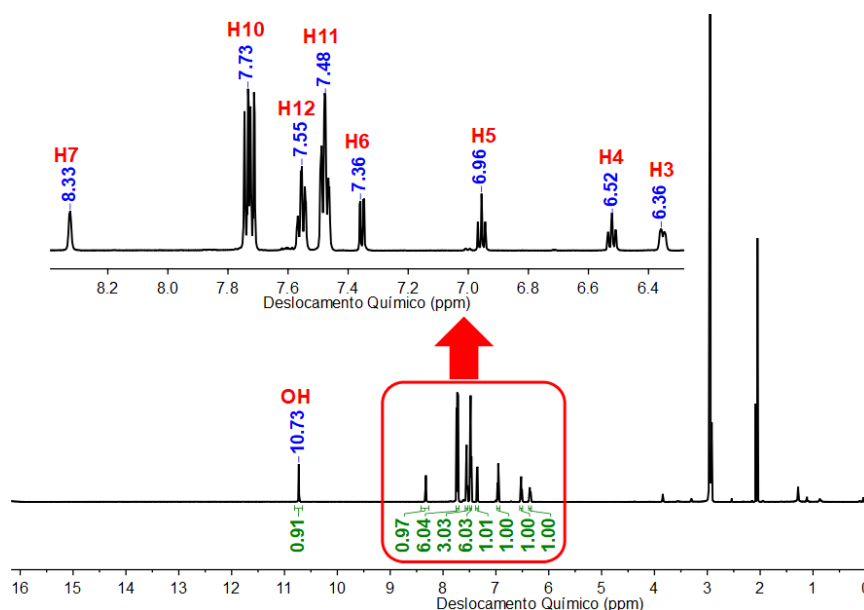


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H e expansão do complexo CBZOX1 em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$
Fonte: Autor.

O sinal observado em 10,73 ppm (s, 1H) é atribuído ao próton pertencente ao grupo $-\text{OH}$ da **bxox**. Em 8,33 ppm (s, 1H) observa-se o sinal do hidrogênio imínico ($\text{HC}=\text{N}-$) presente no metalociclo, o qual não foi desfeito com a reação de clivagem. Esses sinais localizam-se em campos mais desblindados dentre todos os outros sinais devido à proximidade com o átomo de nitrogênio, onde, além da eletronegatividade, o próton é desblindado por causa do campo anisotrópico dos elétrons π da ligação dupla. Para os espectros dos complexos GAFOXs, esse sinal não é observado, no entanto ocorreu o aparecimento de um simpleto entre 2,85 – 2,30 ppm referente a metila desta oxima. Um conjunto de quatro sinais ocorrem para os prótons aromáticos da **bxox** no **CBZOX1**: 6,36 ppm [dd, $J(1,47;7,70 \text{ Hz})$, 1H], 6,52 ppm [ddd, $J(0,92;7,70;7,45 \text{ Hz})$, 1H], 6,96 ppm [ddd, $J(0,93;7,36;7,45 \text{ Hz})$, 1H] e 7,36 ppm [dd, $J(1,47;7,36 \text{ Hz})$, 1H]. O sinal H3 aparece deslocado para regiões mais blindadas (6,36 ppm) resultante dos efeitos anisotrópicos locais sofridos pela alta densidade de elétrons do ligante fosfínico próximo a ligação (LÓPEZ et al., 1997). Assim, o ligante fosfínico encontra-se *trans* ao N imínico e *cis* ao C-metalado, concordando com os efeitos de transfobia observado para essa classe de compostos (ALBINATI; AFFOLTER; PREGOSIN, 1990). Os duplos dupletos são atribuídos aos prótons H3 e

H6 e os duplo duplo dupletos aos prótons H4 e H5. A ocorrência de multipletos na região entre 7,73 – 7,48 ppm evidencia a presença dos hidrogênios aromáticos dos ligantes fosforados. As atribuições dos sinais para os compostos GAFOXs sintetizados encontram-se na Tabela 20.

Tabela 20. Dados referentes aos espectros de RMN-¹H para os complexos CBZOXs sintetizados

Posição	Composto ($\delta = \text{ppm}$)					
	CBZOX1	CBZOX2	CBZOX3	CBZOX4	CBZOX5	CBZOX6
H3	6,36 (dd)	6,39 (dd)	6,32 (dd)	6,40 (dd)	6,36 (dd)	7,07 (dd)
H4	6,52 (ddd)	6,53 (ddd)	6,59 (ddd)	6,55 (ddd)	6,52 (ddd)	7,08 (ddd)
H5	6,96 (ddd)	6,95 (ddd)	6,99 (ddd)	6,96 ()	6,95 (ddd)	7,31 (ddd)
H6	7,36 (dd)	7,34 (dd)	7,38 (dd)	7,35 (dd)	7,01 (dd)	7,34 (dd)
H7	8,33 (s)	8,30 (d)	8,34 (s)	8,31 (s)	8,32 (s)	8,21 (s)
H9	-	-	-	-	-	2,61 (m)
H10	7,73 (m)	7,58 (m)	7,79 (m)	7,60 (m)	7,70 (m)	1,32 (m)
H11	7,48 (m)	7,28 (m)	7,29 (m)	7,01 (m)	7,46 (m)	1,77 (m)
H12	7,55 (m)	-	-	-	7,54 (s)	1,70 (m)
OH	10,43 (s)	10,76 (s)	10,63 (s)	10,74 (s)	10,73 (s)	10,91 (s)
HR	-	2,37 (s)	-	3,84 (s)	3,84 (s)	-

multiplicidade: s=simpleto; dd=duplo-dupleto; ddd=duplo-duplo-dupleto, m=multipleteo

*HR = referente ao(s) substituinte(s) da fosfina utilizada

Fonte: Autor.

O espectro bidimensional COSY (Correlation Spectroscopy) encontra-se na Figura 74.

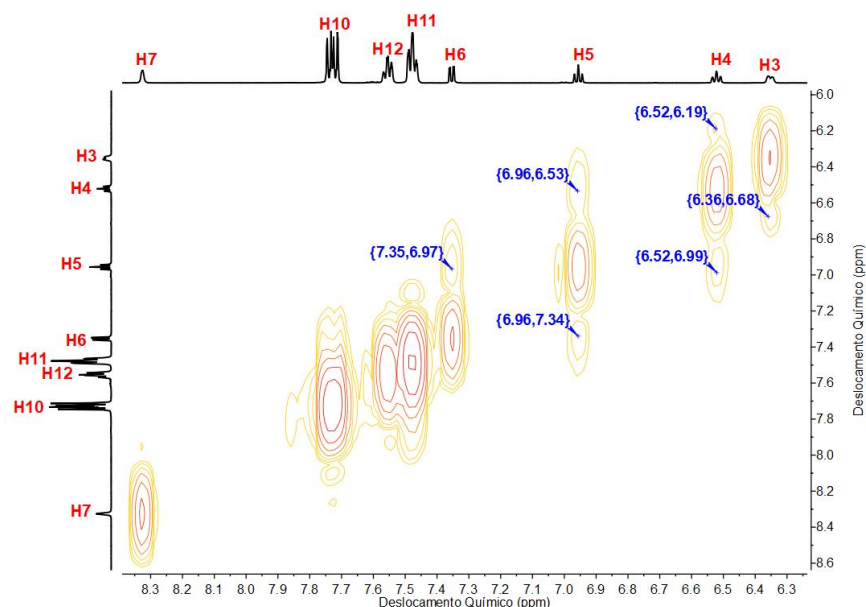


Figura 74. Expansão do mapa de contorno COSY para o complexo CBZOX1

Fonte: Autor.

De acordo com as correlações observadas no experimento COSY para os compostos, a ordem dos sinais encontrados deve ser H6, H5, H4 e H3 ou H3, H4, H5 e H6, indo do sinal de maior deslocamento químico para o de menor deslocamento. No caso do composto CBZOX1 esse deslocamento ocorre entre 7,36 ppm e 6,36 ppm, onde a sequência é indicada pelas correlações estabelecidas a 3J entre os sinais em 7,36 ppm e 6,96 ppm e os sinais em 6,52 e 6,36 ppm. A atribuição exata foi possível utilizando-se as técnicas bidimensionais de correlação entre 1H e ^{13}C , HSQC e HMBC. A Figura 75 mostra as correlações observadas entre os hidrogênios envolvidos.

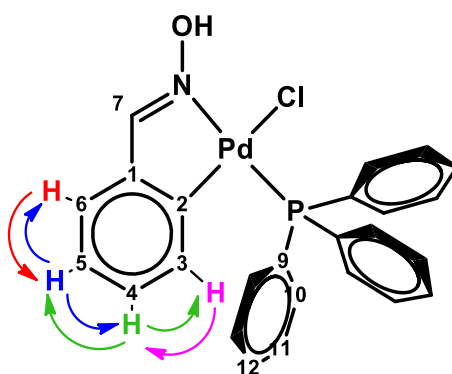


Figura 75. Correlações observadas no experimento COSY do complexo CBZOX1
Fonte: Autor.

O espectro de RMN de ^{13}C para $[PdCl(C^2,N-bzox)(PPh_3)]$ (**CBZOX1**) está apresentado na Figura 76. Os átomos de carbono estão em regiões mais desblindadas no espectro, como sugerido para os átomos de carbono na série de complexos GAFOX: tanto o ligante oxima quanto o ligante fosfínico com exceção de **PCy₃** apresentam átomos ou pertencentes ao anel aromático ou ligados ao átomo de nitrogênio.

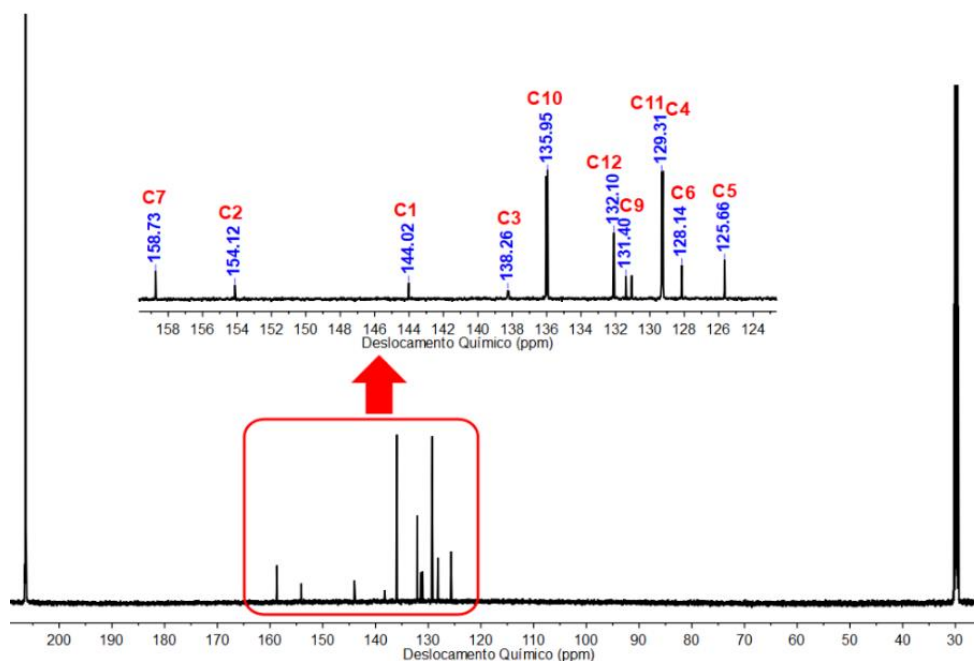


Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C e expansão do complexo CBZOX1 em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$
Fonte: Autor.

Para o espectro de RMN de ^{13}C do complexo **CBZOX1** são observados 4 sinais referentes a trifenilfosfina e 7 sinais atribuídos ao ligante oxima. O carbono ligado diretamente ao átomo de fósforo apresenta deslocamento mais pronunciado dentre os sinais da trifenilfosfina, deslocando-se para campo mais desblindado (131,40 ppm) se comparado a valores da trifenilfosfina livre (134,84 ppm – Apêndice C), resultante da coordenação do ligante ao paládio(II). Os sinais dos ligantes aromáticos aparecem na região 154,12 – 125,66 ppm, sendo o sinal C4 (129,24 ppm) encoberto por um dos sinais do ligante trifenilfosfina (129,31 ppm). Os dados referentes aos espectros de RMN de ^{13}C estão apresentados na Tabela 21. Seus respectivos espectros encontram-se no Apêndice E.

Tabela 21. Dados referentes aos espectros de RMN-¹³C para os complexos CBZOXs sintetizados

Posição	Complexos ($\delta = \text{ppm}$)					
	CBZOX1	CBZOX2	CBZOX3	CBZOX4	CBZOX5	CBZOX6
C1	144,0	144,0	144,0	144,1	144,0	144,0
C2	154,1	154,2	154,0	154,1	154,1	152,2
C3	138,3	138,4	138,0	138,4	137,5	137,8
C4	129,2	128,5	129,5	129,3	130,1	129,4
C5	125,7	125,6	126,0	125,5	125,6	125,6
C6	128,1	129,2	128,4	128,0	128,1	128,2
C7	158,7	158,5	159,0	158,4	158,7	158,0
C9	131,4	128,0	127,2	122,9	127,6	34,6
C10	136,0	136,0	138,5	137,5	135,8	28,1
C11	129,3	129,9	116,7	114,7	129,2	26,9
C12	132,1	142,3	166,3	162,8	132,0	31,0
CR	-	21,38	-	55,7	21,4	-

*CR = referente ao(s) substituinte(s) da fosfina utilizada

Fonte: Autor.

O mapa de contorno HSQC ¹H-¹³C para o composto [PdCl(C²,N-bzox)(PPh₃)] CBZOX1 esta apresentado na Figura 77.

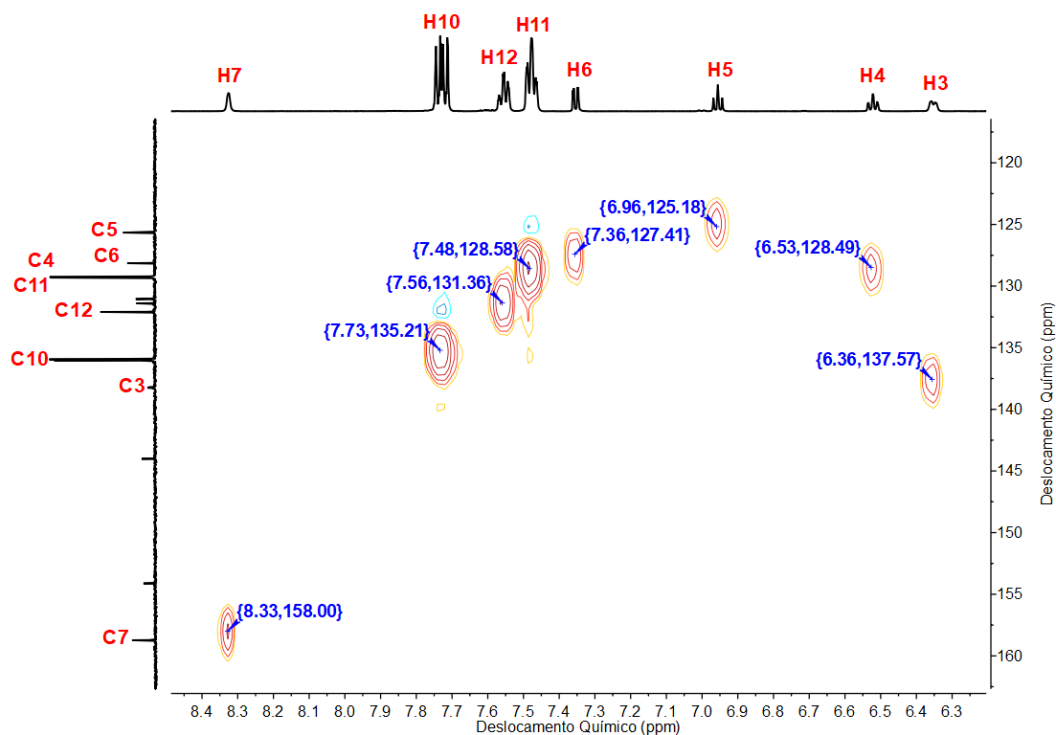


Figura 77. Mapa de contorno HSQC ¹H-¹³C para o complexo CBZOX1

Fonte: Autor.

O mapa de contorno HSQC ^1H - ^{13}C para o composto nos mostra oito contornos de correlação direta ($^1J_{\text{CH}}$), cinco deles referentes aos átomos de carbono ligados a hidrogênio da **bzox** e três referentes a átomos de carbono ligados a hidrogênio dos ligantes fosfínicos. Os sinais em 138,26, 129,24; 125,66 e 128,14 ppm correlacionaram-se aos hidrogênios da parte aromática do ligante *bzox* em 6,36; 6,52; 6,96 e 7,36 ppm, respectivamente. O sinal em 158,73 ppm correlaciona-se ao simpleto em 8,33 ppm, referente a posição 7 do ligante **bzox**. Já os sinais em 135,95, 129,31 e 132,10 ppm apresentam correlação direta com os multipletos da fosfina em 7,73; 7,48 e 7,55 ppm, respectivamente. Pode-se ainda prever que os carbonos em 154,12; 144,02 e 131,40 ppm são quaternários, pois não apresentam nenhuma correlação direta com os hidrogênios. O experimento HMBC ^1H - ^{13}C encontra-se na Figura 78. A Figura 79 apresenta as principais correlações encontradas no composto pelo experimento de HMBC.

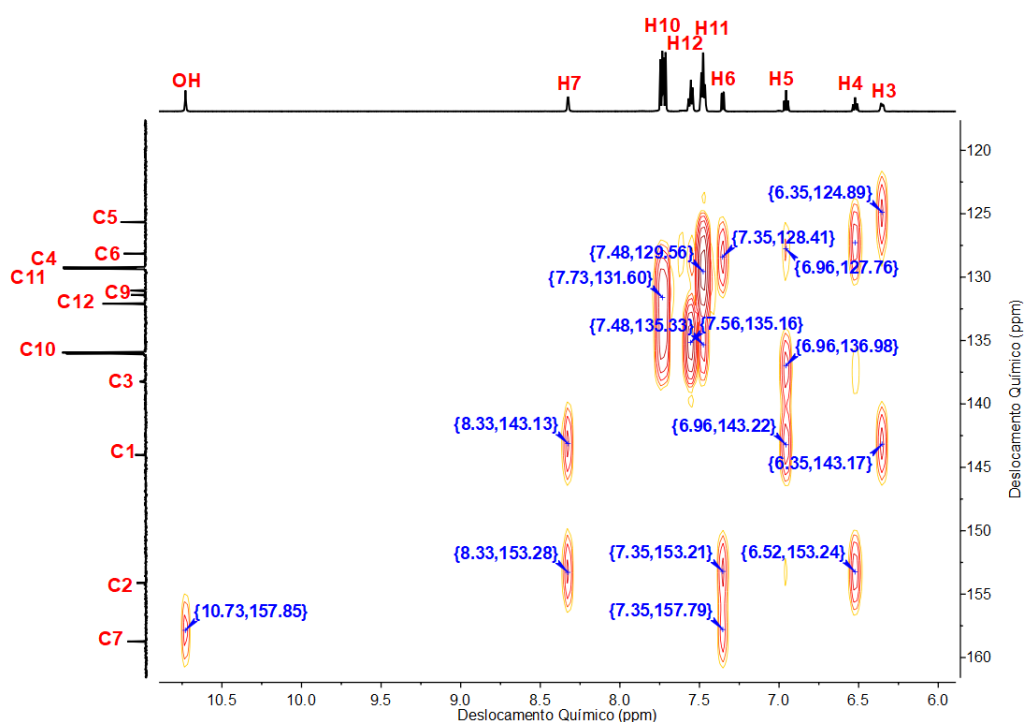


Figura 78. Mapa de contorno HMBC ^1H - ^{13}C para o complexo CBZOX1

Fonte: Autor.

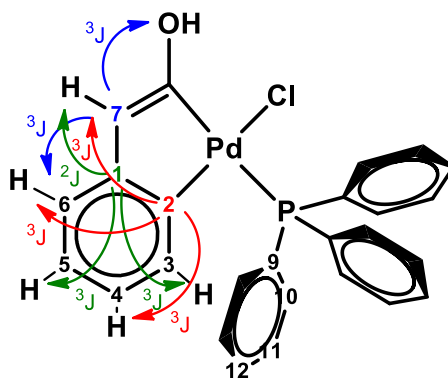


Figura 79. Correlações observadas no experimento HMBC do complexo CBZOX1

Fonte: Autor.

A análise do mapa de contorno HMBC ^1H - ^{13}C para $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{PPh}_3)]$ (**CBZOX1**), mostrou a correlação do sinal de ^{13}C em 158,73 ppm com o sinal de ^1H do OH em 10,73 ppm (^3J) permitindo a atribuição do C7 da **bzox**. Em contrapartida, o outro sinal com o qual este se correlacionou, em 7,36 ppm refere-se ao H6 (^3J), indicando que a ordem dos hidrogênios é H6, H5, H4 e H3 (do maior para o menor deslocamento químico). As outras correlações permitiram a atribuição do sinal em 144,02 ppm ao C1 do ligante benzaldeidoxima e o sinal em 154,12 ppm ao C2, ligado diretamente ao átomo de paládio. O sinal em 131,40 ppm refere-se ao átomo de carbono da fosfina ligado ao átomo de fósforo. O sinal referente ao átomo de carbono ligado ao átomo de fósforo para todos complexos desloca-se para regiões mais desblindadas na faixa de 1,52 a 10,75 ppm quando comparados aos respectivos ligantes fosfínicos livres (Apêndice C). Esse sinal aparece em forma de duplete em função do acoplamento ^{13}C - ^{31}P ($J=50,62$ Hz). As constantes de acoplamento observadas nesse sinal está de acordo com o esperado para complexos com ligantes fosfínicos aromáticos (VARSHAVSKII, 2013). Considerando que a estrutura da molécula permaneceu intacta, enquanto ocorreu alterações da fosfina, nesta série de compostos os sinais de RMN de ^{13}C no dímero precursor de C1, C2 (em aproximadamente 141,3 e 151,4 ppm, aproximadamente) também deslocaram-se para regiões mais desblindadas nos monômeros, 144,0 e 154,0 ppm, respectivamente, entretanto, o sinal de C7 ficou mais blindado (158 ppm) quando comparado ao dímero precursor **CBZOX** (161,9 ppm), uma vez que nesses

complexos ocorre a ausência do substituinte metila na oxima. O complexo **GAFOX6** também apresentou o maior deslocamento, devido a contribuição da basicidade da fosfina. Os dados encontrados no experimento de RMN para o complexo CBZOX1 estão resumidos na Tabela 22.

Tabela 22. Tabela resumindo os dados obtidos por RMN para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{PPh}_3)]$ (CBZOX1)

Posição	$\delta^1\text{H}$ (m, J=Hz, n ^o H)	COSY $^1\text{H} \rightarrow ^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	HSQC $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$	HMBC $^{13}\text{C} \rightarrow ^1\text{H}$
1	-	-	144,0	-	H7, H5, H3
2	-	-	154,1	-	H7, H6, H4
3	6,36 (dd, 1,47;7,70, 1H)	H4	138,3	C3	H5
4	6,52 (ddd, 0,92;7,70;7,45, 1H)	H3, H5	129,2	C4	H6
5	6,96 (ddd, 0,93;7,36;7,45, 1H)	H4, H6	125,7	C5	H3
6	7,36 (dd, 1,47;7,36, 1H)	H6	128,1	C6	H5, H4
7	8,33 (s, 1H)	-	158,7	C7	H6, OH
8	-	-	-	-	-
9	-	-	131,4 (J=51Hz)*	C10	H10, H11
10	7,73 (m, 6H)	H12, H11	136,0	C11	H11, H12
11	7,48 (m, 6H)	H10, H12	129,3	C12	H10, H11
12	7,55 (m, 3H)	H11	132,1	-	H10, H11
OH	10,43 (s, 1H)	-	-	-	-

multiplicidade: s=simpleto; dd=duplo-dupleteo; ddd=duplo-duplo-dupleteo, m=multipleteo

*referente ao acoplamento ^{13}C - ^{31}P

Fonte: Autor.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos forneceram evidências conclusivas de suas estruturas e comportamento em solução. Em primeiro lugar, a presença de apenas um conjunto de sinais em todos os espectros indica claramente a existência de apenas um isômero geométrico em solução. Em segundo lugar, além da presença dos multipletos das fosfinas aromáticas (7,78-7,00 ppm), os espectros de RMN de ^1H dos compostos mostraram sinais definidos para todos os prótons da oxima (H3, H4, H5 e H6), sendo consistente com a natureza ortopaladada da porção oxima. A atribuição destes sinais aromáticos suporta fortemente o arranjo *cis* da fosfina e do átomo de C2 metalado, uma vez que o sinal H3 aparentou ser alterado (6,32 – 6,44 ppm) nos espectros de RMN de ^1H (exceto para **PCy₃**) devido à blindagem anisotrópica gerada pelos anéis fenil da fosfina (LÓPEZ et al., 1997). A integração dos

sinais de RMN de ^1H concordam com as estruturas mononucleares esperadas. Com exceção dos ciclopaladados de PCy_3 , o deslocamento químico de prótons $=\text{NOH}$ apareceu em regiões mais desblindadas (1,7-1,6 ppm) em relação ao da oxima livre (9,27 ppm) (ABELLÁN-LÓPEZ, et al. 2014). Além disso, a presença de fatores estéricos e eletrônicos nas fosfinas, influencia no deslocamento químicos de ligantes *trans* posicionados no espectro de RMN de ^1H . Quanto maior é o ângulo cone e a eletronegatividade dos substituintes da fosfina, maior será o deslocamento químico observado devido a menor densidade eletrônica no ambiente do núcleo de ^1H , proporcionado pela retirada de elétrons por retroligação (MATHEW et al., 2000). Deste modo, podemos comparar os monômeros obtidos com a basicidade, eletronegatividade e ângulo de cone das fosfinas livres $\text{HPCy}_3 > \text{Htmf} > \text{Htpf} > \text{Hdpt} > \text{HPPh}_3 > \text{Htfpp}$, onde complexos contendo PCy_3 apresentam o sinal H7 mais desblindados comparado a complexos contendo tfpp , mais blindados nestas séries de compostos. Nos espectros de RMN de ^{13}C , os átomos de carbono $\text{CH}=\text{NOH}$ e os átomos de carbono C^2 -metalados aparecem deslocados entre 10 e 28 ppm, respectivamente, em relação a oxima livre (ABELLÁN-LÓPEZ, et al. 2014), o que está de acordo com o modo de coordenação quelante do ligante oxima via os átomos do carbono imínico C2 e N.

4.5 Difractometria de Raios X por Monocristal

Buscando-se a confirmação estrutural dos complexos no estado sólido, foram obtidos monocristais adequados de nove compostos para determinação por difração de raios X: $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, onde L = trifenilfosfina (PPh_3), tris(4-fluorfenil)fosfina (tfpp), tris-(4-metoxifenil)fosfina (tmf), difenil(*p*-toluil)fosfina (dpt) e tricilohexilfosfina (PCy_3) e $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{L})]$, em que L = trifenilfosfina (PPh_3), tri(*p*-toluil)fosfina (tpf), tris(4-fluorfenil)fosfina (tfpp) e tricilohexilfosfina (PCy_3). Os principais dados cristalográficos das estruturas obtidas, parâmetros geométricos e detalhes experimentais, tais como condições empregadas e refinamento, estão resumidos na Tabela 23 (família GAFOX) e Tabela 24 (família CBZOX). As Figuras 80-88

apresentam as unidades assimétricas para as estruturas cristalinas e moleculares dos compostos. Os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização.

Tabela 23. Dados cristalográficos para os compostos GAFOX

Código	GAFOX1	GAFOX3	GAFOX4	GAFOX5	GAFOX6
Fórmula empírica	C ₂₆ H ₂₃ CINOPPd	C ₂₆ H ₂₀ ClF ₃ NOPPd	C ₂₉ H ₂₉ CINO ₄ PP d	C ₂₇ H ₂₅ CINOPPd	C ₂₆ H ₄₁ CINOPPd
Peso molecular	538,27	592,25	628,35	552,30	556,42
Temperatura (K)	296(2)	296(2)	296(2)	296(2)	296(2)
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Dimensões da célula unitária					
a (Å)	10,0446(5)	10,9484(3)	10,834(2)	10,0840(5)	12,9246(9)
b (Å)	10,6971(5)	13,2630(4)	13,636(3)	24,8397(13)	15,7662(11)
c (Å)	13,0628(6)	17,3306(5)	19,174(4)	10,4524(6)	12,9633(8)
α (°)	88,7020(10)	90	90	90	90
β (°)	69,0970(10)	106,0670(10)	106,199(6)	108,5480(10)	99,436(2)
γ (°)	69,7440(10)	90	90	90	90
Volume (Å³)	1221,93(10)	2418,25(12)	2720,3(10)	2482,2(2)	2605,8(3)
Z	2	4	4	4	4
Densidade calculada (mg.m⁻³)	1,463	1,627	1,534	1,478	1,418
Coefficiente de absorção (mm⁻¹)	0,952	0,987	0,875	0,939	0,894
F(000)	544	1184	1280	1120	1160
Tamanho do cristal (mm³)	0,570x0,330x 0,260	0,290x0,200x 0,080	0,490x0,330x 0,290	0,210x0,090x 0,060	0,850x0,720x 0,540
θ (°)	1,680 - 26,439	1,963 - 26,418	1,858 to 26,860	1,640 to 26,400	2,051 - 26,394
Intervalo dos índices	-12<= <i>h</i> <=12, -13<= <i>k</i> <=13, -16<= <i>l</i> <=16	-13<= <i>h</i> <=13, -16<= <i>k</i> <=16, -21<= <i>l</i> <=21	-13<= <i>h</i> <=13, -17<= <i>k</i> <=17, -24<= <i>l</i> <=24	-12<= <i>h</i> <=12, -31<= <i>k</i> <=31, -13<= <i>l</i> <=13	-16<= <i>h</i> <=16, -19<= <i>k</i> <=19, -16<= <i>l</i> <=15
Reflexões coletadas	32688	36615	65613	37036	159782
Reflexões independentes	5014 (0,0191)	4965 (0,0209)	5790 (0,0484)	5088 (0,0544)	5346 (0,0354)
(Rint)					
Dados/restrições/parâmetros	5014 / 0 / 282	4965 / 0 / 309	5790 / 0 / 339	5088 / 0 / 292	5346 / 0 / 282
GOF em F2	1,138	1,039	1,133	1,111	1,156
Índices R finais	<i>R</i> 1 = 0,0247, <i>wR</i> 2 = 0,0717	<i>R</i> 1 = 0,0203, <i>wR</i> 2 = 0,0508	<i>R</i> 1 = 0,0396, <i>wR</i> 2 = 0,0556	<i>R</i> 1 = 0,0442, <i>wR</i> 2 = 0,0761	<i>R</i> 1 = 0,0246, <i>wR</i> 2 = 0,0620

Fonte: Autor.

Tabela 24. Dados cristalográficos para os compostos CBZOX

Código	CBZOX1	CBZOX2	CBZOX3	CBZOX6
Fórmula empírica	$C_{50}H_{42}Cl_2N_2O_2P_2Pd_2$	$C_{25}H_{17}ClF_3NOPPd$	$C_{25}H_{39}ClNOPPd$	$C_{28}H_{27}ClNOPPd$
Peso molecular	1048,49	577,22	542,39	566,32
Temperatura (K)	296(2)	296(2)	296(2)	296(2)
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$	$P2_1/n$	$P2_1/n$	$P2_1/n$
Dimensões da célula unitária				
a (Å)	10,8774(5)	10,9449(3)	16,7788(6)	8,6031(3)
b (Å)	13,6340(6)	12,8957(3)	8,3018(3)	19,0910(6)
c (Å)	17,0674(7)	17,5064(4)	18,3637(6)	10,7032(3)
α (°)	113,3540(10)	90	90	90
β (°)	91,8140(10)	105,3090(10)	99,7880(10)	113,4110(10)
γ (°)	100,3710(10)	90	90	90
Volume (Å³)	2270,88(17)	2383,21(10)	2520,72(15)	1613,20(9)
Z	2	4	4	4
Densidade calculada (mg.m⁻³)	1,533	1,609	1,429	2,523
Coefficiente de absorção (mm⁻¹)	1,022	0,999	0,922	7,189
F (000)	1056	1148	1128	1152
Tamanho do cristal (mm³)	0,290 x 0,170 x 0,100	0,420 x 0,340 x 0,280	0,820 x 0,550 x 0,170	0,280 x 0,170 x 0,090
θ (°)	1,308 – 26,441	1,987 – 26,391	2,251 – 26,428	2,134 – 26,401
Intervalo dos índices	-13 \leq h \leq 13, -17 \leq k \leq 17, -21 \leq l \leq 21	-13 \leq h \leq 13, -16 \leq k \leq 16, -21 \leq l \leq 20	-21 \leq h \leq 20, -10 \leq k \leq 10, -22 \leq l \leq 22	-10 \leq h \leq 10, -23 \leq k \leq 23, -11 \leq l \leq 13
Reflexões coletadas	70308	40621	44576	23801
Reflexões independentes (Rint)	9328 (0,0222)	4879 (0,0837)	5188 (0,0293)	3308 (0,0375)
Dados/ restrições/ parâmetros	9328 / 0 / 543	4879 / 0 / 302	5188 / 0 / 272	3308 / 0 / 201
GOF em F2	1,026	1,047	1,076	1,112
Índices R finais [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0264, wR2 = 0,0657	R1 = 0,0274, wR2 = 0,0737	R1 = 0,0201, wR2 = 0,0488	R1 = 0,0533, wR2 = 0,1817

Fonte: Autor.

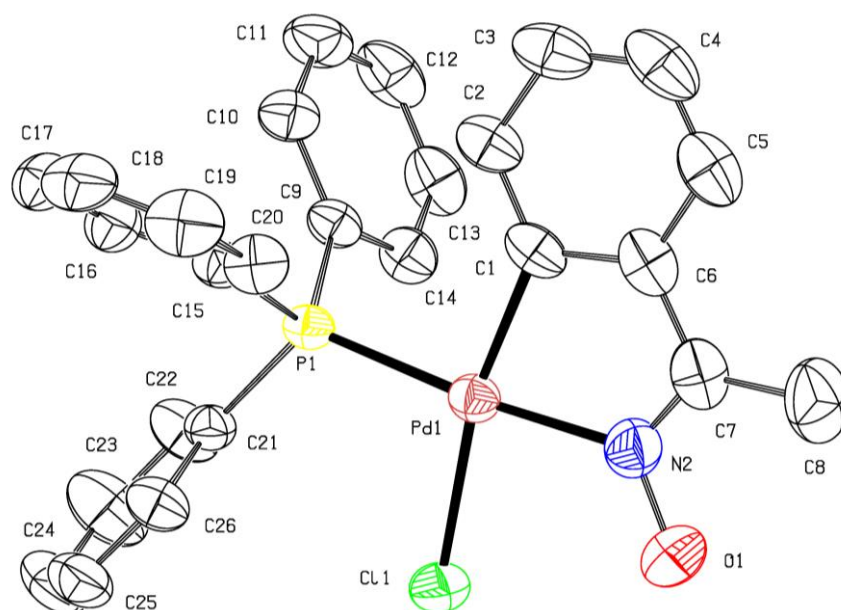


Figura 80. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto [PdCl(C²,N-afox)(PPh₃)], com omissão dos hidrogênios para melhor visualização

Fonte: Autor.

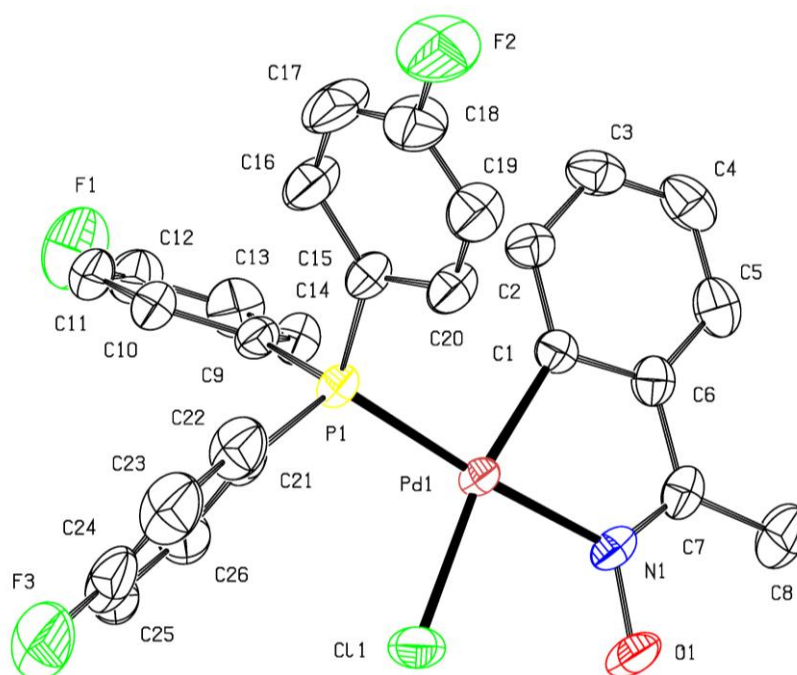


Figura 81. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto [PdCl(C²,N-afox)(tfpp)], com omissão dos hidrogênios para melhor visualização

Fonte: Autor.

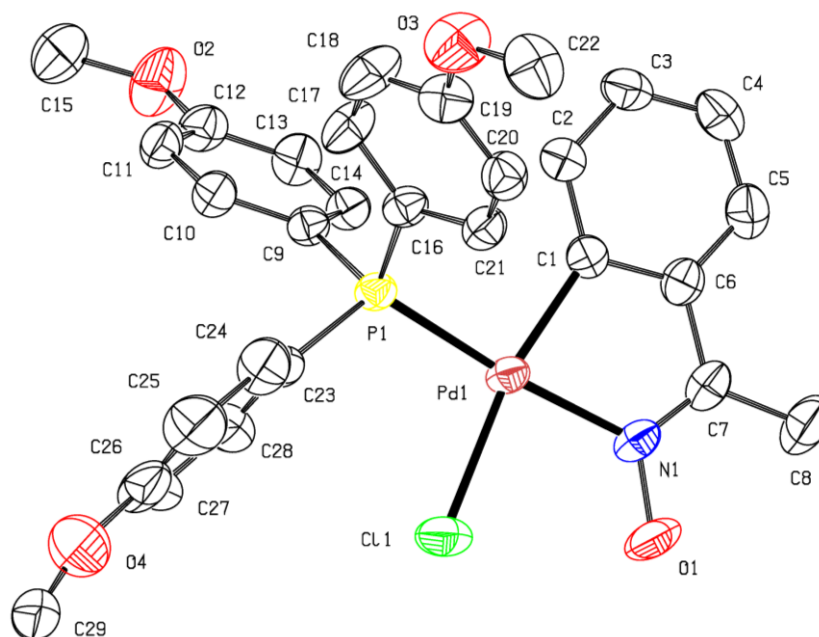


Figura 82. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tmf})]$, com omissão dos hidrogênios para melhor visualização

Fonte: Autor.

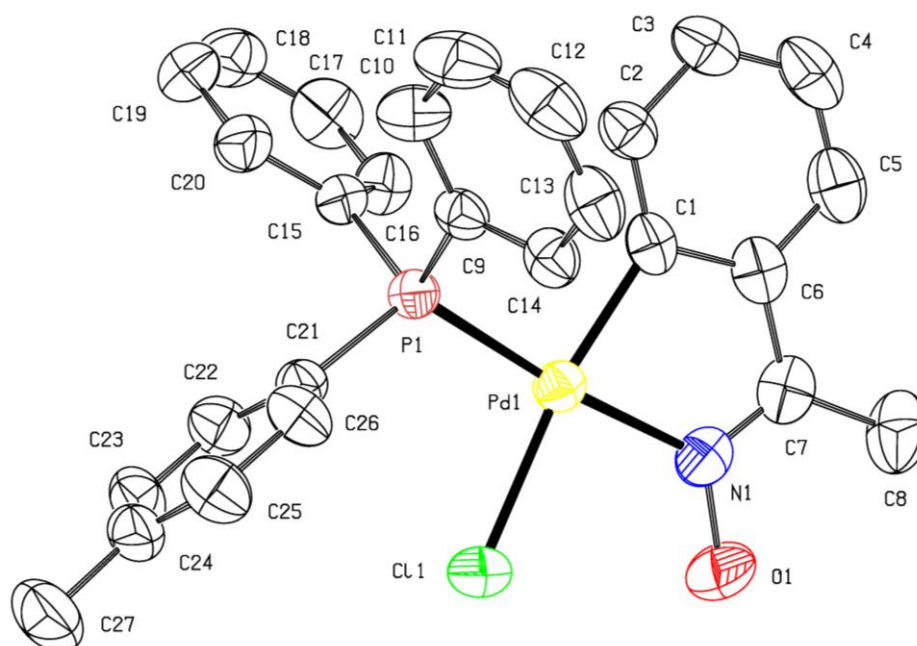


Figura 83. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dpt})]$, com omissão dos hidrogênios para melhor visualização

Fonte: Autor.

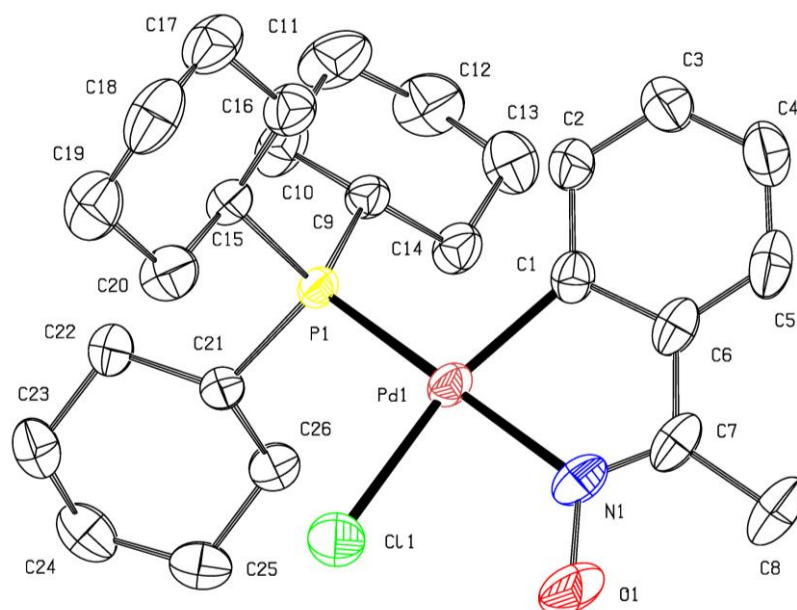


Figura 84. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{PCy}_3)]$, com omissão dos hidrogênios para melhor visualização

Fonte: Autor.

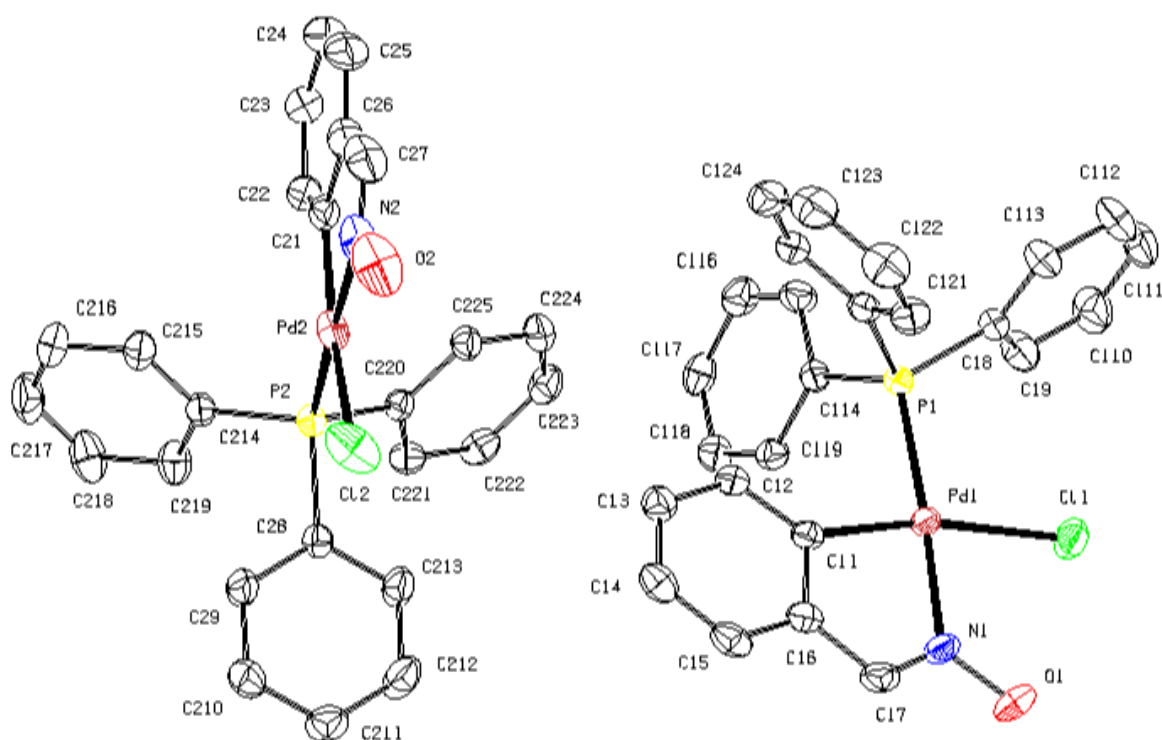


Figura 85. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{PPh}_3)]$, com omissão dos hidrogênios para melhor visualização

Fonte: Autor.

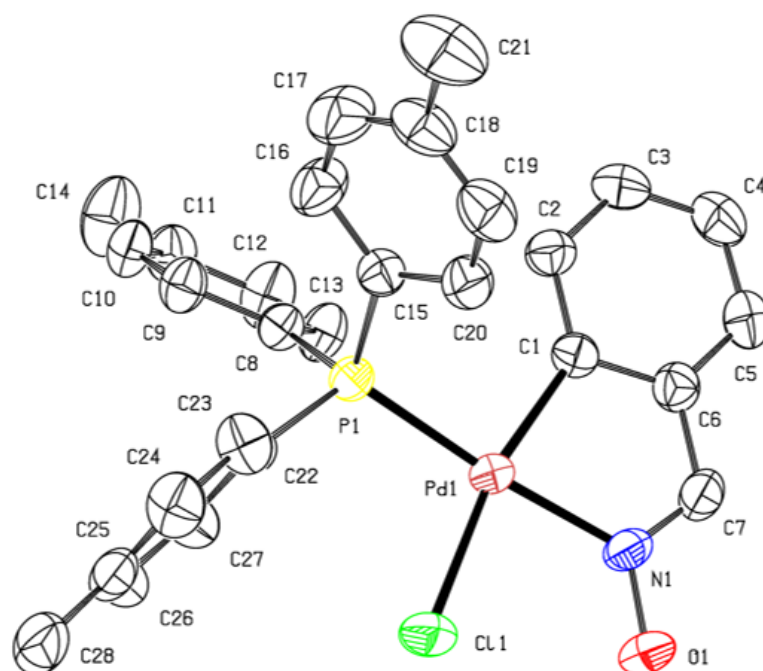


Figura 86. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto [PdCl(C²,N-bzox)(tpf)], com omissão dos hidrogênios para melhor visualização
Fonte: Autor.

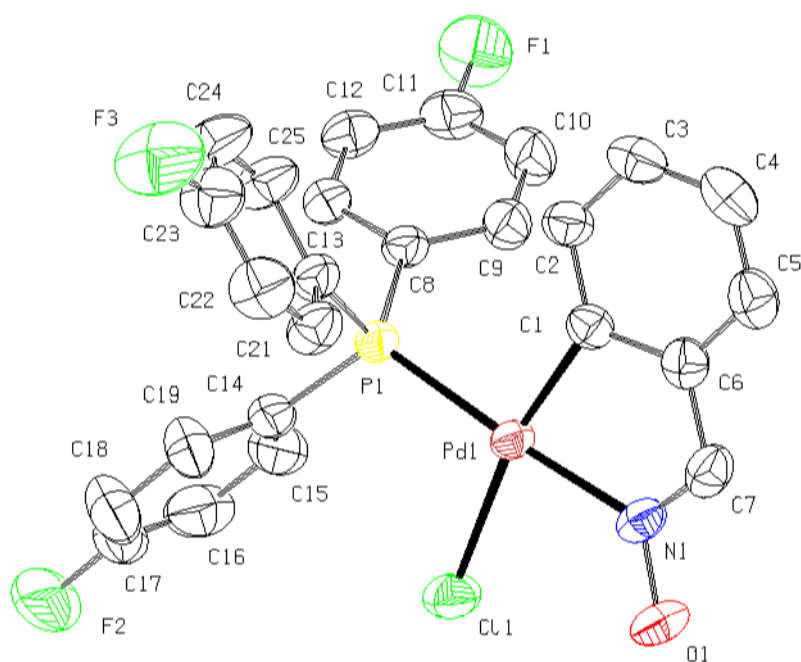


Figura 87. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto [PdCl(C²,N-bzox)(tfpp)], com omissão dos hidrogênios para melhor visualização
Fonte: Autor.

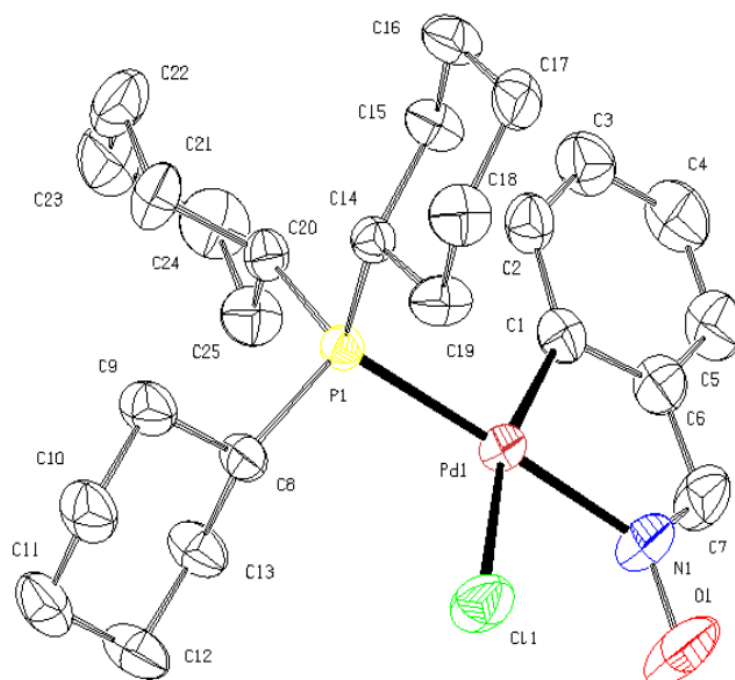


Figura 88. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular do composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{PCy}_3)]$, com omissão dos hidrogênios para melhor visualização

Fonte: Autor.

Os dados cristalográficos obtidos e refinados revelaram a formação de compostos mononucleares $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-oxima})(\text{L})]$. Em todos os casos, pelos valores dos ângulos de ligação, o átomo de paládio apresenta uma geometria quadrática plana distorcida. Sua esfera de coordenação é constituída por um ligante quelante, uma oxima ortometalada, coordenada na forma bidentada *C,N*-doador (*C*²,*N*-benzaldeidoxima ou *C*²,*N*-acetofenaoxima), pelo átomo de fósforo do ligante fosfínico coordenado *trans* a ligação Pd(1)–N(1), e o quarto sítio de coordenação é ocupado por um ligante clorido, *trans* a ligação Pd(1)–C(1). Em todos os casos, a coordenação esperada do ligante fosfínico *cis* ao carbono ligado ao metal é notada, de acordo com o efeito de transfobia (VICENTE et al., 1997). Os átomos doadores C e N da porção quelante *C*²,*N*-afox ou *C*²,*N*-bzox impõe um ângulo de mordida variando de 78,97(8) a 80,18(15)°, concordando com valores encontrados para oximas ortopaladadas similares (RYABOV et al. 1992; ATLA et al. 2009; LÓPEZ et al. 1997; SELVAKUMAR; VANCHEESAN; VARGHESE, 1997). A Tabela 25 e Tabela 26 apresentam as distâncias e ângulos de ligação para os nove compostos.

Tabela 25. Principais distâncias de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) para os compostos GAFOXs

Distância de ligação (Å)			Composto				
			GAFOX1	GAFOX3	GAFOX4	GAFOX5	GAFOX6
Pd(1)	C(1)		2,019(2)	2,0168(18)	2,020(3)	2,022(4)	2,011(2)
Pd(1)	N(1)		2,066(2)	2,0570(15)	2,068(3)	2,066(3)	2,0731(16)
Pd(1)	P(1)		2,2512(6)	2,2541(5)	2,2646(9)	2,2484(11)	2,3043(5)
Pd(1)	Cl(1)		2,3896(6)	2,4019(5)	2,4122(11)	2,3884(11)	2,4263(6)
C(7)	N(1)		1,278(4)	1,279(3)	1,284(5)	1,280(5)	1,282(3)
N(1)	O(1)		1,375(3)	1,384(2)	1,373(4)	1,375(4)	1,380(2)
Ângulo de ligação (°)			Composto				
			GAFOX1	GAFOX3	GAFOX4	GAFOX5	GAFOX6
C(1)	Pd(1)	N(1)	79,80(10)	79,69(7)	79,88(12)	80,18(15)	78,97(8)
C(1)	Pd(1)	P(1)	95,15(8)	95,59(5)	95,57(9)	94,29(12)	99,30(6)
P(1)	Pd(1)	Cl(1)	96,49(2)	96,803(19)	97,45(3)	96,23(4)	96,743(19)
N(1)	Pd(1)	Cl(1)	88,50(7)	87,91(5)	87,22(8)	89,32(11)	85,94(6)
C(9)	P(1)	Pd(1)	109,69(8)	113,34(6)	116,89(10)	110,07(13)	115,96(6)
P(1)	Pd(1)	N(1)	174,39(7)	175,28(5)	173,88(9)	173,90(10)	168,31(5)

Fonte: Autor.

Tabela 26. Principais distâncias de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) para os compostos CBZOXs.

Distância de ligação (Å)			Composto			
			CBZOX1	CBZOX2	CBZOX3	CBZOX6
Pd(1)	C(1)		2,024(2)	2,0246(19)	2,024(2)	2,0342(17)
Pd(2)	C(21)		2,037(3)	-	-	-
Pd(1)	N(1)		2,060(2)	2,0658(16)	2,0615(18)	2,0760(15)
Pd(2)	N(2)		2,061(2)	-	-	-
Pd(1)	P(1)		2,2537(6)	2,2580(5)	2,2452(5)	2,3035(4)
Pd(2)	P(2)		2,2562(6)	-	-	-
Pd(1)	Cl(1)		2,3891(7)	2,3898(5)	2,3961(6)	2,3995(5)
Pd(2)	Cl(1)		2,3777(9)	-	-	-
C(7)	N(1)		1,271(4)	1,271(3)	1,272(3)	1,266(3)
N(1)	O(1)		1,377(3)	1,376(2)	1,377(3)	1,380(2)
Ângulo de ligação (°)			Composto			
			CBZOX1	CBZOX2	CBZOX3	CBZOX6
C(1)	Pd(1)	N(1)	79,95(9)	80,17(7)	80,28(8)	79,82(7)
C(21)	Pd(2)	N(2)	80,07(12)	-	-	-
C(1)	Pd(1)	P(1)	95,31(6)	95,74(5)	95,66(6)	101,08(5)
C(21)	Pd(2)	P(2)	96,03(8)	-	-	-
P(1)	Pd(1)	Cl(1)	97,46(2)	96,78(2)	96,78(2)	93,921(17)
P(2)	Pd(2)	Cl(2)	96,23(3)	-	-	-
N(1)	Pd(1)	Cl(1)	87,27(7)	87,25(5)	87,28(6)	85,25(5)
N(2)	Pd(2)	Cl(2)	87,59(9)	-	-	-
C(8)	P(1)	Pd(1)	115,06(8)	115,79(6)	113,80(7)	108,80(5)
C(28)	P(2)	Pd(2)	115,65(8)	-	-	-
P(1)	Pd(1)	N(1)	174,96(7)	174,96(5)	175,95(6)	178,55(5)
P(2)	Pd(2)	N(2)	174,95(8)	-	-	-

Fonte: Autor.

O comprimento de ligação Pd(1)-C(1) tanto para os compostos C^2,N -afox (2,011(2)-2,0022(4) Å) quanto para os compostos C^2,N -bzox (2,024(2)- 2,0342(17) Å) são característicos da ligação Pd-C(sp^2), como observado em compostos ciclopaladados relacionados (SELVAKUMAR; VANCHEESAN; VARGHESE, 1997), porém, são menores que o valor previsto de 2,081 Å (com base na soma dos raios covalentes para átomo de C_{sp^2} e Pd, 0,771 e 1,31 Å, respectivamente) (RÖSEL et al., 2017).

As distâncias de ligação Pd(1)-N(1) de 2,0570(15) – 2,0731(16) Å para os complexos GAFOXs e de 2,060(2) – 2,0760(15) Å para os complexos CBZOXs, são

comparáveis àquelas em complexos similares (ATLA et al. 2009; LÓPEZ et al. 1997; SELVAKUMAR; VANCHEESAN; VARGHESE, 1997), porém, mais longas do que o valor esperado de 2,01 Å ($r_{\text{covPd}} = 1,31$ Å, $r_{\text{covN}_{(\text{sp}^2)}} = 0,70$ Å). Tal alongamento é atribuído a influência *trans* do ligante fosfínico. Tal efeito também pode ser observado para a ligação N-O e C=N, onde a distância de ligação N(1)-O(1) de 1,373(4) - 1,384(2) para os complexos são mais longas que o valor de 1,36 Å ($r_{\text{covN}_{(\text{sp}^2)}} = 0,70$ Å, $r_{\text{covO}} = 0,66$ Å) esperado. Em contrapartida, devido ao efeito *trans*, ocorre uma diminuição na ordem de ligação de C=N, onde a distância de ligação C(7)-N(1) entre 1,266(3) - 1,282(3) Å são menores que o valor esperado de 1,46 Å ($r_{\text{covC}} = 0,76$ Å, $r_{\text{covN}_{(\text{sp}^2)}} = 0,70$ Å) (RÖSEL et al., 2017). Essa diminuição já era prevista, uma vez que o estiramento da ligação C=N deslocou-se para frequências menores nos espectros de IV, já indicando uma diminuição na ordem de ligação C-N após a coordenação de nitrogênio, sugerindo a coordenação da oxima via átomo de nitrogênio. Os dados obtidos nos espectros de RMN também corroboram com esses resultados, onde o grupo imínico (HC=N-) deslocou-se para regiões mais desblindada. Além disso, o deslocamento observado na absorção de $\nu(\text{N-O})$ para maiores frequências concordam com a coordenação do grupo nitrogênio da oxima e com os dados cristalográficos obtidos (CASTELLANI et al., 1988).

A distância de ligação Pd(1)-P(1) observada experimentalmente para os complexos contendo o ligante **PCy₃ (GAFOX6/CBZOX6)** apresenta o maior valor de distância de ligação (2,3043(5), 2,3035(4) Å, respectivamente) que observado para os outros complexos destas séries, provavelmente devido ao fato de apresentar o maior ângulo de cone de Tolman, ocorrendo um maior impedimento estérico do ligante ao centro metálico. Além disso, o paládio está mais deficiente em elétrons e a retroligação Pd→P é enfraquecida. Alguns valores de comprimentos de ligação dos ortopaladados obtidos estão muito próximos, entretanto, as menores distâncias de ligação Pd(1)-P(1) ocorrem para os complexos contendo o ligante **tfpp (GAFOX3/CBZOX3)** (2,2541(5), 2,2452(5) Å, respectivamente). Isso pode ser justificado pelo fato de que a retroligação Pd→P torna-se maior neste complexo pois a presença dos átomos de flúor como substituintes na posição para dos anéis aromáticos da fosfina deixam o fósforo mais deficiente em elétrons. Em todos os complexos investigados, a média do comprimento

de ligação Pd(1)-P(1) é ligeiramente menor, comparada a soma dos raios de ligação simples para Pd e P (2,41 Å (RÖSEL et. al, 2017)) mas está na faixa típica para complexos similares contendo a ligação Pd-P *trans* ao N imínico (ATLA et al., 2009; LÓPEZ et al., 1997; SELVAKUMAR; VANCHEESAN; VARGHESE, 1997). Estes dados estão de acordo com os valores de pka dos ligantes, que aumentam na ordem **tfpp**<**PPh₃**<**dpt**<**tpf**<**tmf**<**PCy₃**. Assim, quanto maior o pka da monofosfina, maior a retroligação e maior a força de ligação Pd-P. Quanto menor a distância Pd-P mais forte a ligação e mais desblindado está o núcleo de fósforo (maiores valores de deslocamento químico). Além disso, é possível correlacionar os efeitos dos valores dos acoplamentos e distâncias de ligação Pd-P, visto que a presença de aceitadores π ocasiona um enfraquecimento da ligação e com isso o acoplamento torna-se menor, já para os complexos com menores distâncias de ligação Pd-P, a maior sobreposição de orbitais permite um maior acoplamento entre os núcleos, onde os menores valores de acoplamentos ocorrem para os complexos **GAFOX6/CBZOX6** (19 e 23 Hz, respectivamente).

Particularmente, os complexos com o ligante **PCy₃** (**GAFOX6** e **CBZOX6**) exibiram uma distorção da esfera de coordenação mais pronunciada, devido aos impedimentos estéricos causados pelo ligante **PCy₃** volumoso. O ângulo P(1)-Pd(1)-C(1) de 99,30(6)^o (**GAFOX6**) e 101,08(5)^o (**CBZOX6**) é maior que o valor encontrado para seus análogos (94,29(12) - 95,66(6)^o). Essa variação é compensada pela diminuição do ângulo N(1)-Pd(1)-Cl(1) (85,94(6)^o (**GAFOX6**) e 85,25(5)^o (**CBZOX6**) quando comparado aos demais ciclopaladados (87,22(8) - 89,32(11)^o). De modo a reduzir o efeito estérico, o ligante clorido em **GAFOX6** e **CBZOX6**, se afasta de **PCy₃** e aproxima-se do átomo H1, resultando em um alongamento da ligação Pd(1)-Cl(1) (2,4263(6)Å (**GAFOX6**) e 2,3995(5)Å (**CBZOX6**), ocorrendo um fortalecimento da interação da ligação de hidrogênio intramolecular O1-H1...Cl1.

Os ângulos de ligação ao redor do átomo de paládio(II) são compatíveis com uma geometria de coordenação quadrática plana distorcida. Esta distorção é proveniente tanto por tensões causadas pelo metalociclo de cinco membros, isto é, pelo impedimento estérico dos ligantes, como também, por consequências de ligações de hidrogênio intramoleculares formadas principalmente pelo fragmento da molécula

O(1)-H(1)··Cl, resultando em ângulos menores de 90°, onde, para o fragmento N(1)-Pd-Cl(1) ocorre na faixa entre 85,94(6) - 87,91(5)° e ângulos maiores para o fragmento P(1)-Pd(1)-Cl(1), na faixa entre 96,23(4) - 97,45(3)°. Essas interações para o fragmento O(1)-H(1)··Cl estão de acordo, visto que são menores que a soma dos raios de van de Waals para os átomos dessas ligações (H-O = 2,72 Å e H-Cl = 2,95 Å) (ROWLAND; TAYLOR, 1996), como mostrado na Tabela 27.

Tabela 27. Ligações de hidrogênio e distâncias interatômicas (Å) e seus ângulos (°) para os compostos.

Complexo*	D-H··A	d(D-H)	d(H··A)	d(D··A)	<(DHA)
GAFOX1	O1-H1··Cl1	0,82	2,37	3,046(6)	140,7
	C(8)-H(8A)··Cl1	0,96	2,94	3,585(3)	125,6
GAFOX3	C(10)-H(10)··Cl1	0,93	2,83	3,711(2)	158,9
	C(20)-H(20)··O1	0,93	2,42	3,331(2)	165,4
	O(1)-H(1)··Cl1	0,82	2,33	3,0132(16)	141,4
GAFOX4	C(8)-H(8A)··Cl1	0,96	2,86	3,724(5)	150,6
	C(21)-H(21)··O1	0,93	2,51	3,332(4)	147,8
	O1-H1··Cl1	0,82	2,32	3,005(3)	141,7
GAFOX5	O1-H1··Cl1	0,82	2,41	3,086(4)	140,2
	C(8)-H(8C)··Cl1	0,96	2,97	3,895(6)	162,2
GAFOX6	O1-H1··Cl1	0,82	2,29	2,9753(19)	141,7
CBZOX1	C(219)-H(219)··Cl1	0,93	2,87	3,617(3)	138,0
	C(225)-H(225)··O2	0,93	2,51	3,222(3)	133,9
	O(1)-H(1)··Cl1	0,82	2,33	3,008(2)	139,9
	O(2)-H(2)··Cl2	0,82	2,35	3,016(3)	138,3
	C(225)-H(225)··O2	0,93	2,51	3,222(3)	133,9
	O1-H1··Cl1	0,82	2,33	3,008(2)	139,9
	O2-H2··Cl2	0,82	2,55	3,016(3)	138,3
CBZOX2	C(9)-H(9)··Cl1	0,93	2,93	3,753(2)	148,7
	C(20)-H(20)··O1	0,93	2,58	3,439(3)	154,4
	O1-H1··Cl1	0,82	2,37	3,0384(18)	138,7
CBZOX3	C(13)-H(13)··Cl1	0,93	2,79	3,658(2)	156,5
	C(21)-H(21)··O1	0,93	2,45	3,351(3)	162,2
	O1-H1··Cl1	0,78(4)	2,31(4)	3,036(2)	155(4)
CBZOX6	C(8)-H(8)··Cl1	0,98	2,56	3,2755(18)	130,2
	O1-H1··Cl1	0,82	2,30	2,9744(18)	139,6

Fonte: Autor.

A força das ligações de hidrogênio esta relacionada com a natureza dos átomos doadores (D) e aceptores de hidrogênio (A) envolvidos na interação. Ligações de hidrogênio fortes são geralmente formadas quando os átomos D e A são muito eletronegativos ou A esta carregado. Ligações de hidrogênio moderadas são as mais comuns e são formadas entre doadores e aceptores neutros. Ligações de hidrogênio fracas são usualmente formadas quando a diferença de eletronegatividade entre o átomo doador e o átomo de hidrogênio. Estas interações (ou contatos intermoleculares) são de grande importância para a estabilização das estruturas cristalinas, tendem a ser não lineares e podem envolver doadores e aceptores não convencionais, tais como os grupos C-H, os sistemas π de anéis aromáticos e metais de transição (STEED; ATWOOD, 2009).

Objetivando-se explorar o papel dessas interações no contexto do empacotamento cristalino, foi realizado um estudo utilizando a superfície de Hirshfeld.

4.5.1 Arquitetura supramolecular

A superfície de Hirshfeld é uma ferramenta complementar na caracterização estrutural e permite a análise da proximidade entre moléculas vizinhas e suas interações intermoleculares de forma qualitativa. A forma da superfície depende das interações entre as moléculas do cristal, assim como entre os átomos em uma molécula. As características da superfície refletem os contatos entre os diferentes átomos, distâncias atômicas, interações intermoleculares e informam sobre as forças relativas dessas interações (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004; SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009).

A partir do mapeamento da superfície pode-se obter algumas funções geométricas de distância, que são: d_e , distância da superfície de Hirshfeld ao átomo mais próximo fora da superfície e d_i , distância da superfície ao átomo mais próximo dentro da superfície (SPACKMAN; MCKINNON, 2002). d_e e d_i variam consideravelmente dependendo dos átomos na molécula e do tipo específico de interação intermolecular existente (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004; SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009). Nas superfícies de d_e as regiões vermelhas indicam regiões receptoras de contatos intermoleculares e em d_i regiões doadoras de

contatos. Além disso, correlacionando d_e e d_i normalizadas pelo raio de van der Waals, obtém-se a distância de contato normalizada, d_{norm} (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004). Assim, a superfície de Hirshfeld fornece representações gráficas tridimensionais de distâncias de contato normalizadas (d_{norm}) definidas em termos dos raios de van der Waals fora e dentro da superfície (r_e^{vdw} e r_i^{vdw} , respectivamente) bem como por d_e e d_i (equação 1). (GUMUS et al., 2018; TABTI et al., 2018).

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdw}}{r_i^{vdw}} + \frac{d_e - r_e^{vdw}}{r_e^{vdw}} \quad (\text{Equação. 1})$$

Graficamente, a superfície de d_{norm} permite a visualização das regiões doadoras e aceitadoras de interação intermolecular simultaneamente e pode-se utilizar uma escala de cores para definir a força dos contatos. Os contatos mais próximos, ou seja, àqueles em que a distância entre os átomos envolvidos é menor que a soma dos raios de van der Waals dos mesmos, são destacadas em vermelho sobre a superfície. Contatos com valores próximos a soma do raio de van der Waals para os átomos envolvidos aparecem na cor branca e os valores de contatos maiores que a soma dos raios de van der Waals para os átomos envolvidos são representados em azul.

A partir da combinação de d_e e d_i na forma de um gráfico bidimensional obtém-se o gráfico de impressão digital, que ajuda na classificação e identificação de cristais moleculares quanto à natureza de suas interações e no qual cada ponto representa um par (d_e, d_i) (SPACKMAN; MCKINNON, 2002). Assim, para traçar o gráfico considera-se até as regiões de interações fracas, representando dessa forma, o empacotamento cristalino completo. Cabe destacar que o gráfico de impressão digital não é proporcional ao tamanho molecular, ou seja, é independente do número de átomos que esteja presente em uma molécula, tornando-o uma ferramenta apropriada para comparação de estruturas cristalinas de moléculas com diferentes tamanhos (SETH; MAITY; KAR, 2012). A decomposição dos gráficos, que é uma maneira conveniente de se quantificar as interações presentes na estrutura cristalina, destaca as contribuições individuais. Além disso, os gráficos de impressão digital têm uma característica importante: são extremamente sensíveis ao ambiente químico da

molécula e são únicos para uma determinada molécula. Portanto, as impressões digitais bidimensionais são utilizadas em estudos com o objetivo de comparar diferentes estruturas cristalinas que possuem a mesma molécula (BOJARSKA; MANIUKIEWICZ, 2015; SETH; MAITY; KAR 2011).

4.5.1.1 Estrutura do cristal GAFOX1

O composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{PPh}_3)]$ (**GAFOX1**) cristaliza em um grupo espacial triclinico $P\bar{1}$ ($n^\circ 2$). No cristal, as moléculas se conectam em cadeia por ligações de hidrogênio $\text{O1-H1}\cdots\text{C18}$ ao longo do eixo cristalográfico b , Figura 89. A superfície d_{norm} calculada confirma a importância dos átomos H1 e C18 para o reconhecimento molecular da estrutura (regiões em vermelho na superfície da d_{norm}), como mostrado na Figura 90.

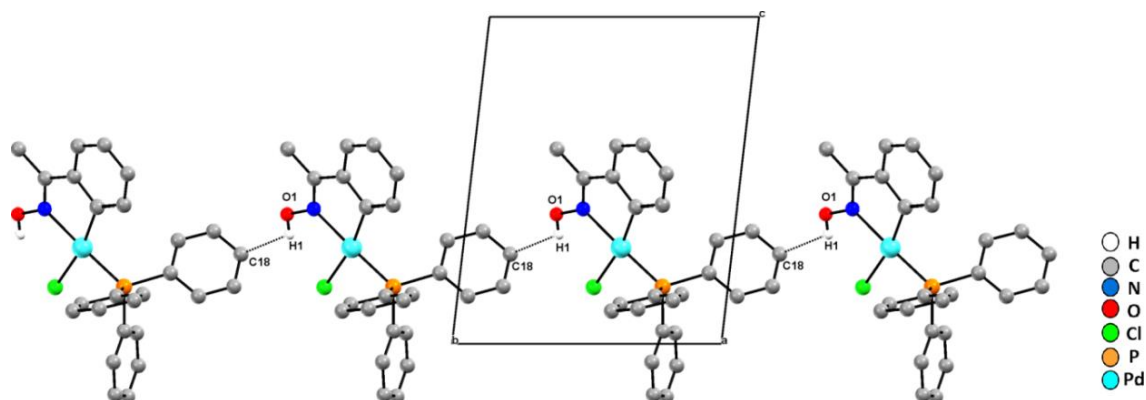


Figura 89. Vista parcial da estrutura cristalina GAFOX1 pela direção $[100]$, que exhibe a cadeia de ligação de hidrogênio ao longo do eixo cristalográfico b (código de simetria: $x, -1+y, z$). Átomos de hidrogênio que não interagem foram omitidos para melhor visualização

Fonte: Autor.

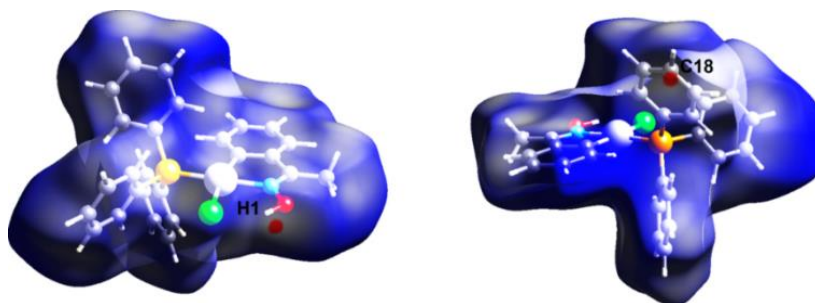


Figura 90. Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para GAFOX1, onde as regiões de superfície com as interações intermoleculares mais fortes são destacadas em vermelho

Fonte: Autor.

4.5.1.2 Estrutura do cristal GAFOX3

A estrutura cristalina de [PdCl(C²,N-afox)(tfpp)] (**GAFOX3**) exibe um grupo espacial monoclinico $P2_1/n$ (nº 14). No interior do cristal, as moléculas são conectadas por ligações de hidrogênio C20—H20···O1 em dímeros de inversão com padrão R_2^2 (14) (onde *synthon* $R_d^a(X)$ = unidades estruturais formadas por interações intermoleculares, onde R = anel; a = aceptores; d = doadores; (X) = número de átomos no sistema). Adicionalmente, a interação C10—H10···Cl1 conecta os dímeros na direção [010], resultando em empacotamento espinha de peixe, como mostrado na Figura 91 e Figura 92. Finalmente, um polímero 2-D de ligações de hidrogênio é formado por contatos intermoleculares C3—H3···C24 paralelos a direção [100], Figura 93. A superfície d_{norm} gráfica mostra que os átomos H3, H10, H20, H24, Cl1 e O1 são importantes para o reconhecimento molecular, Figura 94.

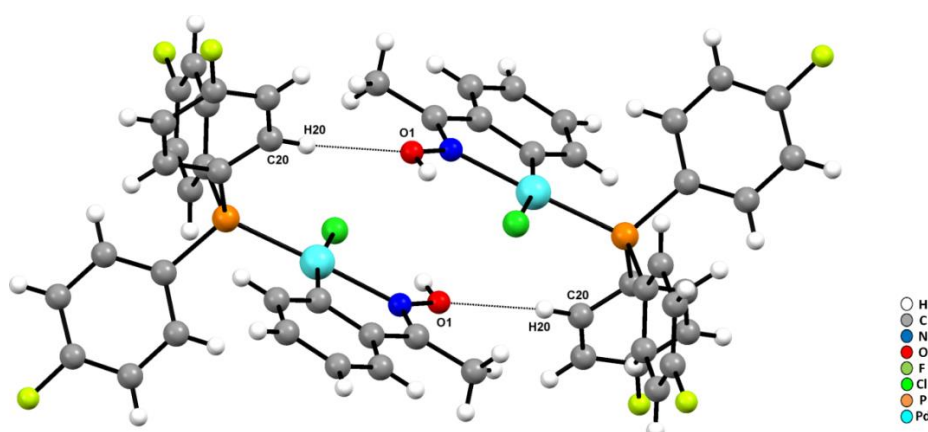


Figura 91. Dímeros de inversão conectados por ligações de hidrogênio C20—H20···O1, o qual exibe *synthon* supramolecular R_2^2 (14) (código de simetria: -x, -y, 2-z)

Fonte: Autor.

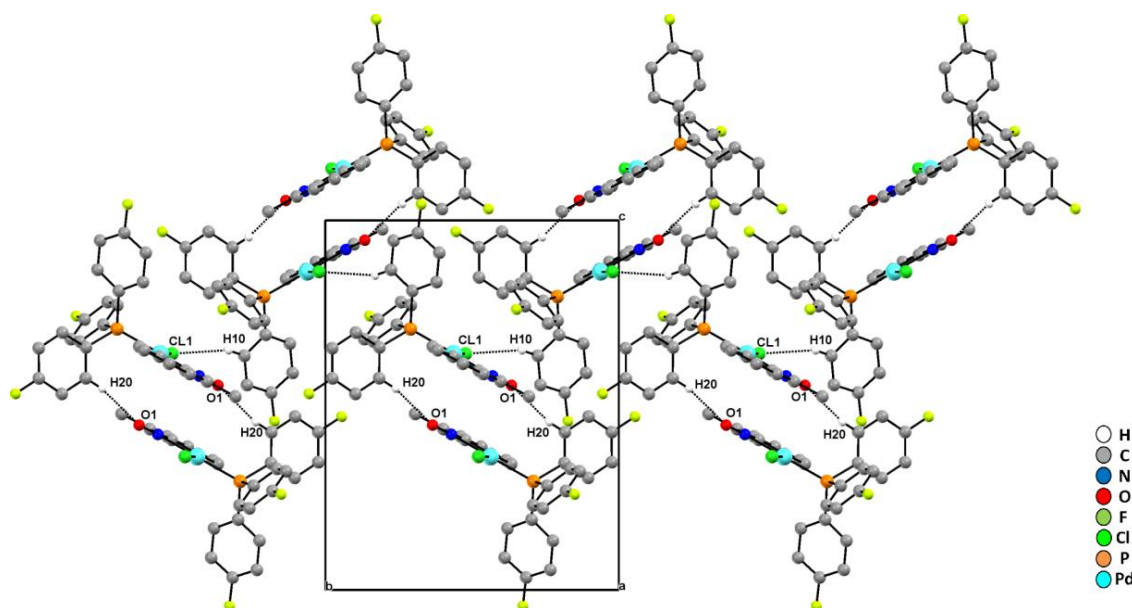


Figura 92. Secção da estrutura do cristal GAFOX3, vista ao longo de $[100]$, mostrando o modo de empacotamento espinha de peixe, com simplificação da imagem para melhor visualização

Fonte: Autor.

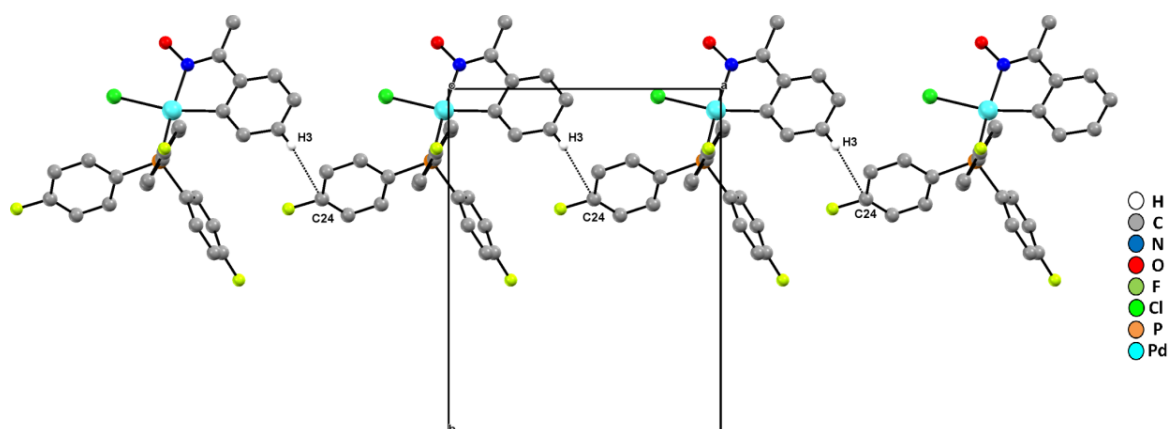


Figura 93. Vista parcial da estrutura cristalina GAFOX3 ao longo de $[001]$, que mostra a cadeia 1-D ligada por hidrogênios sobre o eixo cristalográfico a (código de simetria: $-1+x, y, z$), com simplificação da imagem para melhor visualização

Fonte: Autor.

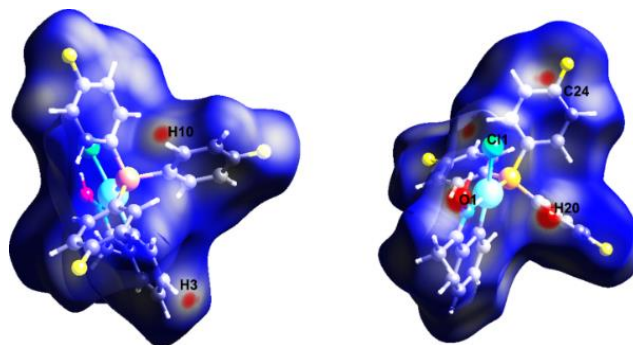


Figura 94. Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para GAFOX3, onde as regiões de superfície com as interações intermoleculares mais fortes são destacadas em vermelho

Fonte: Autor.

4.5.1.5 Estrutura do cristal GAFOX4

O composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tmf})]$ (**GAFOX4**) cristaliza em um grupo especial monoclinico $P 2_1/n$ (n° 14). Neste cristal, as interações $\text{C21—H21}\cdots\text{O1}$ e $\text{C8—H8A}\cdots\text{Cl1}$ conectam as moléculas em dímeros com os *synthons* $R_2^2(14)$ e $R_2^2(12)$, respectivamente, Figura 95. Adicionalmente, os contatos $\text{C15—H15C}\cdots\text{C3}$ (código de simetria: $-1/2+x, 1/2-y, -1/2+z$) aumentam a dimensão supramolecular, formando uma arquitetura espinha de peixe com direção $[011]$, como pode ser observado na Figura 96. As análises da superfície de Hirshfeld sugerem que átomos H8A, H15, H21, O1, C3 e Cl1, desempenham um papel importante no arranjo supramolecular (região vermelha n superfície de Hirshfeld- d_{norm}), Figura 97.

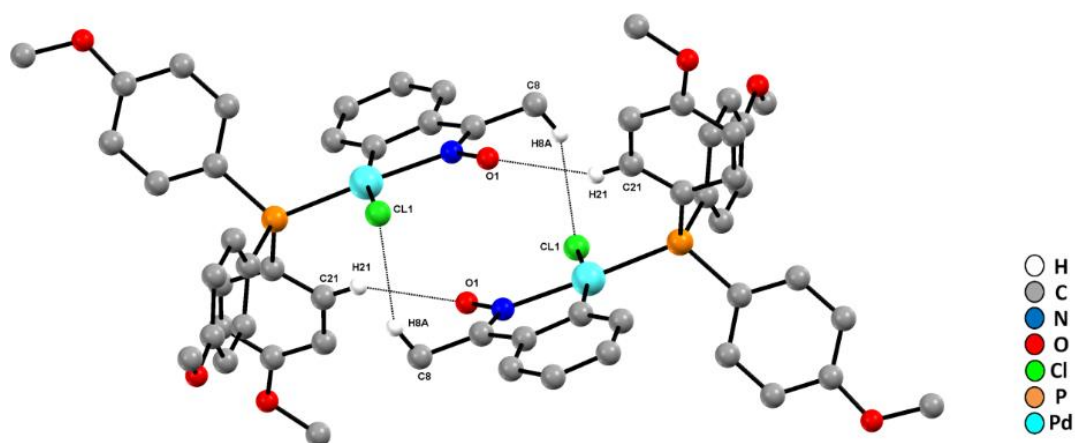


Figura 95. Parte da estrutura cristalina GAFOX4 exibindo dímeros conectados por hidrogênios ligados simetricamente em conjunto de gráficos supramoleculares $R_2^2(14)$ e $R_2^2(12)$ (código de simetria: $\text{C8—H8A}\cdots\text{Cl1}$, $\text{C21—H21}\cdots\text{O1} = 2-x, -y, 2-z$), com simplificação da imagem para melhor visualização

Fonte: Autor.

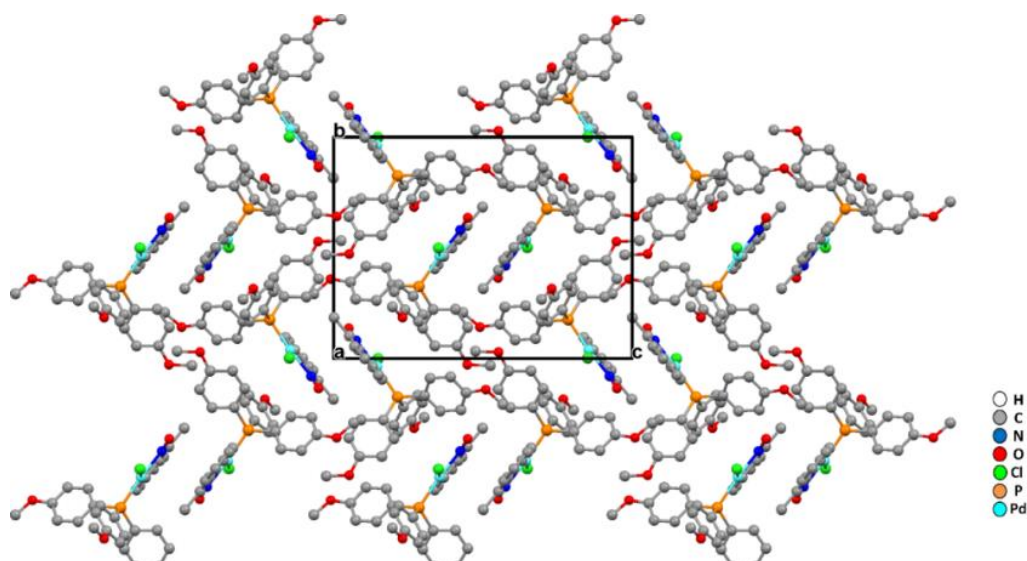


Figura 96. Secção da estrutura cristalina GAFOX4, vista ao longo de [100], que exibe arquitetura supramolecular através de ligações de hidrogênio não-clássicas (código de simetria: $-1/2+x, 1/2-y, -1/2+z$). Contatos intermoleculares C—H \cdots C e átomos de H foram omitidos para melhor visualização

Fonte: Autor.

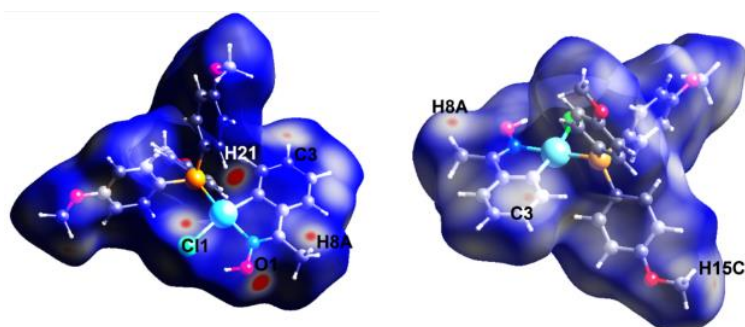


Figura 97. Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para o composto GAFOX4, onde as regiões de superfície com fortes interações intermoleculares são destacadas em vermelho.

Fonte: Autor.

4.5.1.4 Estrutura do cristal GAFOX5

A estrutura cristalina [PdCl(C^2,N -afox)(dpt)] (**GAFOX5**) refere-se a um grupo espacial monoclinico $P 2_1/n$ ($n^\circ 14$). As moléculas estão conectadas por ligações de hidrogênio O1—H1 \cdots C18 em cadeias com direção [001], Figura 98. Além disso, um polímero não covalente 2-D é formado pelas interações C5—H5 \cdots C13 e C20—H20 \cdots C13 ao longo do eixo cristalográfico b , exibindo empacotamento espinha de peixe, com ligações em ponte do átomo C aromático, Figura 99. O cálculo da

superfície de Hirshfeld d_{norm} indica que os átomos H1, H5, H20, C13 e C18 participam efetivamente do arranjo molecular (região vermelha na superfície de Hirshfeld d_{norm})
 Figura 100.

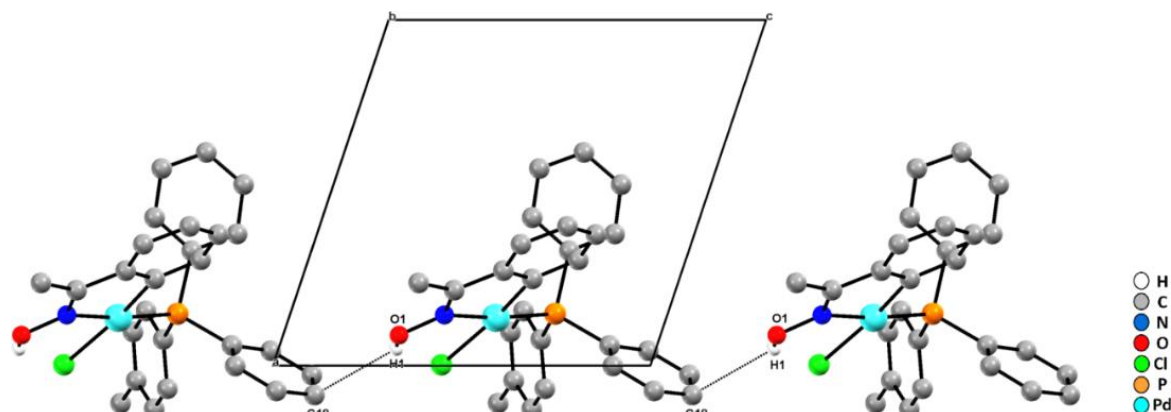


Figura 98. Vista parcial da estrutura do cristal GAFOX5, ao longo de [010], que exibe uma cadeia 1-D conectada por hidrogênios sobre o eixo cristalográfico c (código de simetria: $x, y, -1+z$). Hidrogênios que não interagem foram omitidos para melhor visualização

Fonte: Autor.

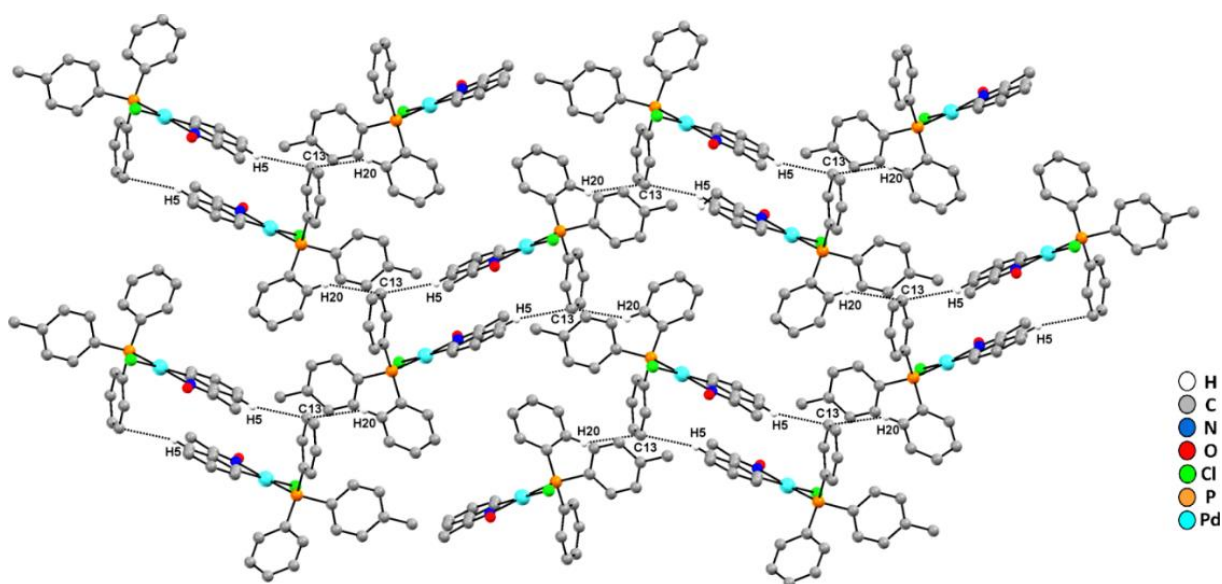


Figura 99. Parte da estrutura do cristal GAFOX5 vista ao longo de [001] exibindo um modo de empacotamento supramolecular espinha de peixe através de ligações de hidrogênio não-clássicas $C-H\cdots C$, na qual o átomo de C13 aromático atua como H-aceitador bifurcado (código de simetria: $C5-H5\cdots C13$, $C20-H20\cdots C13$ são $1-x, -y, 1-z$ e $-1/2+x, 1/2-y, -1/2+z$, respectivamente), com simplificação da imagem para melhor visualização

Fonte: Autor.

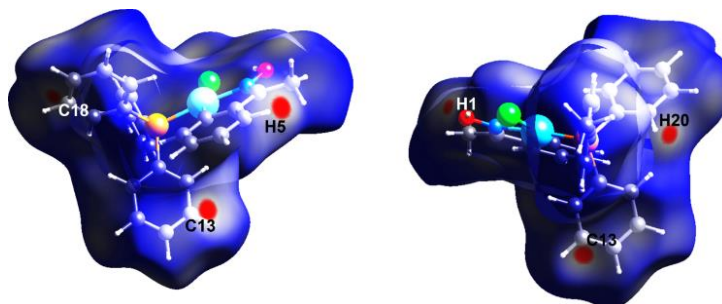


Figura 100. Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para o composto GAFOX5, onde as regiões de superfície com as interações intermoleculares mais fortes são destacadas em vermelho

Fonte: Autor.

4.5.1.3 Estrutura do cristal GAFOX6

O composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{PCy}_3)]$ (**GAFOX6**) cristaliza num grupo espacial monoclinico $P 2_1/n$ (n° 14). A porção oxima participa do reconhecimento supramolecular através do anel R_2^2 (18) por contatos $\text{C12}—\text{H12B}\cdots\text{O1}$, Figura 101. Esses dímeros são subsequentemente conectados pelo eixo cristalográfico b em um eixo helicoidal de ordem 2, por ligações de hidrogênio $\text{C3}—\text{H3}\cdots\text{Cl1}$, Figura 102. A aplicação de plano de deslizamento n presente em $P 2_1/n$ pela direção $[101]$ resulta em dímeros (código de simetria $-1/2+x, 1,5-y, 1/2+z$) cujos átomos H4, H11A estão separados 2,246 Å. Neste caso 0,154 Å menor que a soma dos raios de van der Waals de 2,40 Å. Além disso, a distância $\text{C4}\cdots\text{C11}$ equivale a 3,861(4) Å, neste caso 0,461 Å acima da soma dos raios de van der Waals, como mostrado na Figura 103. Essas características indicam a presença de uma ligação curta de H-H entre o ligante de triciclohexilfosfina volumoso e a porção da acetofenona oxima aromática. Ligações hidrogênio-hidrogênio foram relatadas na literatura (RÖSEL et al., 2017; GRABOWSKI, 2016), mas, até onde sabemos, este é o primeiro caso detectado na estrutura cristalina de um composto ortopaladado. O cálculo da superfície de Hirshfeld (d_{norm}) confirma o envolvimento de átomos de H3, H4, H11A, H12B, Cl1 e O1 no reconhecimento molecular e empacotamento do cristal, como observado na Figura 104.

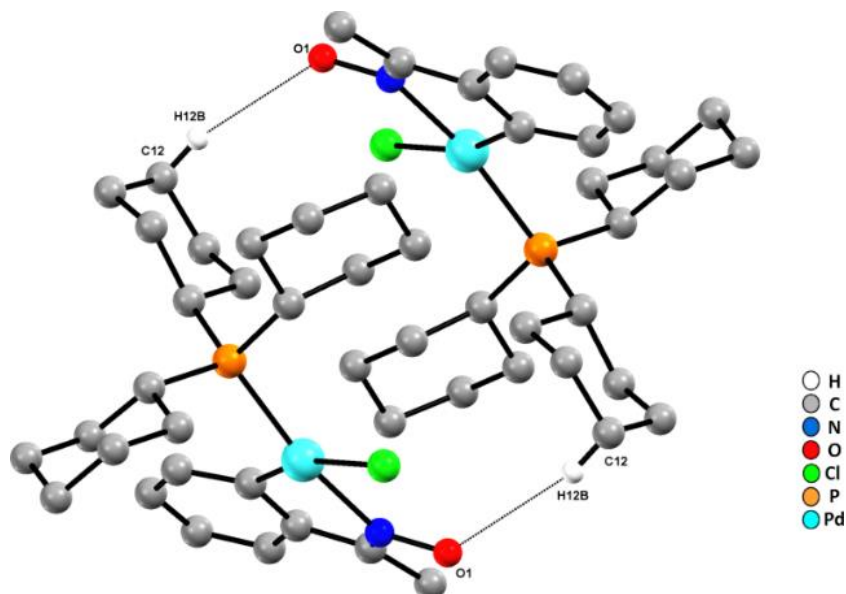


Figura 101. Conjunto gráfico supramolecular R_2^2 (**18**) através dos contatos intermoleculares C12—H12B \cdots O1 para a estrutura cristalina GAFOX6 (código de simetria: 1-x, 2-y, 1-z), com simplificação da imagem para melhor visualização

Fonte: Autor.

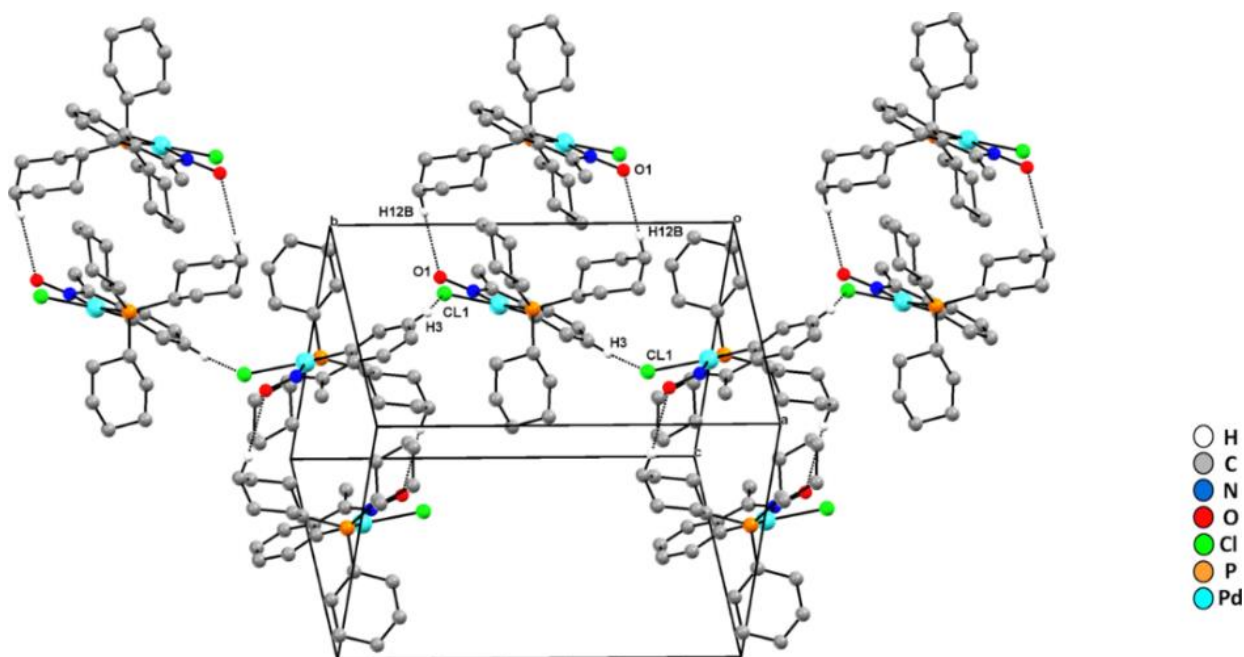


Figura 102. Dímeros ligados por hidrogênios simetricamente relacionados em eixo parafuso de ordem 2 com direção [010] pelo contato intramolecular C3—H3 \cdots Cl1 (código de simetria: 1/2-x, -1/2+y, 1/2-z), com simplificação da imagem para melhor visualização

Fonte: Autor.

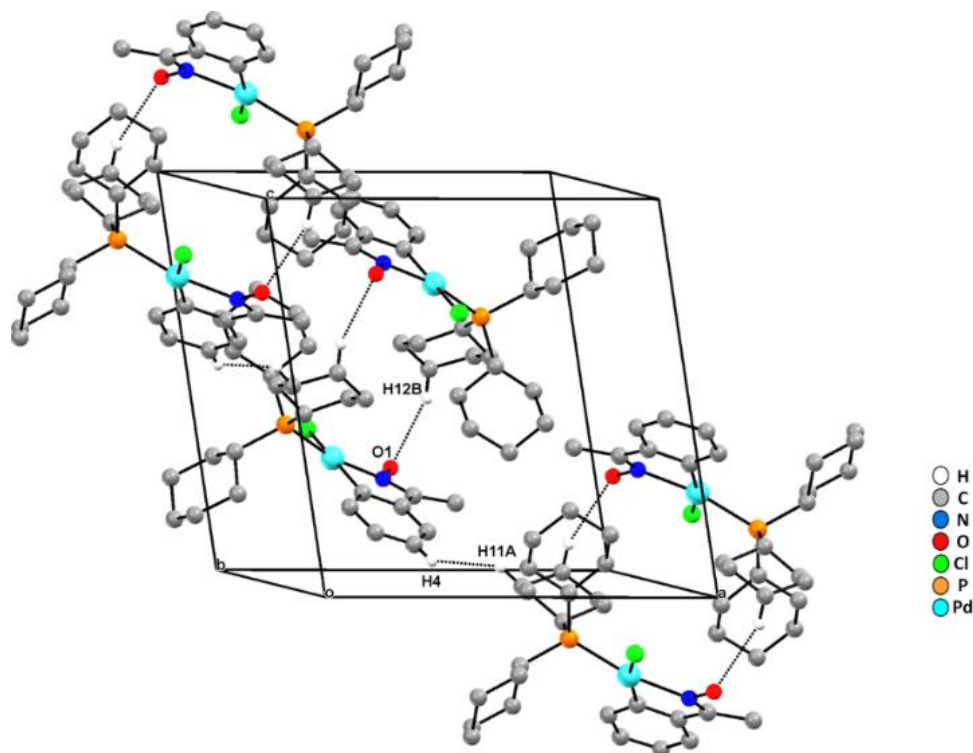


Figura 103. Seção da estrutura do cristal GAFOX6, que mostra os dímeros conectados por ligação de hidrogênio conectadas por uma ligação curta hidrogênio-hidrogênio entre os átomos H4 e H14 (código de simetria: $-1/2+x, 3/2-y, 1/2+z$), com simplificação da imagem para melhor visualização

Fonte: Autor.

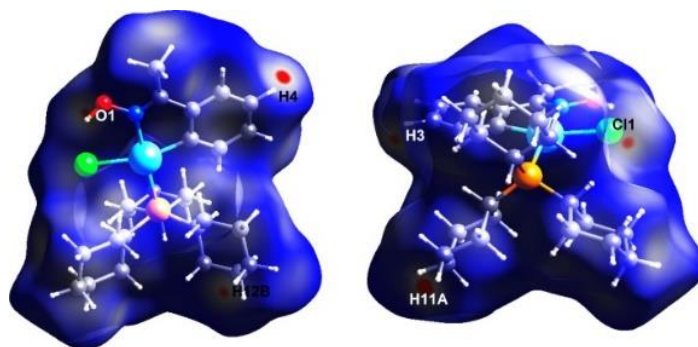


Figura 104. Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para o composto GAFOX6, onde as regiões de superfície com as interações intermoleculares mais fortes são destacadas em vermelho

Fonte: Autor.

4.5.1.6 Estrutura do cristal CBZOX1

O composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{PPh}_3)]$ (**CBZOX1**) cristaliza em um grupo espacial triclinico $P\bar{1}$ (n° 2). No interior do cristal, as moléculas são conectadas por

ligações de hidrogênio C20—H225...O2 em dímeros de padrão R_2^2 (14). Adicionalmente, os dímeros se interconectam por ligações de hidrogênio bifucadas para o H17 (C222...H17 e C221...H17) ao longo do eixo cristalográfico *a*. O modo de empacotamento observado foi o espinha de peixe, Figura 105. A d_{norm} mostra que os átomos O2 e H225 de uma estrutura e os átomos H17, C114, C115, C116, C117, C118 e C119 da outra são importantes para o reconhecimento molecular, Figura 106.

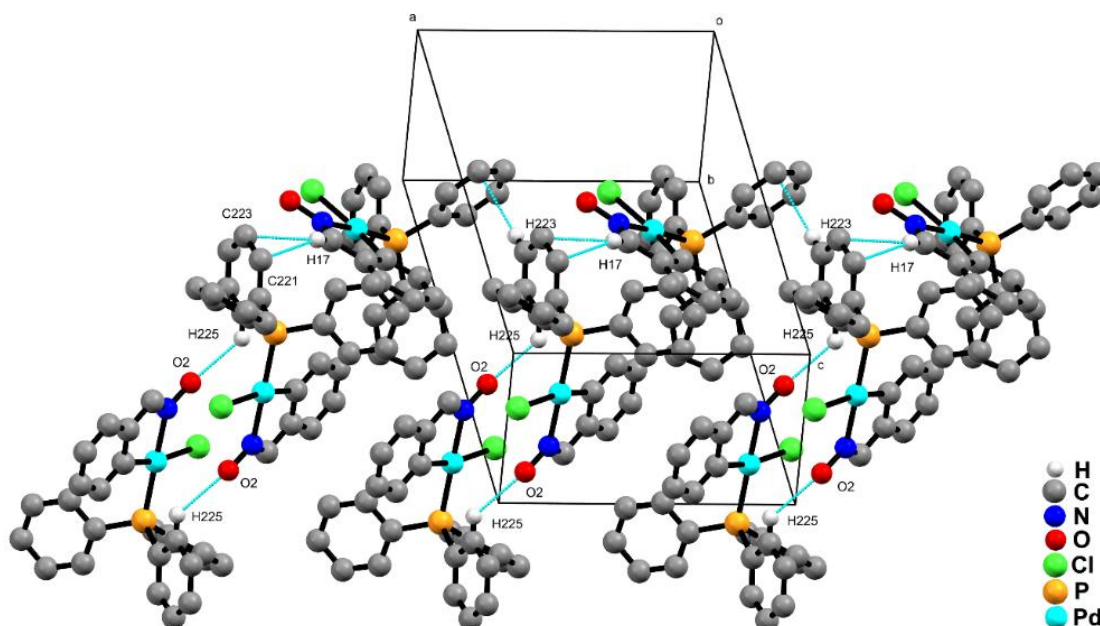


Figura 105. Seção da estrutura do cristal CBZOX1, vista ao longo do eixo cristalográfico *a*, mostrando o modo de empacotamento espinha de peixe (código de simetria: 2-*x*, 1-*y*, 2-*z* (H225...O2); 1+*x*, *y*, *z* (H17...C222) e 1+*x*, *y*, *z* (H17...C221)), com simplificação da imagem para melhor visualização

Fonte: Autor.

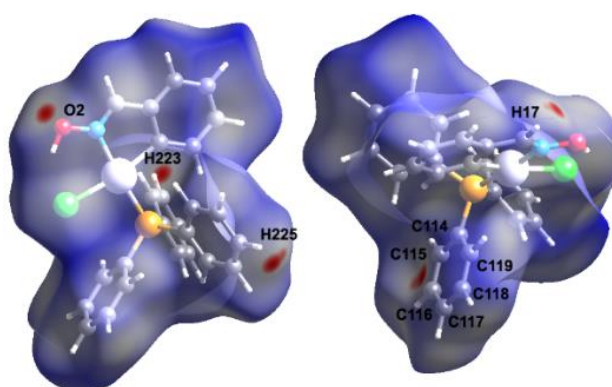


Figura 106. Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para CBZOX1, onde as regiões da superfície com interações intermoleculares mais fortes são destacadas em vermelho

Fonte: Autor.

4.5.1.9 Estrutura do cristal CBZOX2

O composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tpf})]$ (**CBZOX2**) exibe um grupo espacial monoclínico $P2_1/c$ (n° 14). No cristal, as moléculas se conectam pelos contatos intermoleculares $\text{C20-H20}\cdots\text{O1}$ formando dímeros de inversão e exibe *syntron* supramolecular R_2^2 (14), como mostrado na Figura 107. Um polímero bidimensional é formado por contatos intermoleculares $\text{C4-H4}\cdots\text{Cl1}$ e $\text{C9-H9}\cdots\text{Cl1}$ conectados de maneira bifurcada pela direção $[010]$ e $[100]$. As moléculas estão correlacionadas através de um eixo parafuso de ordem 2, com modo de empacotamento cristalino espinha de peixe, Figura 108. A Figura 109 mostra a superfície d_{norm} gráfica, onde os átomos O1, H20, Cl1, H4 e H9 são importantes para o reconhecimento molecular.

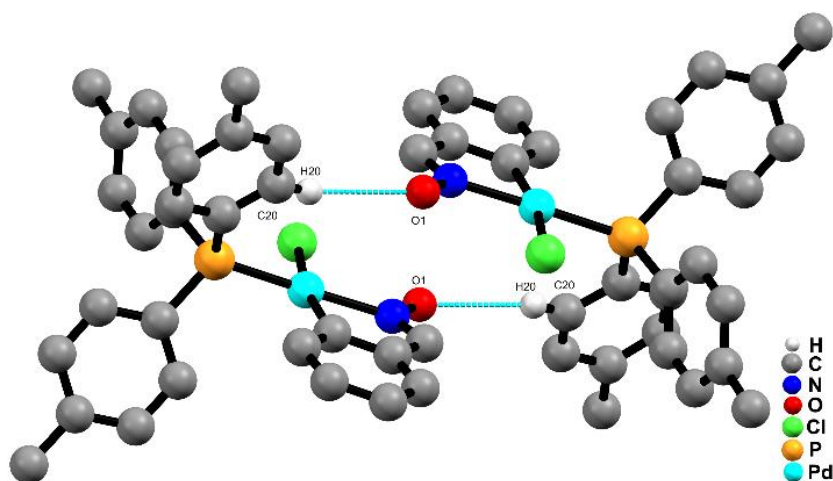


Figura 107. Dímero de inversão com conectores intermoleculares $\text{C20-H20}\cdots\text{O1}$ e *syntron* R_2^2 (14) (código de simetria: 2-x, 2-y, 2-z)

Fonte: Autor.

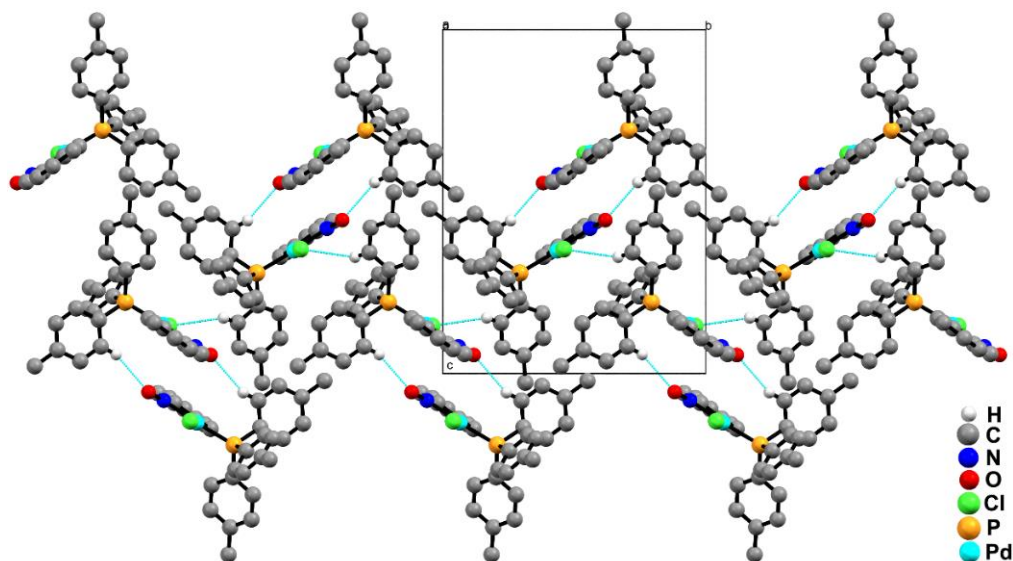


Figura 108. Secção da estrutura do cristal CBZOX2. Vista ao longo do eixo cristalográfico *b*, exibindo modo de empacotamento espinha de peixe onde o átomo de Cl atua de maneira bifurcada C4-H4...Cl1 e C9-H9...Cl1 (código de simetria: $-1+x, y, z$ e $2-x, -1/2+y, 1,5-z$, respectivamente), com simplificação da imagem para melhor visualização

Fonte: Autor.

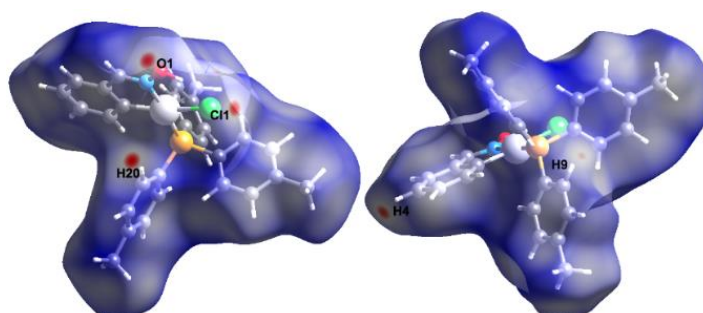


Figura 109. Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para CBZOX2, onde as regiões da superfície com interações intermoleculares mais fortes são destacadas em vermelho

Fonte: Autor.

4.5.1.7 Estrutura do cristal CBZOX3

O composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(C^2,N\text{-afox})(\text{tfpp})]$ (**CBZOX3**) exibe um grupo espacial monoclinico $P2_1/n$ ($n^\circ 4$). Os contatos intermoleculares no interior do cristal, C21-H21...O1, resultam em dímeros de inversão $R_2^2(14)$ (Figura 110). Além disso, o contato intermolecular C13-H13...Cl1 conecta as moléculas em um eixo helicoidal de ordem 2, na direção [010] e adota o modo de empacotamento cristalino espinha de

peixe, como mostrado na Figura 111. A d_{norm} , Figura 112 mostra que os átomos O1, Cl1, C21 e H13 são de grande importância para o reconhecimento molecular.

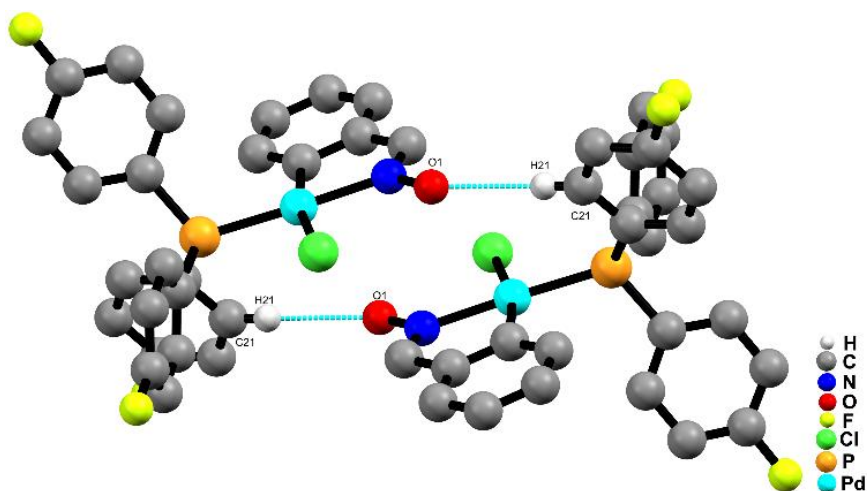


Figura 110. Dímeros de inversão com contatos intermoleculares C21-H21...O1, que exibe syntron supramolecular R_2^2 (14) (código de simetria: 2-x, 1-y, -z)

Fonte: Autor.

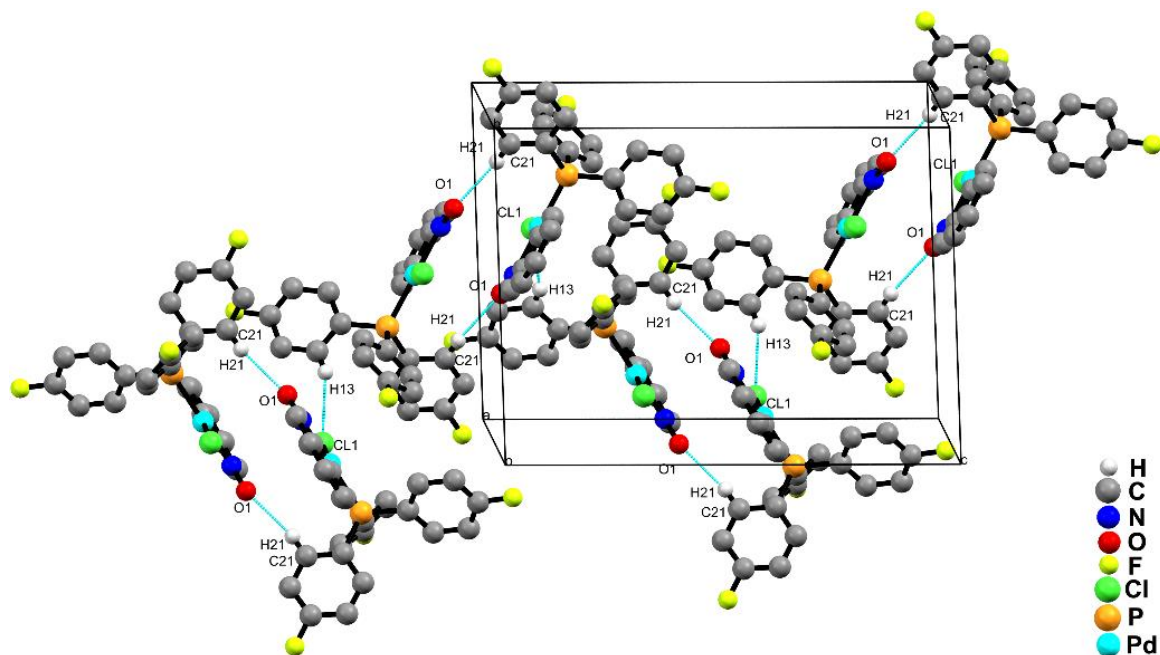


Figura 111. Secção da estrutura do cristal CBZOX3, vista ao longo de [100]. Modo de empacotamento espinha de peixe, com simplificação da imagem para melhor visualização

Fonte: Autor.

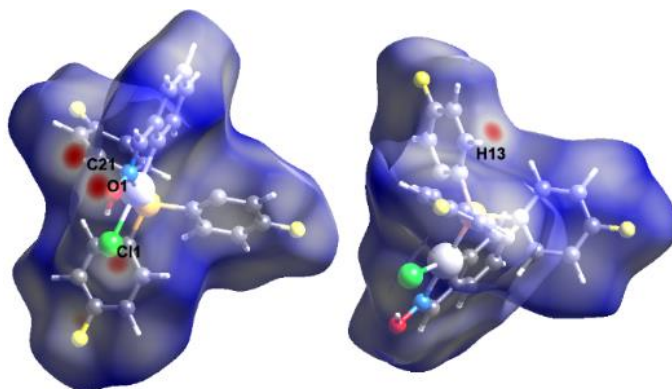


Figura 112. Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para CBZOX3, onde as regiões da superfície com interações intermoleculares mais fortes são destacadas em vermelho

Fonte: Autor.

4.5.1.8 Estrutura do cristal CBZOX6

A estrutura cristalina de $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{PCy}_3)]$ (**CBZOX6**) exibe um grupo espacial monoclinico $P 2_1/c$ ($n^\circ 14$). No cristal, as moléculas se conectam através de uma cadeia de ligações de hidrogênio pelos átomos C16-H16...Cl1 ao longo do eixo cristalográfico c , Figura 113. A d_{norm} calculada confirma que os átomos H16 e Cl1 são importantes para o reconhecimento molecular, como mostrado na Figura 114.

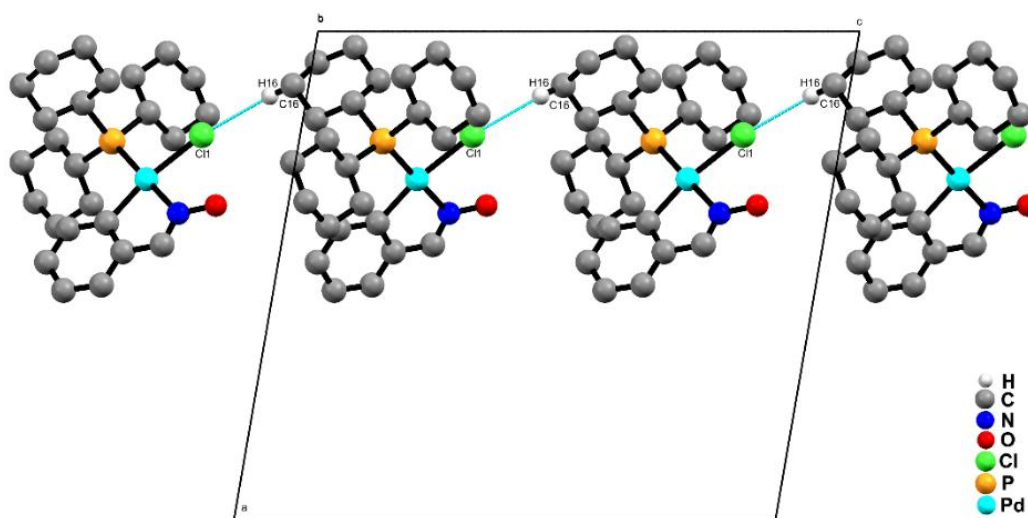


Figura 113. Vista parcial da estrutura cristalina CBZOX6 pela direção [001], que exibe a cadeia de ligação ao longo do eixo cristalográfico b (código de simetria: $x, 2,5-y, -1/2+x$), com simplificação da imagem para melhor visualização

Fonte: Autor.

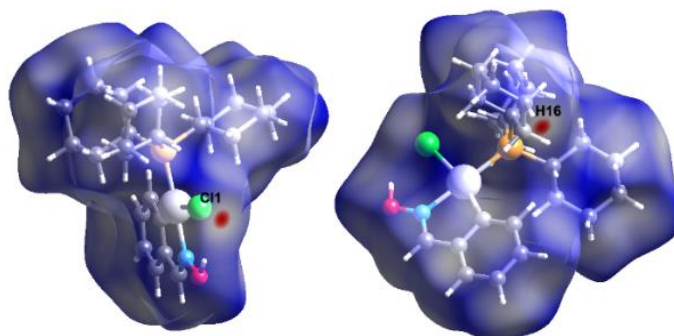


Figura 114. Representação da superfície de Hirshfeld d_{norm} para CBZOX6, onde as regiões da superfície com interações intermoleculares mais fortes são destacadas em vermelho

Fonte: Autor.

4.5.2 Características do empacotamento do cristal

O mapeamento da projeção bidimensional em relação aos contatos que podem existir em cada composto revela quais tipo de contato ocorrem. Esses contatos podem ser dos tipos: ligações de hidrogênio, metal-metal, π - π , entre outros, e foram analisados com base nos dados cristalográficos, e são representados em porcentagem.

Assim, gráficos de impressão digital bidimensionais sobre a superfície de Hirshfeld a partir das estruturas dos cristais **GAFOX1,3-6** e **CBZOX1-3 e 6** foram usados para destacar a natureza e as contribuições das interações intermoleculares no empacotamento dos cristais e estão apresentados no Apêndice F. Todas as estruturas moleculares cristalinas apresentam reconhecimento molecular controlado por ligações de hidrogênio não covalentes, principalmente pelos contatos H...H, H...C, H...Cl e H...O, como pode ser observado na Tabela 28 e Tabela 29.

Tabela 28. Contribuições dos contatos intermoleculares usando análise bidimensional de plotagem de impressões digitais para as estruturas GAFOX

Contatos (%)	Estrutura Cristalina				
	GAFOX1	GAFOX3	GAFOX4	GAFOX5	GAFOX6
H...C	24,1	19,8	20,9	23,1	8,4
H...Cl	8,0	6,6	7,0	8,5	6,1
H...H	58,3	37,4	54,9	60,1	78,5
H...F	-	21,8	-	-	-
H...N	1,6	-	-	1,4	2,3
H...O	2,6	2,6	12,0	2,8	3,7
H...Pd	1,2	-	-	1,0	-
C...C	1,8	-	-	1,5	-
C...Cl	-	1,6	-	-	-
C...F	-	4,0	-	-	-
C...O	1,7	-	1,4	1,0	-
F...F	-	1,2	-	-	-

GAFOX1 = [PdCl(C²,N-afox)(PPh₃)]; GAFOX3 = [PdCl(C²,N-afox)(tfpp)]; GAFOX4 = [PdCl(C²,N-afox)(tmf)]; GAFOX5 = [PdCl(C²,N-afox)(dpt)]; GAFOX6 = [PdCl(C²,N-afox)(PCy₃)]

Fonte: Autor.

Tabela 29. Contribuições dos contatos intermoleculares usando análise bidimensional de plotagem de impressões digitais para as estruturas CBZOX

Contatos (%)	Estrutura Cristalina				
	CBZOX1	CBZOX2	CBZOX3	CBZOX6	
H...C	30,8	23,5	20,7	21,9	11,9
H...Cl	8,0	10,1	7,6	7,2	5,1
H...H	51,5	55,3	63,7	30,8	74
H...F	-	-	-	21,7	-
H...N	2,5	1,5	-	-	2,4
H...O	4,7	4,5	3,8	4,5	5,6
H...Pd	1,2	-	-	-	-
C...C	-	2,6	-	-	-
C...Cl	-	-	-	1,4	-
C...F	-	-	-	5,9	-
C...O	1,0	-	-	-	-
F...F	-	-	-	1,4	-
C...Pd	-	-	-	1,1	-
C...N	-	-	1,2	-	-

CBZOX1 = [PdCl(C²,N-bzox)(PPh₃)]; CBZOX2 = [PdCl(C²,N-bzox)(tpf)];
CBZOX3 = [PdCl(C²,N-bzox)(tfpp)]; CBZOX6 = [PdCl(C²,N-bzox)(PCy₃)]

Fonte: Autor.

Na Figura 115 está apresentada a superfície d_{norm} e o gráfico de impressão digital para as estruturas **GAFOX3**, **GAFOX4** e **GAFOX6**. Na superfície de Hirshfeld as regiões vermelhas indicam os contatos curtos, responsáveis pelas ligações de hidrogênio fortes, e as regiões em azul indicam os contatos longos, responsáveis pelas interações mais fracas do tipo C-H... π e H...F. Através do gráfico de impressão digital, pode-se observar todos os contatos presentes na superfície de uma forma qualitativa e também quantitativa em relação às interações. Por exemplo, os contatos fracos H...H aparecem como pontos dispersos e exibem as principais contribuições no empacotamento dos cristais em todos os casos. Em **GAFOX6**, os contatos H...H contribuíram 78,5% (para **CBZOX6** contribuem 74%) da área total da superfície. Essa contribuição significativa é atribuída a ligações curtas de hidrogênio-hidrogênio e contatos fracos de London H...H. As estruturas **GAFOX3**, **GAFOX4** e **GAFOX6** apresentam modos do anel exibidos pelo contato H...O associado a ligação de hidrogênio C-H...O da porção oxima que compreendem a 2,6; 12 e 3,7 % da área total da superfície (4,5 e 5,6% para **CBZOX1** e **CBZOX3**). Estes aparecem como picos agudos no canto superior esquerdo ($d_e > d_i$, H...O) e no canto inferior direito ($d_e < d_i$, O...H) do gráfico de impressão digital 2-D.

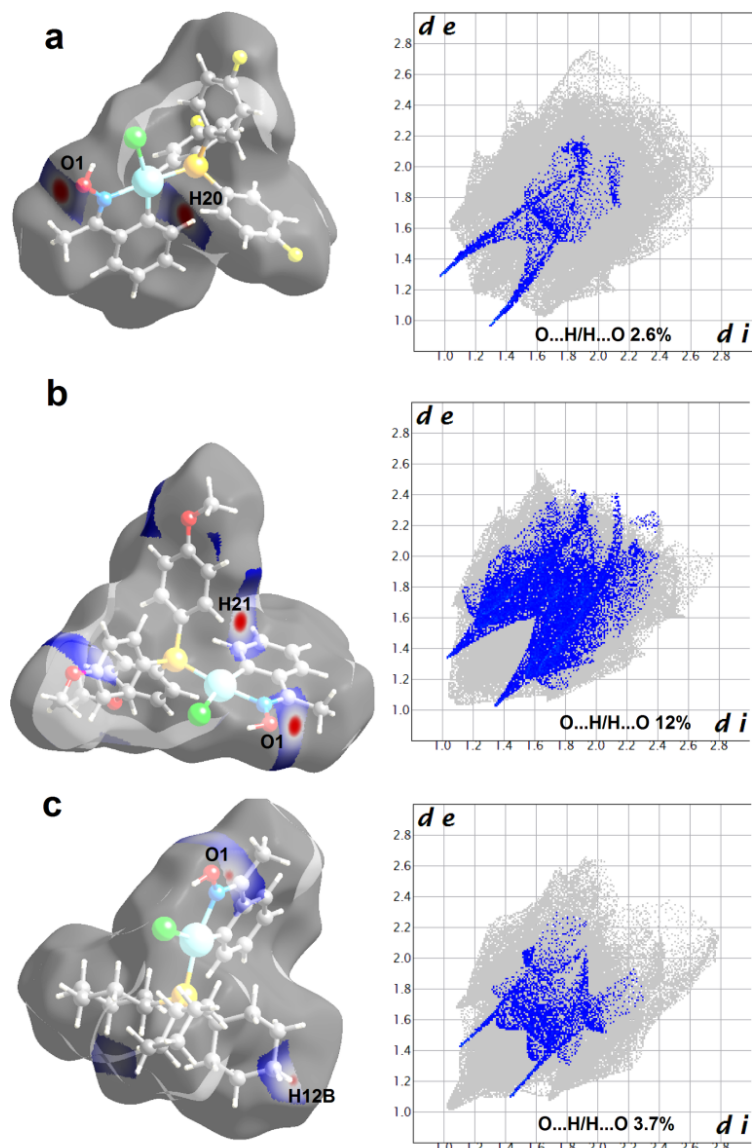


Figura 115. Representações selecionadas da superfície de Hirshfeld d_{norm} , mapeadas com propriedades d_{norm} e plotagem *fingerprints* 2-D relacionadas. As interações H...O estão mostradas em azul na superfície de Hirshfeld. As regiões destacadas em vermelho referem-se a contatos intermoleculares fortes. Finalmente, **a**, **b** e **c** são unidades assimétricas de [PdCl(C²,N-afox)(tfpp)] (GAFOX3), [PdCl(C²,N-afox)(tmf)] (GAFOX4) e [PdCl(C²,N-afox)(PCy₃)] (GAFOX6), respectivamente.

Fonte: Autor.

Adicionalmente, foi observado em **GAFOX3** e **CBZOX3**, o contato H...F com a segunda maior contribuição, compreendendo a 21,8 e 21,7%, respectivamente, da área total da superfície e apareceram como picos agudos na área superior esquerda (H...F) e inferior direita (F...H) da região relacionada, Figura 116.

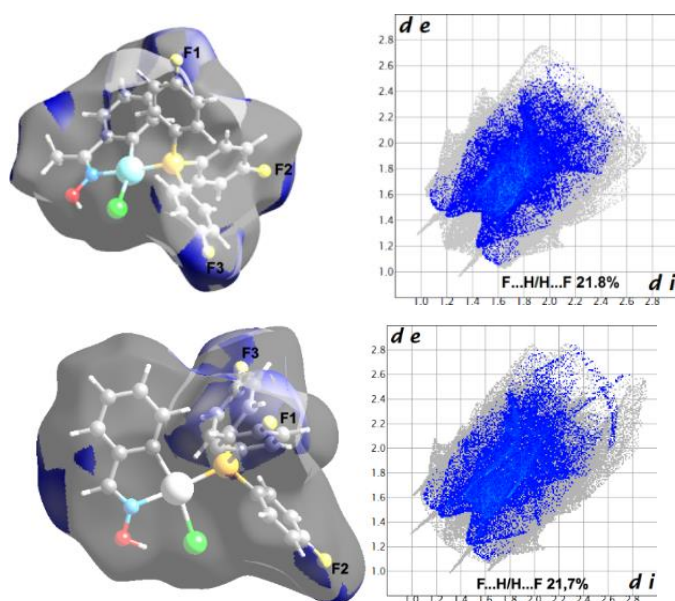


Figura 116. Regiões selecionadas da superfície de Hirshfeld mapeadas com propriedade d_{norm} e plotagem *fingerprint* 2-D relacionada. Interações H...F estão mostradas em azul na superfície de Hirshfeld.

Fonte: Autor.

Além disso, os contatos H...C mostram uma importante contribuição para as arquiteturas supramoleculares dos compostos, de 8,4 a 24,1% para complexos GAFOXs e de 11,9 a 30,8% para os complexos CBZOXs, da área de superfície total em gráficos de impressões digitais 2-D. O centro metálico de paládio, deficiente em elétrons induz a densidade eletrônica do anel a si mesmo, tornando os átomos de carbono e hidrogênio em torno dele mais susceptíveis a formar ligações intermoleculares de hidrogênio não-clássicas. Estes resultados de empacotamento cristalino estão de acordo com outras estruturas de cristais moleculares relatadas em nosso grupo (MOURA et al., 2017; MORO et al., 2015).

4.6 Avaliação da Atividade Citotóxica

O tratamento do câncer é um grande desafio, em função da similaridade apresentada pelas células tumorais e pelas células saudáveis (SINHA et al., 2006). Além disso, outro fator limitante é a resistência aos medicamentos apresentada pelas

células tumorais. Elas são capazes, por exemplo, de modificar seus mecanismos de efluxo e reparo tornando-se, assim, resistentes (GOTTESMAN, 2002).

As pesquisas vêm buscando superar essas barreiras apresentadas no tratamento desta doença através do desenvolvimento de novos fármacos e de sistemas carreadores de fármacos. Apesar dos grandes avanços nessa área, muitos estudos ainda devem ser feitos objetivando encontrar sistemas mais adequados para garantir maiores índices de cura e maior qualidade de vida aos pacientes. Além disso, as características específicas de cada célula tornam cada tipo de tumor único, sendo impossível encontrar um tratamento que seja adequado para todas as neoplasias (FLOREA; BÜSSELBERG, 2011).

4.6.1 Ensaios citotóxicos frente a MCF-7, LM3, A549 e MRC-5

Os ensaios biológicos foram conduzidos com o intuito de verificar a potencial atividade citotóxica dos complexos sintetizados frente a células não tumorais e tumorais. A citotoxicidade dos compostos **CBZOX1,3** e **6** foi avaliada frente às linhagens MCF-7 e LM3 de adenocarcinoma mamário humano e murino, respectivamente, com a colaboração da Profa. Dra. Iracilda Z. Carlos do Departamento de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (UNESP). Todos os compostos sintetizados CBZOXs e GAFOXs tiveram suas atividades citotóxicas avaliadas frente à célula não tumoral MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano) e frente a A549 (linhagem de adenocarcinoma epitelial de pulmão humano - ATCC, CCL-185), no Departamento de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, pela pós-doutoranda Isabel Cristiane da Silva sob supervisão do Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan. Os índices de citotoxicidade (IC_{50}) para os complexos encontram-se na Tabela 30, utilizando a cisplatina como fármaco de referência (LOPES et al., 2016).

Tabela 30. Valores de IC₅₀ (μM) (μg mL⁻¹) para as linhagens celulares LM3 (adenocarcinoma mamário humano), MCF-3 (adenocarcinoma mamário murino), MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano) e A549 (adenocarcinoma epitelial de pulmão humano) tratadas com os complexos

Composto [#]	Linhagem celular			
	LM3	MCF-7	MRC-5	A549
[PdCl(C ² ,N-afox)(PPh ₃)]	*	*	11,67 ± 3,446	19,96 ± 6,522
[PdCl(C ² ,N-afox)(tpf)]	*	*	nd	nd
[PdCl(C ² ,N-afox)(tfpp)]	*	*	14,27 ± 5,37	33,50 ± 4,904
[PdCl(C ² ,N-afox)(tmf)]	*	*	13,31 ± 4,709	26,47 ± 5,182
[PdCl(C ² ,N-afox)(dpt)]	*	*	nd	nd
[PdCl(C ² ,N-afox)(PCy ₃)]	*	*	14,29 ± 6,154	29,21 ± 2,680
[PdCl(C ² ,N-bzox)(PPh ₃)]	3,42 ± 0,02	23,19 ± 4,16	28,45 ± 3,846	>100
[PdCl(C ² ,N-bzox)(tpf)]	*	*	33,84 ± 5,822	>100
[PdCl(C ² ,N-bzox)(tfpp)]	1,88 ± 0,32	13,04 ± 1,50	11,68 ± 3,743	39,70 ± 3,136
[PdCl(C ² ,N-bzox)(tmf)]	*	*	60,60 ± 4,067	>100
[PdCl(C ² ,N-bzox)(dpt)]	*	*	>100	>100
[PdCl(C ² ,N-bzox)(PCy ₃)]	4,31 ± 0,61	20,19 ± 3,29	35,73 ± 7,31	>100
bzox ^a	>412	-	-	-
[Pd(C ² ,N-bzox)(μ-Cl)] ₂ ^a	58,9 ± 4,27	-	-	-
[PdCl(C ² ,N-bzox)(Im)] ^a	23,2 ± 1,77	-	-	-
[PdBr(C ² ,N-bzox)(Im)] ^a	19,9 ± 0,61	-	-	-
[PdI(C ² ,N-bzox)(Im)] ^a	18,2 ± 2,87	-	-	-
[PdCl(C ² ,N-bzox)(tu)] ^b	28,10 ± 2,53	-	-	-
[PdCl(C ² ,N-bzox)(dmtu)] ^b	20,51 ± 1,39	-	-	-
[PdCl(C ² ,N-bzox)(dftu)] ^b	19,87 ± 3,38	-	-	-
Cisplatina	30,3 ± 3,7	19,6 ± 4,3	46,20 ± 4,20	100,87 ± 6,92

*Aguardando os resultados

Fonte: ^aROGÉRIO, 2013; ^bLEMOS, 2012.

O valor IC₅₀ que representa a concentração da amostra necessária para inibir 50% da proliferação celular foi calculado a partir de uma curva de calibração por análise de regressão. Com relação a esses compostos, observa-se que frente à linhagem MCF-7 os complexos preparados apresentaram citotoxicidade comparável a da cisplatina, sendo que o composto [PdCl(C²,N-bzox)(tfpp)] (**CBZOX3**) mostrou-se um pouco mais citotóxico. Os dados para a linhagem LM3 indicam que os compostos foram 10-15 vezes mais citotóxicos que a cisplatina frente a essa linhagem. Além disso, quando comparamos os resultados obtidos em nosso grupo, é notável a maior

citotoxicidade com a inserção de ligantes fosfínicos nas estruturas das oximas ortopaladadas, sugerindo ser uma boa estratégia a inserção desses grupos frente a ligantes tiuréias. Tal fato pode ser justificado devido aos fatores estéricos e eletrônicos presentes nessas estruturas e maior lipofilicidade desses ligantes (MESSERE et al., 2007).

Na linhagem celular tumoral humana A594 e à célula não tumoral MRC-5, ocorreram algumas desvantagens para esses sistemas devido a baixa solubilidade dos complexos GAFOXs e CBZOXs em meio aquoso, o que dificultou a realização de mais estudos biológicos sobre os sistemas em questão. Quando comparamos os valores de IC₅₀ para essas séries de compostos, nota-se que, complexos GAFOXs apresentam valores menores comparado aos complexos análogos CBZOXs. Logo, os complexos GAFOXs são mais ativos. Comparada ao fármaco padrão utilizado, como a maioria dos IC₅₀ são próximos de 30 µM, esses complexos podem ser classificados como moderadamente ativos (SILVA et al., 2017).

Os fibroblastos de pulmão humano (MRC-5) podem ser empregados como representantes de células normais nos testes de citotoxicidade, de modo que quanto maior o valor de IC₅₀, menor será a toxicidade do composto diante de células não tumorais. Os complexos [PdCl(C²,N-afox)(PPh₃)] (**GAFOX1**) e [PdCl(C²,N-bzox)(tpff)] (**CBZOX3**) apresentaram-se os mais tóxicos (menores valores de IC₅₀), comparado ao fármaco padrão utilizado (cisplatina), sendo apenas o complexo [PdCl(C²,N-bzox)(tmf)] (**CBZOX4**) menos tóxico que a cisplatina. Quando avaliamos a citotoxicidade frente a A594, observa-se que os complexos GAFOXs foram os mais citotóxicos, onde [PdCl(C²,N-afox)(PPh₃)] (**GAFOX1**), [PdCl(C²,N-afox)(tfpp)] (**GAFOX3**), [PdCl(C²,N-afox)(tmf)] (**GAFOX4**), [PdCl(C²,N-afox)(PCy₃)] (**GAFOX6**) e [PdCl(C²,N-bzox)(tfpp)] (**CBZOX3**) foram mais ativos que a cisplatina. Dentre esses complexos o **GAFOX1** foi o mais citotóxico. Com base nos resultados obtidos, a incorporação de ligantes fosfínicos têm se mostrado uma boa estratégia para se obter compostos com ação citotóxica contra algumas linhagens tumorais testadas, entretanto, não foi possível estabelecer um padrão para esses resultados obtidos, sendo necessário a realização de novos ensaios frente a outras linhagens tumorais.

4.6.2 Estudo preliminar da capacidade de inibição das enzimas catepsina B e catepsina L induzidas pelos ciclopaldados

Enzimas são macromoléculas responsáveis por catalisarem reações biológicas essenciais para a manutenção da vida. Elas são proteínas e sua atividade catalítica depende da integridade de suas conformações nativas. São essenciais para vida, e sua atividade desregulada pode levar ao desenvolvimento de diversas patologias. Logo, são excelentes alvos para intervenções terapêuticas, sendo de grande interesse a busca por fármacos frente às inúmeras patologias (COPELAND, 2005; NELSON; COX, 2011).

Os lisossomos são organelas que contêm um grande número de proteínas. Dentre essas proteínas estão as serino proteases (catepsinas A e G), aspartil proteases (catepsinas D e E) e cisteíno proteases (catepsinas B, C, F, H, L, O, S, V, W e X), dependendo de sua estrutura catalítica (OTTO; SCHIRMEISTER, 1997; REISER; ADAIR; REINHECKEL, 2010).

A família das cisteíno proteases humanas desempenham um papel importante tanto na degradação e reciclagem celular quanto na cascata que provoca a apoptose (CESEN et al., 2012). São responsáveis pela quebra por hidrólise de ligações peptídicas, quebra das proteínas lisossômicas e uma série de processos como digestão, coagulação, maturação de citocinas e apoptose (CESEN et al., 2012; CHAPMAN et al., 1997).

Estas cisteíno proteases são caracterizadas por dois domínios, R (direita) e L (esquerda), que se organizam em uma configuração na forma de “V” onde se encontra o sítio ativo. No sítio ativo situam-se os resíduos de cisteína (Cys25) posicionado no domínio L e histidina (His159) posicionado no domínio R, ambos carregados na forma ativa formando o par iônico. A asparagina (Asn 175) também pode ser encontrada e possui a função de manter os resíduos de cisteína e histidina em geometria favorável frente às etapas do mecanismo catalítico (TOMOO, 2010). Assim, nesta configuração pode ocorrer a formação de um par iônico, através da desprotonação do tiol, entre a cisteína e as cadeias laterais da histidina, o qual é estabilizada por ligações de hidrogênio pelo resíduo Asn 175. Por fim, o íon tiolato formado realiza um ataque nucleofílico no carbono carbonílico da ligação peptídica do substrato levando a

formação de um intermediário tetraédrico termodinamicamente estável (SHOKHEN; KHAZANOV; ALBECK, 2010). Em pH ótimo, o resíduo de cisteína encontra-se desprotonado e atua como nucleófilo para a formação de uma ligação covalente com o substrato proteico. O resíduo de histidina encontra-se protonado formando um par iônico tiol-imidazol (Figura 117) (EREZ; FAZZ; BIBI et al., 2009; TURK et al., 2012).

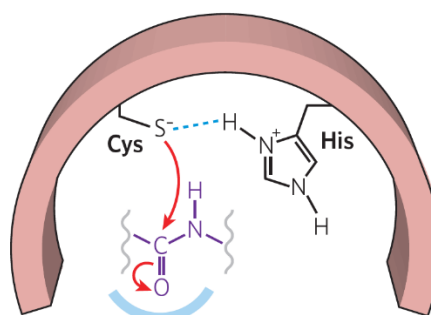


Figura 117. Representação do sítio ativo das cisteíno proteases
Fonte: EREZ; FAZ; BIBBI, 2009.

Estudos mostraram que nos processos cancerígenos as catepsinas podem ser encontradas tanto no meio intracelular quanto extracelular, onde as catepsinas B e L são as que mais contribuem para os eventos preteolíticos durante a progressão tumoral, estando diretamente envolvidas na degradação de componentes da matriz extracelular como a laminina, fibronectina e o colágeno (TURK; KOS; TURK, 2004; MOHAMED; SLOANE, 2006; AGGARWAL; SLOANE, 2014).

A catepsina L (Figura 118) é considerada a cisteíno protease lisossomal com maior atividade proteolítica nos lisossomos (OTTO; SCHIRMEISTER, 1997). Atua como endopeptidase, ou seja, cliva as ligações peptídicas do meio da sequência do substrato peptídico, e mantém o mesmo tipo de formação esperada das proteases da família da papaína: dois domínios (L e R) que interagem formando o sítio catalítico em forma de V onde se encontra o par Cys25/His163 (Figura 118).



Figura 118. Estrutura da catepsina L humana
 Fonte: Adaptada de TURK et al., 2002.

Como não existe o *loop* de oclusão na região que ocorre para catepsina B, espera-se que haja características diferentes de inibidores entre as duas para acomodá-las nesta região (FUJISHIMA et al., 1997). A catepsina L não possui função específica em algum processo fisiológico nas células, apenas a degradação da matriz protéica do lisossomo (TURK; TURK; TURK, 2001). Ela está relacionada a algumas doenças como atrofia muscular (OHNO et al., 2012), pancreatite (LYO et al., 2012), metástase (NAKASHIMA et al., 2012), entre outras.

A catepsina L pode ocorrer em metástase de doenças ósseas, como osteosarcoma, mieloma múltiplo e condrosarcoma (LETO et al., 2010), em câncer colorretal (TROY et al., 2004), pode estar presente em elevadas quantidades em carcinomas orais e também se correlaciona com alguns parâmetros clínicos tais como tamanho do tumor e estágio da doença (NAKASHIMA et al., 2012). Dentre as catepsinas é a mais instável em pH neutro, apresentando atividade máxima em pH em torno de 5,5. Consequentemente, a acidificação do ambiente tumoral causada pelo aumento da glicólise anaeróbica em células cancerosas propicia a atividade extracelular da catepsina L. Portanto, a inibição da catepsina L pode ser capaz de diminuir o avanço da metástase tumoral (LANKELMA et al., 2010).

A catepsina B (Figura 119) é a mais abundante das catepsinas e pode atuar como endo e exopeptidase, ou seja, pode clivar as ligações peptídicas do meio da sequência do substrato peptídico ou clivar o substrato a partir das extremidades. Possui uma estrutura tridimensional bilobal, com o sítio catalítico posicionado na reêntrada entre os dois lobos e encobertos por uma sequência de aminoácidos que formam uma alça

de oclusão, protegendo o sítio ativo (MORT; BUTTLE, 1997). Sua estabilidade, diferente das outras catepsinas, é dependente do pH, onde, em ambiente onde o pH é neutro prevalece a endopeptidase e em pH ácido apresenta-se como exopeptidase (ZENG et al., 2006).

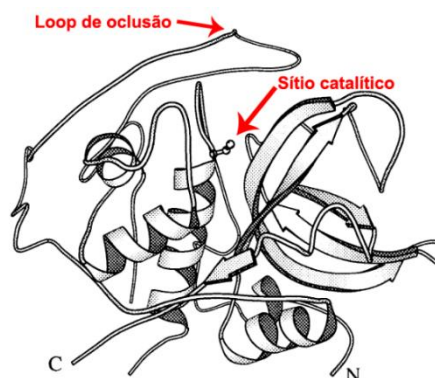


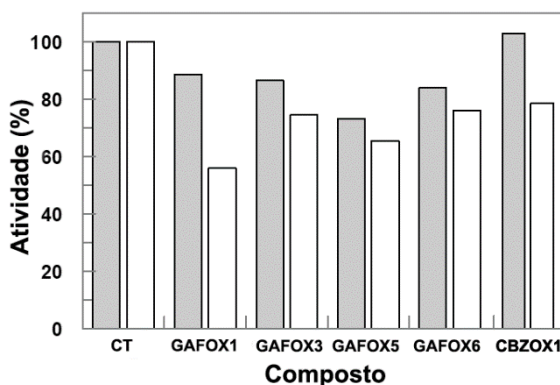
Figura 119. Estrutura da catepsina B humana. N e C representam os grupos: amino N-terminal e carboxilílico C-terminal, respectivamente

Fonte: Adaptado de FUJISHIMA et al., 1997.

Estudos mostraram a elevação da atividade da catepsina B em carcinomas de cólon, mama, próstata, pâncreas e cérebro (SLOANE et al., 1986; BERDOWSKA, 2004), entretanto, além do lisossomo, a catepsina B tem sido localizada na membrana plasmática de células tumorais (MOIN et al., 1998). A acidificação do ambiente tumoral em células cancerígenas propicia a atividade ótima da catepsina B em pH levemente ácido. Estudos sobre a progressão do câncer tem mostrado que essa enzima frequentemente aparece em grandes quantidades na maioria dos tumores malignos em estágios invasivos, quando comparada aos tecidos normais ou até mesmo tumores benignos (AGGARWAL; SLOANE, 2014). Estudos mostraram que em condições fisiológicas há um balanço entre as proteases e seus inibidores, cujo desequilíbrio promove progressão tumoral e aumento das propriedades invasivas do tumor. Assim, a catepsina B participa da degradação da matriz extracelular e promoção da angiogênese (WITHANA et al., 2012).

Neste contexto, uma compreensão cada vez maior das catepsinas e seu mecanismo de ação identificam essas enzimas como alvos terapêuticos promissores no desenvolvimento de novos fármacos antitumorais. Uma vez que o grupo tiol presente no sítio ativo é considerado um alvo interessante no *design* de novos

inibidores dessas enzimas e sabendo-se que o átomo de paládio, um ácido mole, possui grande afinidade por átomos de enxofre, base mole, espera-se que complexos de paládio interajam com esse sítio ativo da enzima. Assim, buscando uma maior compreensão dos possíveis alvos dos complexos sintetizado neste trabalho, ensaios preliminares foram realizados com o intuito de sabermos se eles são capazes de inibir a atividade das enzimas catepsina B e L e estão apresentados na Figura 120.

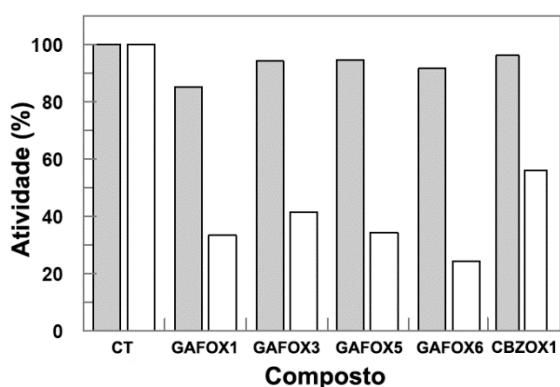


Barra cinza = 10 μM; barra branca = 100 μM; CT = Controle; GAFOX1 = [PdCl(C²,N-afox)(PPh₃)]; GAFOX3 = [PdCl(C²,N-afox)(tfpp)]; GAFOX5 = [PdCl(C²,N-afox)(dpt)]; GAFOX6 = [PdCl(C²,N-afox)(PCy₃)]; CBZOX1 = [PdCl(C²,N-bzox)(PPh₃)].

Figura 120. Porcentagem (%) de atividade enzimática da catepsina B

Fonte: Autor.

Ensaio para a catepsina L também foram realizados e estão apresentados na Figura 121.



Barra cinza = 10 μM; barra branca = 100 μM; CT = Controle; GAFOX1 = [PdCl(C²,N-afox)(PPh₃)]; GAFOX3 = [PdCl(C²,N-afox)(tfpp)]; GAFOX5 = [PdCl(C²,N-afox)(dpt)]; GAFOX6 = [PdCl(C²,N-afox)(PCy₃)]; CBZOX1 = [PdCl(C²,N-bzox)(PPh₃)].

Figura 121. Porcentagem (%) de atividade enzimática da catepsina L

Fonte: Autor.

Estes resultados preliminares mostraram que as enzimas sofrem uma perda de cerca de 20% da sua atividade quando expostas na presença de uma concentração de 10 micromolar. Quando aumenta-se a concentração passando para 100 μM , a atividade enzimática é consideravelmente reduzida. Avaliando a inibição dos complexos sobre as catepsinas B e L, pode-se observar através dos gráficos que os complexos têm uma maior seletividade frente à catepsina L.

No ensaio de inibição da catepsina B, o complexo mais ativo foi o $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{PPh}_3)]$ (**GAFOX1**), apresentando uma atividade significativamente maior, de aproximadamente 55% utilizando-se 100 μM . Já o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{PPh}_3)]$ (**CBZOX1**) apresentou uma inibição menor (80% de atividade em 100 μM). Pela similaridade estrutural, sugere-se que a presença do grupo metil favoreça a inserção do composto no sítio catalítico e conseqüentemente, aumente a probabilidade de interação entre o complexo GAFOX e a enzima alvo. Essa diferença na inibição também ocorre frente a catepsina L, onde para 10 μM ocorre 85 % de enzimas ativas, diminuindo para 35% em 100 μM do complexo GAFOX1 e para o complexo **CBZOX1** em 10 μM tem-se uma atividade de 100% diminuindo para 55% em 100 μM .

Para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tfpp})]$ (**GAFOX3**) pode-se observar apenas uma pequena diminuição na inibição da catepsina B, onde a atividade varia de 85 % para 75 %, aproximadamente, nas concentrações 10 e 100 μM , respectivamente. Já frente a catepsina L quando utiliza-se a concentração de 100 μM nota-se uma diminuição para 40 % na atividade das enzimas, sugerindo ser mais ativa na inibição da catepsina L.

O complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dpt})]$ (**GAFOX5**) apresenta 75 % de atividade em 10 μM , e 65 % em 100 μM quando avaliamos a inibição frente a catepsina B. Quando comparamos as porcentagens de atividade frente a catepsina L, essa atividade passa de 95 % (10 μM) para 35 % (100 μM), mostrando ser bem mais capaz de inibir a atividade da catepsina L.

Quando analisamos o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{PCy}_3)]$ (**GAFOX6**), pode-se observar que tanto para catepsina B quanto para a catepsina L ocorre a inibição de cerca de 90 % da atividade enzimática em 10 μM . Quando aumenta-se a concentração

do complexo (**GAFOX6**) para 100 μM , a catepsina B praticamente mantém sua atividade enquanto que para a catepsina L ocorre uma diminuição da atividade das enzimas em aproximadamente 25 %.

Esses resultados mostram que os complexos são capazes de inibir mais a catepsina L que a catepsina B numa mesma concentração, indicando um possível alvo para essa classe de compostos. Entretanto, mais ensaios deverão ser realizados para se comprovar tal hipótese. Estes resultados podem ser promissores, visto que estes complexos foram citotóxicos frente a algumas linhagens tumorais.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Novos compostos ciclopaladados contendo o ligante acetofenonaoxima (**afox**) ou benzaldeidoxima (**bzox**) foram obtidos, partindo-se do precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, N\text{-dmba})]_2$. As reações de transciclometalação forneceram os complexos diméricos $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, N\text{-bzox})]_2$ (**CBZOX**) e $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, N\text{-afox})]_2$ (**GAFOX**), a partir do qual, por reações de clivagem, foram obtidos os complexos $[\text{PdCl}(\text{C}^{\wedge}\text{N})(\text{L})]$, em que $(\text{C}^{\wedge}\text{N}) = \text{bzox}$ ou **afox** e $(\text{L}) =$ trifenilfosfina (**PPh₃**), tri(*p*-toluil)fosfina (**tpf**), tris(4-fluorfenil)fosfina (**tfpp**), tris-(4-metoxifenil)fosfina (**tmf**), difenil(*p*-toluil)fosfina (**dpt**), tricilohexilfosfina (**PCy₃**),

As análises espectroscópicas bem como as análises elementar e termogravimétrica corroboraram com as fórmulas e estruturas propostas para os complexos. O comportamento térmico dos compostos são característicos da termodecomposição de ciclopaladados, onde, para alguns monômeros além de resíduos de PdO e Pd⁰, pode-se ter obtido resíduos de fosfatos resultantes da oxidação de parte da fosfina utilizada. Os dados obtidos por espectroscopia de absorção no infravermelho e ressonância magnética nuclear sugerem que houve a ciclometalação, corroborando o fato de que as clivagens não causaram mudanças significativas na estrutura da amostra, visto que os espectros apresentaram dados muito semelhantes entre esses compostos e seus respectivos ligantes, apresentando somente alguns deslocamentos e algumas bandas características da ciclometalação, além da presença do anel *orto*-substituído. A caracterização por difração de raios X em monocristais dos compostos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, N\text{-afox})(\text{L})]$, onde $\text{L} = (\text{PPh}_3)$, (**tfpp**), (**tmf**), (**dpt**) e (**PCy₃**) e $[\text{PdCl}(\text{C}^2, N\text{-bzox})(\text{L})]$, em que $\text{L} = (\text{PPh}_3)$, (**tpf**), (**tfpp**) e (**PCy₃**) sintetizados neste trabalho, forneceram detalhes estruturais valiosos para a avaliação e identificação da estabilidade destes ciclopaladados. Os dados indicaram que os compostos são monômeros resultantes da clivagem dos respectivos dímeros com o ligante fosfínico. A geometria de coordenação ao redor do centro metálico é quadrática planar levemente distorcida evidenciada pelos ângulos de ligação obtidos dos dados cristalográficos, onde os planos de coordenação são formados pelos átomos de C e

N dos ligantes ciclometalados **afox** ou **bzox**, pelo P do ligante fosfínico *trans* a ligação Pd-N e pelo átomo de cloro, *trans* a ligação Pd-C.

Os testes de citotoxicidade frente a algumas linhagens de tumores murinos e humanos indicaram que estes compostos apresentam potencial para candidatos a fármacos. Os resultados mostraram que algumas oximas ortopaladadas contendo fosfinas tiveram um ótimo desempenho em destruir as células cancerosas, onde o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tfpp})]$ (**CBZOX3**) chegou a ser 15 vezes mais ativo do que a cisplatina frente a linhagem LM3. Esses resultados, quando comparados aos obtidos anteriormente pelo nosso grupo, utilizando oximas ortopaladadas contendo tiouréias, nos mostra que a substituição de tiouréias por fosfinas foi bastante positiva para aumentar o potencial citotóxico desse tipo de ciclopaladados, resultando em complexos com atividade citotóxica ainda mais promissora. Frente a linhagem MCF-7 os compostos sintetizados e testados apresentaram resultados comparáveis a cisplatina. Com relação a linhagem MRC-5 apenas o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tmf})]$ **CBZOX4** apresentou menor toxicidade comparado a cisplatina. Já a avaliação citotóxica frente a linhagem A594 mostrou que os compostos GAFOX foram mais ativos que os compostos CBZOX, onde o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{PPh}_3)]$ (**GAFOX1**) foi o mais ativo. A avaliação da capacidade inibitória destes complexos frente as enzimas catepsinas B e L nos forneceu dados importantes sobre um possível modo de ação, onde os complexos são mais seletivos na inibição da catepsina L quando comparados a catepsina B, numa mesma concentração. O complexo (**GAFOX6**) apresentou uma diminuição de 50% da atividade das enzimas da catepsina L na concentração de 100 μM . O complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{PPh}_3)]$ (**GAFOX1**) apresentou maior inibição das catepsinas quando comparado ao composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{PPh}_3)]$ (**CBZOX1**), onde pela similaridade estrutural, pode-se sugerir que a presença do grupo metil favoreça a inserção do composto no sítio catalítico e consequentemente, aumente a probabilidade de interação entre o complexo GAFOX e a enzima alvo.

Diante dos resultados aqui apresentados, a utilização de ligantes oximas e de fosfinas monodentadas é muito interessante no *design* de novos compostos biologicamente ativos de Pd(II) pois conferem uma atividade antiploriferativa

promissora e parecem atuar de modo diferente dos fármacos a base de metais utilizados atualmente. Pretende-se, portanto, dar continuidade aos estudos biológicos desses compostos realizando novos testes *in vitro* que permitam avaliar a citotoxicidade frente a 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, tais como topoisômerases.

REFERÊNCIAS

- AAKERÖY, C. B.; BEATTY, A. M.; LEINEN, D. S. The Oxime Functionality: A Versatile Tool for Supramolecular Assembly of Metal-Containing Hydrogen-Bonded Architectures. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, n. 29, p. 7383-7384, 1998.
- ABELLÁN-LÓPEZ, A.; CHICOTE, M. T.; BAUTISTA, D.; VICENTE, J. Cyclopalladated complexes derived from benzamidoxime. **Dalton Transactions**, v. 43, n. 2, p. 592-598, 2014.
- AGGARWAL, N.; SLOANE, B. F. Cathepsin B: multiple roles in cancer. **Proteomics Clinical Application**, v. 8, n. 5-6, p. 427-437, 2014.
- ALACID, E.; ALONSO, D. A.; BOTELLA, L.; NÁJERA, C.; PACHECO, M. C. Oxime palladacycles revisited: stone-stable complexes nonetheless very active catalysts. **The Chemical Record**, v. 6, p. 117-132, 2006.
- ALBINATI, A.; AFFOLTER, S.; PREGOSIN, P. S. Synthesis and NMR Spectroscopy of Cyclopalladated Tertiary Phosphite Complexes. X-ray Crystal Structure of Pd(η^5 -C₅H₅)(P(OPh)₂(OC₆H₄)). **Organometallics**, v. 9, n. 2, p. 379-387. 1990.
- ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J. Metal-based drugs that break the rules. **Dalton Transactions**, v. 45, p. 3201-3209, 2016.
- ALMEIDA, E. T. de. **Compostos organometálicos de paládio(II): investigação espectroscópica, comportamento térmico e aplicações biológicas**. 2003. 148 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2003.
- ALONSO, D. A.; NÁJERA, C. Oxime-derived palladacycles as source of palladium nanoparticles. **Chemical Society Reviews**. v.39, p. 2891-2902, 2010.
- ALONSO, D. A.; NÁJERA, C.; PACHECO, M. C. Oxime Palladacycles: Stable and Efficient Catalysts for Carbon–Carbon Coupling Reactions. **Organic Letters** 2000, v. 2, n. 13, p. 1823-1826, 2000.
- ALVES, F. E; SILVA, P. P.; GUERRA, W. Metais do grupo da platina: história, propriedades e aplicações. **Química, Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, v. 119, p. 27-33, 2010.
- ALY, M. M.; EL-SAID, F. A. The characterization of some square planar Ni(II) complexes of *N,N'*-ethylenebis(isonitrosoacetylacetoneimine). **Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry**, v. 43, n. 2, p. 287-292, 1981.

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

AMOROSO, D.; YAP, G.P.A. AND FOGG, D.E. The life, death, and ROMP activity of ruthenium complexes containing the basic, chelating diphosphine bis(dicyclohexyl)-1,4-phosphinobutane. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 79, n. 5- 6, p. 958-963, 2001.

ANANIAS, S. R.; MAURO, A. E.; LUCCA NETO, V. A. de. Cleavage of the dimeric cyclopalladated $[Pd(N,C2-dmba)(\mu-X)]_2$, $dmba = N,N'$ -dimethylbenzylamine; X = SCN and NCO) by diphosphines. Palladium(II) compounds with distinct structures in the solid-state and in solution. **Transition Metal Chemistry**, v. 26, p. 570-573, 2001.

ANANIS, S. R.; SANTANA, A. M.; MAURO, A. E.; LUCCA NETO, V. A. de; ALMEIDA, E. T. de. Reação de bis-inserção de 1,2-difenilacetileno na ligação Pd-C de ciclometalados. **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 53-55, 2003.

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

ATLA, S.B.; KELKAR, A. A.; PURANIK, V. G.; BENSCH, W. CHAUDHARI, R. V. NC palladacycles in the Heck arylation of ethylene: Synthesis, structure and their reactivity. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 694, n. 5, p. 683-690, 2009.

BARBOSA, C. M. V.; OLIVEIRA, C. R.; NASCIMENTO, F. D.; SMITH, M. C. M.; FAUSTO, D. M.; SOUFEN, M. A.; SENA, E.; ARAÚJO, R. C.; TERSARIOL, I. L. S.; BINCOLETTA, C.; CAIRES, A. C. F. Biphosphinic palladacycle complex mediates lysosomal-membrane permeabilization and cell death in K562 leukaemia cells. **European Journal of Pharmacology**, n. 542, p. 37-47, 2006.

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

BATISTA, A.; SANTIAGO, M. O.; DONNICI, C. L.; MOREIRA, I. S.; HEALY, P. C.; BERNERS-PRICE, S. J.; QUEIROZ, S. L. Electrochemical and spectroscopic studies on $RuCl_2(PPh_3)_2(N)_2$ and $RuCl_2(PPh_3)_2(N-N)$ complexes (N = pyridine derivatives and N-N=phenanthroline or bipyridine derivatives). X-ray structure of $RuCl_2(PPh_3)_2(phen)$. **Polyhedron**, v. 20, n.17, p. 2123-2128, 2001.

BECHARA, A.; BARBOSA, C. M. V.; PAREDES-GAMERO, E. J.; GARCIA, D. M.; SILVA, L. S.; MATSUO, A. L.; NASCIMENTO, F. D.; RODRIGUES, E. G.; CAIRES, A. C. F.; SMAILI, S. S.; BINCOLETTA, C. Palladacycle (BPC) antitumour activity against resistant and metastatic cell lines: the relationship with cytosolic calcium

mobilisation and cathepsin B activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 79, p. 24-33, 2014.

BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. Uma visão da química bioinorgânica medicinal. **Química Nova**, v. 30, n. 8, p. 2062-2067, 2007.

BERDOWSKA, I. Cysteine proteases as disease markers. **Clinica Chimica Acta**, v. 342, n. 1-2, p. 41-69, 2004.

BERTINI, I.; GRAY, H. B.; LIPPARD, S. J.; VALENTINI, J. S. **Bioinorganic Chemistry**. Mill Valley, University Science Books, 1994. 766p.

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

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

BLACKER, A. J.; CLARKE, M. L.; LOFT, M. S.; WILLIAMS, J. M. Use of Tricyclohexylphosphine To Control Regiochemistry in Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation. **Organic Letters**, v.1, n. 12, p. 1969-1971, 1999.

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.

BRANCO, F. S. C.; SILVA, B. V.; RIO, G. F.; SANTANA, M. J.; QUEIROZ, L. H. K, Jr.; PINTO, A. C.; BOECHAT, N.; LIÃO, L. M. Ressonância magnética nuclear de substâncias organofluoradas: um desafio no ensino de espectroscopia. **Química Nova**, v. 38, p. 1237-1246, 2015.

BOLOTIN, D. S.; BOKACH, N. A.; DEMAKOVA, M. Y.; KUKUSHKIN, V. Y. Metal-Involving Synthesis and Reactions of Oximes. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 21, p. 13039-13122, 2017.

BOJARSKA, J.; MANIUKIEWICZ, W. Investigation of intermolecular interactions in finasteride drug crystals in view of X-ray and Hirshfeld surface analysis. **Journal of Molecular Structure**, v. 1099, n. 5, p. 419-426, 2015.

TUŠEK-BOŽIĆ, L.; JURIBAŠIĆ, M.; TRALDI, P.; SCARCIA, V.; FURLANI, A. Synthesis, characterization and antitumor activity of palladium(II) complexes of monoethyl 8-quinolylmethylphosphonate. **Polyhedron**, v. 27, p. 1317–1328, 2008.

BUSH, R. C., ANGELICI, R. J., Phosphine basicities as determined by enthalpies of protonation. **Inorganic Chemistry**, 27, p.681-686, 1988.

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.; ALMEIDA, E. T.; MAURO, A. E.; HEMERLY, J. P.; VALENTINI, S. R. Síntese e atividade citotóxica de alguns azido- ciclopaladados estabilizados com ligantes bifosfínicos. **Química Nova**, v. 22, n. 3, p. 329-334, 1999.

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

CAIRES, A. C. F.; MAURO, A. E.; MORO, A. C.; LEGENDRE, A. O.; ANANIAS, S. R. Síntese e emprego do ciclometalado [Pd(dmba)(N₃)(PPh₃)] em processos catalíticos envolvendo a *N*-carbonilação redutiva de nitroarenos a carbamatos e na síntese de derivados da ureia, **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 750-754, 2006.

CANPOLAT, E.; YAZICI, A.; KAYA, M. Studies on mononuclear chelates derived from substituted Schiff-base ligands (Part 10): synthesis and characterization of a new 4 hydroxysalicyliden- *p* - aminoacetophenoneoxime and its complexes with Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II). **Journal of Coordination Chemistry**, v. 60, n. 4, p. 473-780, 2007.

CASTELLANI, C. B.; CARUGO, O.; TOMBA, C.; BERBENNI, V.; CINQUETTI, S. Studies on copper(II) complexes of *o*-quinone monooximes. 4. Interaction between aquobis(1,2-naphthoquinone 1-oximato)copper(II) and lanthanide(III) ions. New heteropolynuclear complexes containing Cu^{II} and Ln^{III}. **Inorganica Chimica Acta**, v. 145, n. 1, p. 157-161, 1988.

CAVALCANTI, L. P. A. N.; AGUIAR, A. P.; LIMA, J. A.; LIMA, A. L. S. Intoxicação por organofosforados: tratamento e metodologias analíticas empregadas na avaliação da reativação e inibição da acetilcolinesterase. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 3, p. 739-766, 2016.

CEDER, R. M.; GOMEZ, M.; SALES, J. Ligand-exchange reactions of *N*-donor ligands in cyclopalladated complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 361, p. 391-398, 1989.

ČESEN, M. H.; PEGAN, K. ŠPES, A.; TURK, B; Lysosomal pathways to cell death and their therapeutic applications. **Experimental Cell Research**, v. 318, n. 11, p. 1245-1251, 2012.

CHAKRAVORTY, A. Structural chemistry of transition metal complexes of oximes, **Coordination Chemistry Reviews**, v. 13, n. 1, p. 1-46, 1974.

CHAPMAN, H. A.; RIESE, R. J.; SHI, G. Emerging roles for cysteine proteases in human biology. **Annual Review of Physiology**, v. 59, n. 1, p. 63-88, 1997.

CLAVIER, H.; NOLAN, S. P. Percent buried volume for phosphine and N-heterocyclic carbene ligands: steric properties in organometallic chemistry. **Chemical Communications**, v. 46, p. 841-861, 2010.

COONEY, K.D.; CUNDARI, T.R.; HOFFMAN, N.W.; PITTARD, K.A.; TEMPLE, M.D. AND ZHAO, Y., A Priori Assessment of the Stereoelectronic Profile of Phosphines and Phosphites. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 14, p. 4318-4324, 2003.

CONSTABLE, E. C. Cyclometallated complexes incorporating a heterocyclic donor atom; the interface of coordination chemistry and organometallic chemistry. **Polyhedron**, v. 3, n. 9-10, p. 1037, 1984.

COPE, A. C.; FRIEDRICH, E. C. Electrophilic aromatic substitution reactions by platinum(II) and palladium(II) chlorides on N,N-dimethylbenzylamines. **Journal of the American Chemistry Society**, v. 90, n. 4, p. 909-913, 1968.

COPELAND, R. A. **Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery**. New Jersey, Wiley, 2005.

CUTILLAS, N.; YELLOL, G. S.; HARO, C.; VICENTE, C.; RODRÍGUEZ, V.; RUIZ, J. Anticancer cyclometalated complexes of platinum group metals and gold. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 257, p. 2784-2797, 2013.

DAS, M.; LIVINGSTONE, S. E. Cytotoxic action of some transition metal chelates of Schiff bases derived from S-methyldithiocarbamate. **British Journal of Cancer**, v. 37, p. 466-469, 1978.

DEMETGÜL, C.; SERIN, S. Synthesis and characterization of a new vic-dioxime derivative of chitosan and its transition metal complexes. **Carbohydrate Polymers**, v. 72, n. 3, p. 506-512, 2008.

DICKMU, G. C.; STAHL, L.; SMOLIAKOVA, I. P. A new enantiopure *D*-Camphor-derived palladacycle. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 756, p. 27-33, 2014.

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

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

EDWARDS, G. L.; BLACK, D. S. C.; DEACON, G. B.; WAKELIN, L. P. G. *In vitro* and *in vivo* studies of neutral cyclometallated complexes against murine leukæmias. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 83, p. 980-989, 2005.

EREZ, E.; FASS, D.; BIBI, E. How intramembrane proteases bury hydrolytic reaction in the membrane. **Nature**, v. 459, n. 7245, p. 371-378, 2009.

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

FLOREA, A-M.; BÜSSELBERG, D. Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity, Drug Resistance and Induced Side Effects. **Cancers**, v. 3, n. 1, p. 1351-1371, 2011.

FORMAN, S. E. Synthesis of oximes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 29, n. 11, p. 3323-3327, 1964.

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

FUJISHIMA, A.; IMA, Y.; NOMURA, T.; FUJISAWA, Y.; YAMAMOTO, Y. SUGAWARA, T. The crystal structure of human cathepsin L complexed with E-64. **The FEBS Lettlers**, v. 407, n. 1, p. 47-50, 1997.

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

GODOY NETTO, A. V. de. **Síntese e caracterização estrutural de compostos de coordenação de paládio(II) contendo pirazóis e pseudohaletos**. 1999. 132 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 1999.

GRABOWSKI, S.J. Analysis of Hydrogen Bonds in Crystals. **Crystals**, v. 6, n.59, p. 1-5 2016.

GUEDINI, M.; AIELLO, I.; CRISPINI, A.; GOLEMME, A.; LA DEDA, M.; PUCCI, D. Azobenzenes and heteroaromatic nitrogen cyclopalladated complexes for advanced

applications. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 250, n. 11-12, p. 1373-1390, 2006.

GUMUS, I.; SOLMAZ, U.; BINZET, G.; KESKIN, E.; ARSLAN, B.; ARSLAN, H. Hirshfeld surface analyses and crystal structures of supramolecular self-assembly thiourea derivatives directed by non-covalent interactions. **Journal of Molecular Structure**, n. 1157, p. 78-88, 2018.

HAAV, K.; SAAME, J.; KÜTT, A.; LEITO, I. Basicity of phosphanes and diphosphanes in acetonitrile. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 2167-2172, 2012.

HARTSHORN, C. M.; STEEL, P. J. Cyclometalated Compounds. XI. Single and Double Cyclometalations of Poly(pyrazolylmethyl)benzenes. **Organometallics**, v. 17, n. 16, p. 3487-3496, 1998.

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

HIRAKI, K.; ONISHI, M.; SEWAKI, K.; WUGINO, K. New palladium(II) carbene complexes containing a cyclometallated aryl group. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 51, n. 9, p. 2548-2550, 1978.

HIROSHI, O.; KYOJI, M.; KUNIO, N. Aromatic Metalation Reactions by Palladium(II) and Platinum(II) on Aromatic Aldoximes and Ketoximes. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 43, n. 11, p. 3480-3485, 1970.

HOUSECROFT, C. E.; SHARPE, A. G. **Inorganic Chemistry**, 2 ed. Harlow: Pearson, 2005.

HUHEEY, J. E.; KEITER, E. A.; KEITER, R. L. Coordination chemistry: reactions, kinetics and mechanisms. In: _____. **Inorganic chemistry: principles of structure and reactivity**. 4th ed. New York: HarperCollins College Publishers, 1993. Chap. 13, p. 537-576.

ISAB, A. A.; HUSSAIN, M. S.; AKHTAR, M. N.; WAZEER, M. I. M.; AL-ARFAJ, A. R. ^{13}C , ^{15}N and ^{31}P NMR study of the disproportionation of cyanogold(I) complexes: $[\text{R}_3\text{PAu}^{13}\text{C}^{15}\text{N}]$. **Polyhedron**, v. 18, n. 10, p. 1401-1409, 1999.

JAMES, S.L. Phosphines as building blocks in coordination-based self-assembly. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 6, p. 1744-1758, 2009.

JONES, C. J. **A química dos elementos dos blocos d e f**. Porto Alegre: Bookman, 2002.

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

KACAR, O.; ADIGUZEL, Z.; YILMAZ, V. T.; CETIN, Y.; CEVATEMRE, B.; ARDA, N.; BAYKAL, A. T.; ULUKAUA, E.; ACILAN, C. 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.

KAZANKOV, G. M.; SERGEEVA, V. S.; EFREMENKO, E. N.; ALEXANDROVA, L.; VARFOLOMEEV, S. D.; RYABOV, A. D. Highly Efficient Degradation of Thiophosphate Pesticides Catalyzed by Platinum and Palladium Aryl Oxime Metallacycles. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 39, n. 17, p. 3117-3119, 2000.

KEENEY, M. E.; OSSEO-ASARE, K.; WOODE, K. A. Transition metal hydroxyoxime complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 59, p. 141-201, 1984.

KÜHL, O., Predicting the net donating ability of phosphines – do we need sophisticated theoretical methods?. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 249, n. 5-6, p. 693-704, 2005.

KUKUSHKIN, V. Y.; POMBEIRO, A. J. L. Oxime and oximate metal complexes: unconventional synthesis and reactivity. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 181, n. 1, p. 147-175, 1999.

KUKUSHKIN, V. Y.; TUDELA, D.; POMBEIRO, A. J. L. Metal-ion assisted reactions of oximes and reactivity of oxime-containing metal complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 156, p. 333-362, 1996.

LANKELMA, J. M.; VOOREND, D. M.; BARWARI, T.; KOETSVELD, J.; SPEK, A. H. V.; DE PORTO, A. P. N. A.; ROOIJEN, G. V.; NOORDEN, C. J. F. V. Cathepsin L, target in cancer treatment?. **Life Sciences**, v. 86, n. 7-8, p. 255-233, 2010.

LEMOS, S. C. **Compostos de paládio (II): síntese, caracterização e investigação da atividade antitumoral**. 2012. 144 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2012.

LETO, G.; SEPPORTA, M. V.; CRECIMANNO, M.; FLANDINA, C.; TUMMINELLO, F. M. Cathepsin L in metastatic bone diseases: therapeutic implications. **Biological Chemistry**, v. 391, p. 655-664, 2010.

LI, H.; LI, H.; SI, J.; MAO, D.; ZHANG, Y. Crystal structure of (acetylferrocene oxime- k^2C^6,N)chloro-(2-dicyclohexylphosphanyl-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl-*kP*)-palladium(II), $PdCl[(C_7H_7NO)Fe(C_6H_5)] [P(C_6H_{11})_2(C_{14}H_{14}N)]$, **Zeitschrift für Kristallographie - New Crystal Structures**, v. 225, p. 333-335, 2010.

LOPES, E. O.; OLIVEIRA, C. G. de; SILVA, P. B. da; EISMANN, C. E.; SUÁREZ, C. A.; MENEGÁRIO, A. A.; LEITE, C. Q. F.; DEFLON, V. M.; PAVAN, F. R. Novel zinc(II) complexes [Zn(atc-Et)₂] and [Zn(atc-Ph)₂]: *in vitro* and *in vivo* antiproliferative studies. **International Journal of Molecular Science**, v. 17, n. 5, p. 781-795, 2016.

LÓPEZ, C.; BOSQUE, R.; SOLANS, X.; FONT-BARDÍA, M. Palladium(II) compounds containing σ [Pd-C_{sp2}(ferrocene)] bonds and ferrocenyloximes as bidentate {C N} – ligands X-ray crystal structure of [Pd{[(η^5 -C₅H₅)-C(CH₃)=N(OH)]Fe(η^5 -C₅H₅)}Cl(PPh₃)]. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 539, n. 1/2, p. 99-107, 1997.

LUCCA NETO, V. A. de; MAURO, A. E.; CAIRES, A. C. F.; ANANIAS, S. R.; ALMEIDA, E. T. de. Synthesis, characterization and thermal behavior of cyclopalladated compounds of the type [Pd{C₆H₄CH₂N(CH₃)₂}(μ -X)]₂ (X= Cl, NCO, SCN, CN). **Polyhedron**, v. 18, n. 3-4, p. 413-417, 1998.

LYO, V.; CATTARUZZA, F.; KIM, T. N.; WALKER, A. W.; PAULICK, M.; COX, D.; COLYD, J.; BUXBAUM, J.; OSTROFF, J.; BOGYO, M.; GRADY, E. F.; BRUNETT, N. W.; KIRKWOOD, K. S. Active cathepsins B, L, and S in murine and human pancreatitis. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 303, n. 8, p. g894-g903, 2012.

MACRAE, C.F. ; BRUNO, I.J.; CHISHOLM, J.A.; EDINGTON, P.R.; MCCABE, P.; PIDCOCK, E.; RODRIGUEZ-MONGE, L.; TAYLOR, R.; VAN DE STREEK, J.; WOOD, P.A. Mercury CSD 2.0 - new features for the visualization and investigation of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 41, n. 2, p. 466-470, 2008.

MARTINS, C.; AICHHORN, M.; BIERMANN, S. Coulomb correlations in 4d and 5d oxides from first principles –or how spin-orbit materials choose their effective orbital degeneracies. **Journal of Physics: Condensed Matter**, v. 29, n. 26, p. 1-23, 2017.

MATHEW, N.; JAGIRDAR, B.R. AND RANGANATHAN, A. Trans \rightarrow Cis Isomerization of *trans*-[(dppm)₂Ru(H)(L)][BF₄] (L = P(OR)₃) Complexes: Preparation of *cis*-[(dppm)₂Ru(η^2 -H₂)(L)][BF₄]₂. **Inorganic Chemistry**, v. 42, n. 1, p. 187-197, 2002.

MATHEW, N. JAGIRDAR, B.R.; GOPALAN, R.S. AND KULKARNI, G.U. Influence of the Cone Angles and the π -Acceptor Properties of Phosphorus- Containing Ligands in the Chemistry of Dihydrogen Complexes of Ruthenium. **Organometallics**, v. 19, n.22, p. 4506-4517, 2000.

MCKINNON, J. J.; SPACKMAN, M.; MITCHELL, A. S. Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. **Acta Crystallographica Section B**, v. 60, n. 6, p. 627-668, 2004.

MENÉNDEZ-RODRÍGUEZ, L.; TOMÁS-MENDIVIL, E.; FRANCOS, J.; NÁJERA, C.; CROCHET, P.; CADIerno, V. Palladium(II) complexes with a phosphino-oxime ligand: Synthesis, structure and applications to the catalytic rearrangement and dehydration of aldoximes. **Catalysis Science & Technology**, v. 5, n. 7, p. 3754-3761, 2015.

MERLINO, A.; OTERO, L.; GAMBINO, D.; LAURA COITIÑO, E. In search of patterns over physicochemical properties and pharmacological activities for a set of $[MCl_2(\text{thiosemicarbazone})]$ complexes ($M = \text{Pt/Pd}$): Support for multiple mechanisms of antichagasic action excluding DNA-bonding *in vivo*?. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 7, p. 2639–2651, 2011.

MESSERE, A.; FABBRI, E.; BORGATTI, M.; GAMBARI, B.; DI BLASIO, B.; PEDONE, C.; ROMANELLI, A. Antiproliferative activity of Pt(II) and Pd(II) phosphine complexes with thymine and thymidine. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 101, p. 254-260, 2007.

MISSLER, G. L.; TARR, D. A. **Inorganic chemistry**. 3rd ed. Upper Saddle River: Pearson Prentice Hall, 2004. 706 p.

MOEDRITZER, A.; MILLER, R. E. Thermal stability of phosphine and phosphine oxide complexes of cobalt(II) dihalides. **Journal of Thermal Analysis**, v.1, p. 151-157, 1969.

MOHAMED, M. M.; SOANE, B. F. Cysteine cathepsin: multifunctional enzymes in cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 6, p. 764-775, 2006.

MOIN, K.; CAO, L.; DAY, N. A.; KOBLISKI, J. E.; SLOANE, B. F. Tumor cell membrane cathepsin B. **Biological Chemistry**, v. 379, n. 8-9, p. 1093-1100, 1998.

MORAES, V. W. R.; CAIRES, A. C. F.; PAREDES-GAMERO, E. J.; RODRIGUES, T. Organopalladium compound 7b targets mitochondrial thiols and induces caspase-dependent apoptosis in human myeloid leukemia cells. **Cell Death and Disease**, v. 4, n. 6, p. e658, 2013.

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

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

MORO, A. C.; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V. de; ANANIAS, S. R.; QUILLES, M. B.; CARLOS, I. Z.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; HÖRNER, M. Antitumor and antimycobacterial activities of cyclopalladated complexes: X-ray structure of

[Pd(*C*²,*N*-dmba)(Br)(tu)] (dmba = *N,N*-dimethylbenzylamine, tu = thiourea). **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 4611-4615, 2009.

MORO, A. C.; CUNHA, G. A. da; SOUZA, R. F. F. de; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V. de; CARLOS, I. Z.; RESENDE, F. A.; VARANDA, E. A.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F. *C*²,*N*-dimethylbenzylamine cyclopalladated compounds: evaluation of cytotoxic, mutagenic and antitubercular activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, n. 7, p. 2879-2888, 2015.

MORO, A. C.; URBACZEK, A. C.; ALMEIDA, E. T. de.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; NETTO, A. V. G.; MAURO, A. E. Binuclear cyclopalladated compounds with antitubercular activity: synthesis and characterization of [Pd(*C*²,*N*-dmba)(X)]₂(μ-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.

MOSSMAN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983.

MORT, J. S.; BUTTLE, D. J. Cathepsin B. **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 29, p 715-720, 1997.

MOURA, T. R. de. Synthesis, characterization and antitumor activity of palladium(II) complexes of imidazolidine-2-thione. **Transition Metal Chemistry**, v. 42, n. 6, p. 565-574, 2017.

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

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

NAKASHIMS, T. YASUMATSU, R.; MASUDA, M.; CLAYMAN, G. L.; KOMUNE, S. Prognostic value of cathepsin L and its inhibitor headpin in oral squamous cell carcinoma. **Journal of laryngology and otology**, v. 126, n. 11, p. 1134-1137, 2012.

NAVARRO, M.; BETANCOURT, A.; HERNANDEZ, C.; MARCHAN, E. Palladium Polypyridyl Complexes: Synthesis, Characterization, DNA Interaction and Biological Activity on *Leishmania (L.) Mexicana*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, n. 7, p. 1355-1360, 2008.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 5^a ed. Porto Alegre, Artmed, 2011.

NIELSON, A. J. Cyclopalladation of 1-tetralone (3,4-dihydronaphthalen-1-one) oximes, *Journal of the Chemical Society. Dalton Transactions*, v. 1, p. 205-211, 1981.

NORMAN, N.C.; PICKETT, N.L. Phosphine complexes of the heavier p-block elements: aspects of structure and bonding. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 145, p. 27-54, 1995.

O'BRIEN, J.; WILSON, I.; ORTON, T.; POGNAN, F. Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity. *European Journal of Biochemistry*, v. 267, n. 17, p. 5421-5426, 2000.

OHNO, Y.; YAMADA, S.; GOTO, A.; IKUTA, A.; SUGIURA, T.; OHIRA, Y.; YOSHIOKA, T.; GOTO, K. Effects of heat stress on muscle mass and the expression level of heat shock proteins and lysosomal cathepsin L in soleus muscle of young and aged mice. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 369, n. 1-2, p. 45-53, 2012

OLIVEIRA, C. R.; BARBOSA, C. M. V.; NASCIMENTO, F. D.; LANETZKI, C. S.; MENEGHIN, M. B.; PEREIRA, F. E. G.; PAREDES-GAMERO, E. J.; FERREIRA, A. T.; RODRIGUES, T.; QUEIROZ, M. L. S.; CAIRES, A. C. F.; TERSARIOL, I. L. S.; BINCOLETTO, C. Pre-clinical antitumour evaluation of Biphosphinic Palladacycle Complex in human leukaemia cells. *Chemico-Biological Interactions*, n. 177, p. 181-189, 2009.

ONOUE, H.; MINAMI, K.; NAKAGAWA, K. Aromatic Metalation Reactions by Palladium(II) and Platinum(II) on Aromatic Aldoximes and Ketoximes. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, v. 43, n. 11, p. 3480-3485, 1970.

OTTO, H. H.; SCHIRMEISTER, T. Cysteine proteases and their inhibitors. *Chemical Reviews*, v. 97, n. 1, p. 133-172, 1997.

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

PEARSON, R. G. Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: fundamental principles. *Journal of Chemical Education*, v. 45, p. 581-587, 1968.

PREGOSIN, P. S. ^{31}P and ^{13}C NMR studies on metal complexes of phosphorus donors Recognizing surprises. *Coordination Chemistry Reviews*, n. 252, p. 2156–2170, 2008.

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Complexos fosfínicos e suas aplicações na medicina. *Química Nova*, v. 19, n. 6, p. 651-659, 1996.

QUIROGA, A. G.; PERÉZ, J. M.; MONTERO, E. L.; MASAQUER, J. R.; ALONSO, C.; NAVARRO-RANNINGER, C. Palladated and platinated complexes derived from phenylacetaldehyde thiosemicarbazone with cytotoxic activity in cis-DDP resistant tumor cells. Formation of DNA interstrand cross-links by these complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 70, n. 2, p. 117-123, 1998.

RAPPOPORT, Z.; LIEBMAN, J. F. **The chemistry of hydroxylamines, oximes and hydroxamic acids**. Chichester: John Wiley & Sons, 2009. 1078 p.

REISER, J.; ADAIR, B.; REINHECKEL, T. Specialized roles for cysteine cathepsins in health and diseases. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 10, p. 3421-3431, 2010.

REN, Z.; DONG, G. Direct observation of C-H cyclopalladation at tertiary positions enable by an exo-directing group. **Organometallics**, v. 35, p. 1057-1059, 2016.

ROCHA, F. V.; BARRA, C. V.; GARRIDO, S. S.; MANENTE, F. A.; CARLOS, I. Z.; ELLENA, J.; FUENTES, A. S. C.; GAUTIER, A.; MOREL, L.; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V. de. Cationic Pd(II) complexes acting as topoisomerase II inhibitors: synthesis, characterization, DNA interaction and cytotoxicity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 159, p. 165-168, 2016.

RODGERS, A. E. **Descriptive Inorganic, Coordination, and Solid-State Chemistry**. 3rd ed. Cengage Learning USA, 2011. Chap. 9, p. 95-120.

RODRIGUES, E. G.; SILVA, L. S.; FAUSTO, D. M.; HAYASHI, M. S.; DREHER, S.; SANTOS, E. L.; PESQUERO, J. B.; TRAVASSOS, L. R.; CAIRES, A. C. F. Cyclopalladated compounds as chemotherapeutic agents: antitumor activity against a murine melanoma cell line. **International Journal of Cancer**, v. 107, p. 498-504, 2003.

ROGÉRIO, A. P. **Síntese, caracterização e investigação das atividades biológicas de compostos ciclopaladados**. 2013. 102 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2013.

RÖSEL, S.; QUANZ, H.; LOGEMANN, C.; BECKER, J.; MOXXOU, E.; CAÑADILLAS-DELGADO, L.; CALDEWEYHER, E. GRIMME, S.; SCHREINER, P. R. London Dispersion Enables the Shortest Intermolecular Hydrocarbon H...H Contact. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 22, p. 7428-7431, 2017.

ROWLAND, R. S.; TAYLOR, R. Intermolecular Nonbonded Contact Distances in Organic Crystal Structures: Comparison with Distances Expected from van der Waals Radii. **Journal of Physical Chemistry**, v. 100, n. 18, p. 7384-7391, 1996.

RYABOV, A. D.; KAZANKOV, G. M.; YATSIMIRSKY, A. K.; KUZ'MINA, L. G.; BURTSEVA, O. Y.; DVORTSOVA, N. V.; POLYAKOV, V. A. Synthesis by ligand

exchange, structural characterization, and aqueous chemistry of ortho-palladated oximes. **Inorganic Chemistry**, v. 31, n. 14, p. 3083-3090, 1992.

RUIZ, J.; CUTILLAS, N.; VICENTE, C.; VILLA, M. D.; LÓPEZ, G.; LORENZO, J.; AVILÉS, F. X.; MORENO, V.; BAUTISTA, D. New palladium(II) and platinum(II) complexes with the model nucleobase 1-methylcytosine: antitumor activity and interactions with DNA. **Inorganic Chemistry**, v. 44, n. 21, p. 7365-7376, 2005.

SANTANA, A. M.; GODOY NETTO, A. V. de; ALMEIDA, E. T. de; SOUZA JR, J.; SANTOS, R. A. Crystal structure of di- μ (*N,S*)-thiocyanato-bis[(*N*-benzylideneaniline- C^2,N)palladium(II)], [Pd(C₆H₄CH=NC₆H₅)(μ -SCN)]₂. **Zeitschrift für Kristallographie - New Crystal Structures**, v. 217, p. 147-148, 2002.

SANTANA, A. M.; MAURO, A. E.; ZOREL JR, H. E.; MATTIOLI, M. P. D.; LUCCA NETO, V. A. de. Thermal and spectroscopy investigation of cyclopalladated compounds of the type [Pd(C₁₃H₁₀N)(μ -X)]₂, (X = H₃CCOO, NCO, SCN, CN). **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 67, n. 2, p. 425-431, 2002.

SELVAKUMAR, K.; VANCHEESAN, S.; VARGHESE, B. Synthesis and characterization of cyclopalladated complexes of oxime by ligand-exchange method. **Polyhedron**, v. 16, n. 13, p. 2257-2262, 1997.

SERRANO, F. A.; MATSUO, A. L.; MONTEFORTE, P. T.; BECHARA, A.; SMAILI, S. S.; SANTANA, D. P.; RODRIGUES, T.; PEREIRA, F. V.; SILVA, L. S.; MACHADO, J.; SANTOS, E. L.; PESQUERO, J. B.; MARTINS, R. M.; TRAVASSOS, L. R.; CAIRES, A. C. F.; RODRIGUES, E. G. 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. 296-312, 2011.

SETH, S. K.; MAITY, G. C.; KAR, T. Quantifying intermolecular interaction of anthrylidene methyl arjunolate: Insights from Hirshfeld surface analysis. **Journal of Molecular Structure**, v. 1021, n. 15, p. 89-94, 2012.

SETH, S. K.; MAITY, G. C.; KAR, T. Insight into supramolecular self-assembly directed by weak interactions in acetophenone derivatives: crystal structures and Hirshfeld surface analyses. **CrystEngComm**, v. 13, n. 22, p. 6728-6741, 2011.

SHAHEEN, F.; BADSHAH, A.; GIELEN, M.; CROCE, G.; FLORKE, U.; de VOS, D.; ALI, S. *In vitro* assessment of cytotoxicity, anti-inflammatory, antifungal properties and crystal structures of metallacyclic palladium(II) complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 695, n. 3, p. 315-322, 2010.

SILVA, I. C.; POLAQUINI, C. R.; REGASINI, L. O.; FERREIRA, H.; PAVAN, F. R. Evaluation of cytotoxic, apoptotic, mutagenic, and chemopreventive activities of

semi-synthetic esters of gallic acid. **Food and Chemical Toxicology**, v. 105, p. 300-307, 2017.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. **Spectrometric identification of organic compounds**. 7th ed. New York: John Wiley & Sons, 2005. 512 p.

SINGH, R. B.; GARG, B. S.; SINGH, R. P. Oximes as spectrophotometric reagents—a review. **Talanta**, v. 26, n. 6, p. 425-444, 1979.

SINHA, R.; KIM, G. J.; NIE, S.; SHIN, D. M. Nanotechnology in cancer therapeutic: bioconjugated nanoparticles for drug delivery. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 5, n. 8, p. 1909-1917, 2006.

SHELDRICK, G. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section C**, v. 71, n. 1, p. 3-8, 2015.

SHOKHEN, M.; KHAZANOV, N.; ALBECK, A. The mechanism of papain inhibition by peptidyl aldehydes. **Proteins: Structure, Function, Bioinformatics**, v. 79, n. 3, p. 975-985, 2010.

SLOANE, B. F.; ROZHIN, J.; JOHNSON, K.; TAYLOR, H.; CRISSMAN, J. D.; HONN, K. V. Cathepsin B: association with plasma membrane in metastatic tumours. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 83, n. 8, p. 2483-2487, 1986.

SOCRATES, G. **Infrared characteristic group frequencies**: tables and charts. 2nd ed. London: John Wiley & Sons, 1997. 366 p.

SOUZA, R. F. F. de. **Compostos de paládio(II) contendo acetofenona oxima ortometalada**: síntese, caracterização e avaliação da atividade citotóxica. 2017. 232 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2017.

SPACKMAN, M. A.; JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. **CrystEngComm**, v.11, n. 1, p. 19-32, 2009;

SPACKMAN, M. A.; MCKINNON, J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. **CrystEngComm**, v.4, n. 66, p. 378-392, 2002.

STEED, J.; ATWOOD, J. L. **Supramolecular Chemistry**. John Wiley & Sons, Ltd, 2009.

SUMBY, C. J.; STEEL, P. J. Cyclometalated compounds. XVII. The First Threefold Cyclopalladation of a Single Benzene Ring. **Organometallics**, v. 22, n. 12, 2003.

TABTI, S.; DJEDOUANI, A.; AGGOUN, D.; WARAD, I.; RAHMOUNI, S.; ROMDHANE, S.; FOUZI, H. New Cu (II), Co(II) and Ni(II) complexes of chalcone derivatives: Synthesis, X-ray crystal structure, electrochemical properties and DFT computational studies. **Journal of Molecular Structure**, n. 1155, p. 11-20, 2018.

TOLMAN, C.A., Electron donor-acceptor properties of phosphorus ligands. Substituent additivity. **Journal of the American Chemical Society**, v. 92, n. 10, p. 2953-2956, 1970.

TOLMAN, C. A., Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis. **Chemical Reviews**, n. 77, p.313-348, 1977.

TOMOO, K. Development of cathepsin inhibitors and structured-based design of cathepsin B-specific inhibitor. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 7, p. 696-707, 2010.

TROY, A. M.; SHEAHAN, K.; MULCAHY, H. E.; DUFFY, M. J.; HYLAND, J. M. P.; O'DONOGHUE, D. P. Expression of cathepsin B and L antigen and activity is associated with early colorectal cancer progression. **European Journal of Cancer**, v. 40, n. 10, p. 1610-1616, 2004.

TURK, B.; TURK, D.; TURK, V. Lysosomal cysteine proteases: more than scavengers. **Biochimica Biophysica Acta (BBA) – Protein and Molecular Enzymology**, v. 1477, n. 1-2, p. 98-111, 2000.

TURK, V.; KOS, J.; TURK, B. Cysteine cathepsins (proteases) – on the main stage of cancer?. **Cancer Cell**, v. 5, n. 5, p. 409-410, 2004.

TURK, V.; STOKA, V.; VASILJEVA, O.; RENKO, M.; SUN, T.; TURK, B.; TURK, D. Cysteine cathepsins: From structure, function and regulation to new frontiers. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Proteins and Proteomics**, v. 1824, n. 1, p. 68-88, 2012.

TURK, V.; TURK, B.; GUNCAR, G.; TURK, D.; KOS, J. Lysosomal cathepsins: structure, role in antigen processing and presentation, and cancer. **Advances in Enzyme Regulation**, v. 42, p. 285-303, 2002.

VALADARES, N. F.; DELLAMANO, M.; SOARES-COSTA, A.; HENRIQUE-SILVA, F.; GARRATT, R. C. Molecular determinants of improved cathepsin B inhibition by new cystatins obtained by DNA shuffling. **BMC Structural Biology**, v. 10, p. 30, 2010.

VARSHAVSKII, Y. S. Direct ^{13}C - ^{31}P coupling constant of coordinated triphenylphosphine as a characteristic of electron-withdrawing power of the metal center. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 83, n. 3, p. 567-569, 2013.

VEZZU, D. A.; LU, Q.; CHEN, Y. H.; HUO, S. Cytotoxicity of cyclometalated platinum complexes based on tridentate NCN and CNN-coordinating ligands: Remarkable coordination dependence. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 134, p. 49–56, 2014.

VICENTE, J.; ARCAS, A.; BAUTISTA, D.; JONES, P. G. 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, n. 10, p. 2127-2138, 1997.

VOGLER, A.; KUNKELY, H., Excited state properties of transition metal phosphine complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 230, n. 1-2, p. 243-251, 2002.

VUJIĆ, J.M.; CVIJOVIĆ, M.; KALUDEROVIĆ, G. N.; MILOVANOVIĆ, M.; ZMEJKOVSKI, B. B.; VOLAREVIĆ, V.; ARSENIJEVIĆ, N.; SABO, T. J.; TRIFUNOVIĆ, S. R. Palladium(II) complexes with R₂edda derived ligands. Part. IV. O,O'-dialkyl esters of (S,S)-ethylenediamine-*N,N'*-di2-(4-methyl)-pentanoic acid dihydrochloride and their palladium(II) complexes: synthesis, characterization and *in vitro* antitumoral activity against chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 3601-3606, 2010.

ZENG, G. Z.; PAN, X. L.; TAN, N. H.; XIONG, J. ZHANG, Y. M. Natural biflavones as novel inhibitors of cathepsin B and K. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 11, p. 1247-1252, 2006.

WANG, X.; LU, F.; SONG, Y.; LU, Z. Intramolecular Pauson-Khand reaction catalysed by oxime-derived palladacycles. **Tetrahedron Letters**, v. 53, p. 589-592, 2012.

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

WITHANA, N. P.; BLUM, G.; SAMENI, M.; SLANEY, C.; ANBALAGAN, A.; OLIVE, M. B.; BIDWELL, B. N.; EDGINGTON, L.; WANG, L.; MOIN, K.; SOLANE, B. F.; ANDERSON, R. L. BOGYO, M. S.; PARKER, B. S. Cathepsin B inhibition limits bone metastasis in breast cancer. **Cancer Research**, v. 72, n. 5, p. 1199-1209, 2012.

WOLFF, S.K.; GRIMWOOD, D.J.; MCKINNON, J.J.; TURNER, M.J.; JAYATILAKA, D.; SPACKMAN, M.A. **Crystal Explorer**, University of Western Australia, Australia, 2012.

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

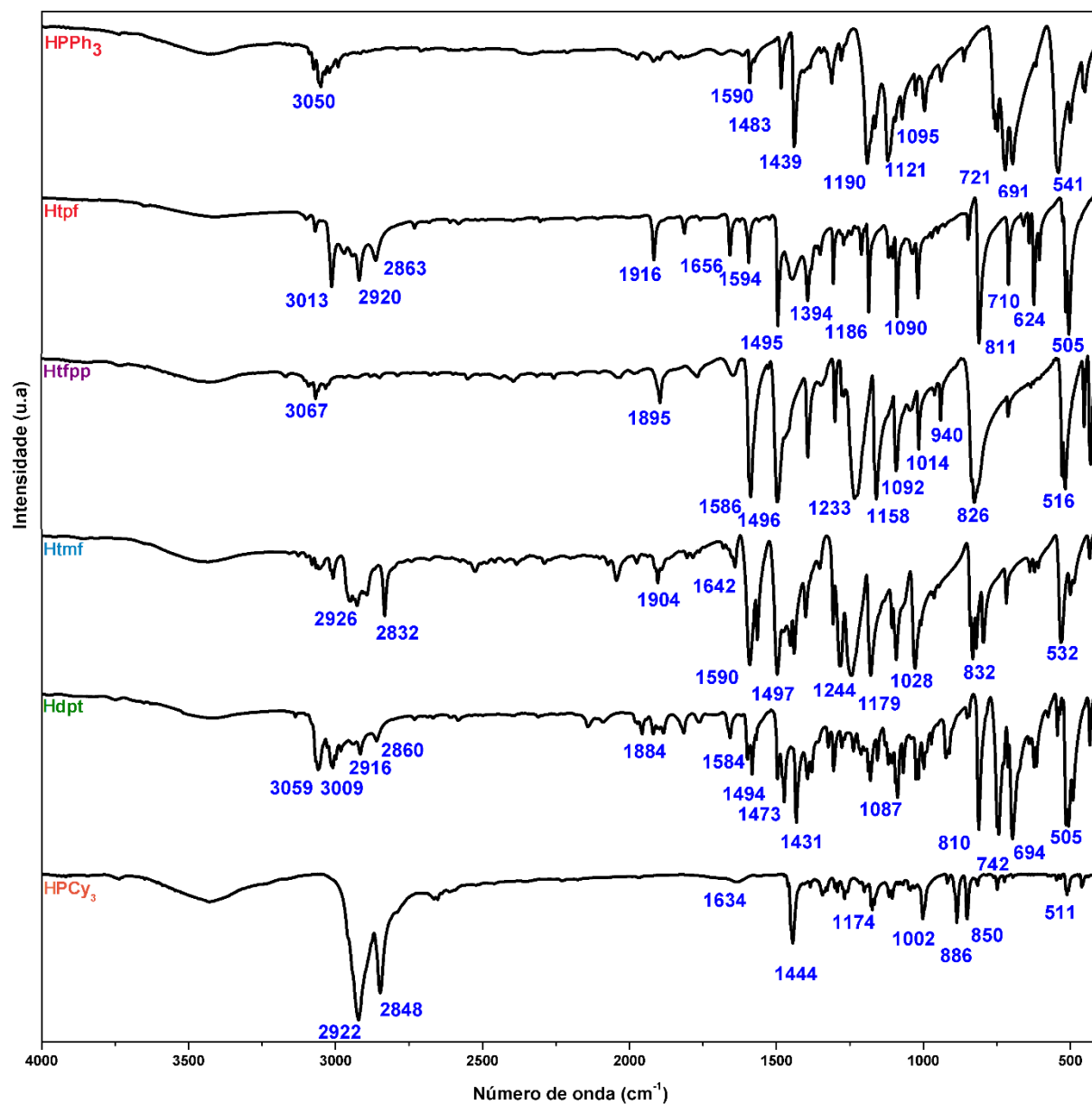
YATSIMIRSKY, A. K.; KAZANKOV, G. M.; RYABOV, A. D. Ester hydrolysis catalysed by ortho-palladated aryl oximes, *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 2*, v. 8, p. 1295-1300, 1992.

ZHANG, X.; WANG, H.; YUAN, J.; GUO, S. Palladacycles incorporating a carboxylate-functionalized phosphine ligand: syntheses, characterization and their catalytic applications toward Suzuki couplings in water. *Transition Metal Chemistry*, v. 42, p. 727-738, 2017.

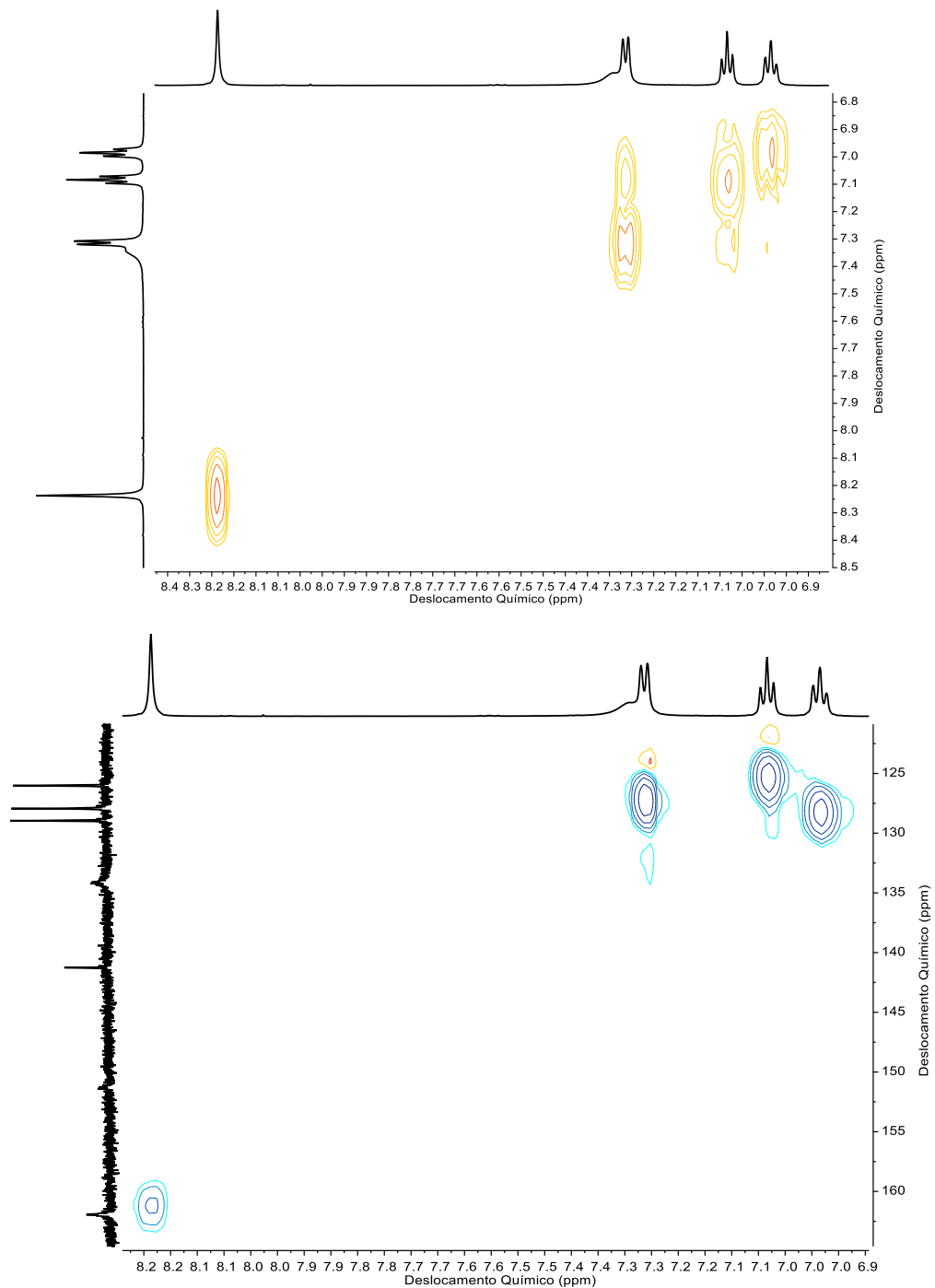
APÊNDICES

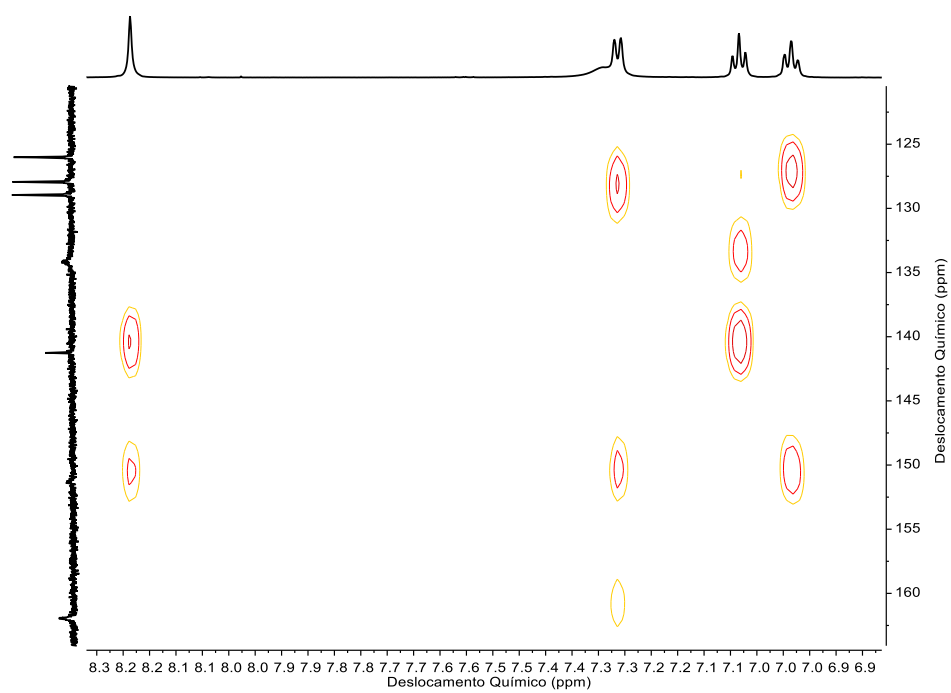
APÊNDICE A. Espectros de absorção na região do infravermelho dos ligantes livres

HPPh₃ = trifenilfosfina; **Htpf** = tri(*p*-toluil)fosfina; **Htfpp** = tris(4-fluorfenil)fosfina; **Htmf** = tris(4-metoxifenil)fosfina; **Hdpt** = difenil(*p*-toluil)fosfina; **HPCy₃** = tricilohexilfosfina.



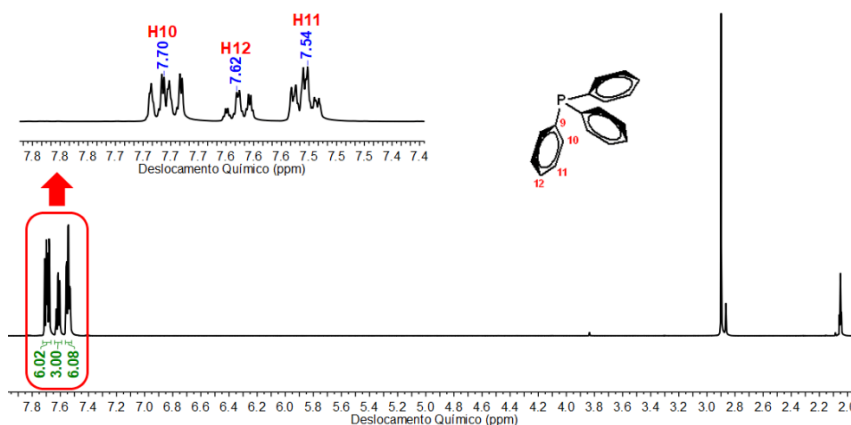
APÊNDICE B. Mapas de contorno bidimensionais do experimento COSY, HSQC e HMBC, respectivamente, para o dímero precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, N\text{-bzox})]_2$ (**CBZOX**).



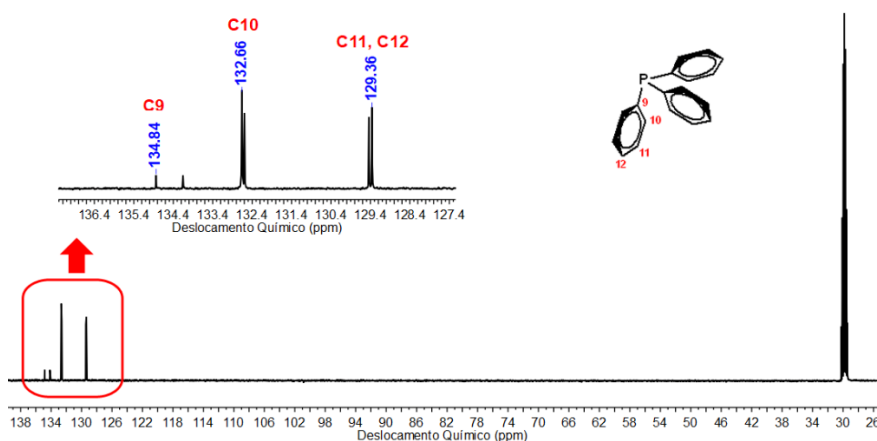


APÊNDICE C. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e expansões para os ligantes L = trifenilfosfina (**PPh₃**), tri(*p*-toluil)fosfina (**tpf**), tris(4-fluorfenil)fosfina (**tfpp**), tris-(4-metoxifenil)fosfina (**tmf**), difenil(*p*-toluil)fosfina (**dpt**), tricilohexilfosfina (**PCy₃**), respectivamente.

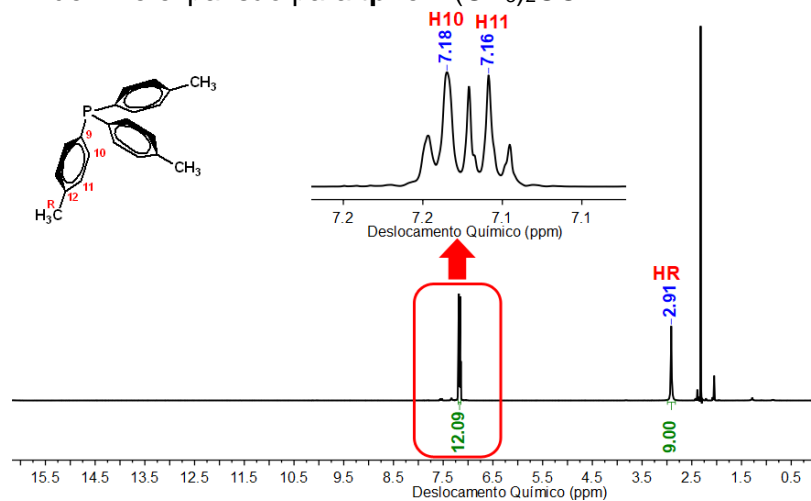
Espectro de RMN de ^1H e expansão para **PPh₃** em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

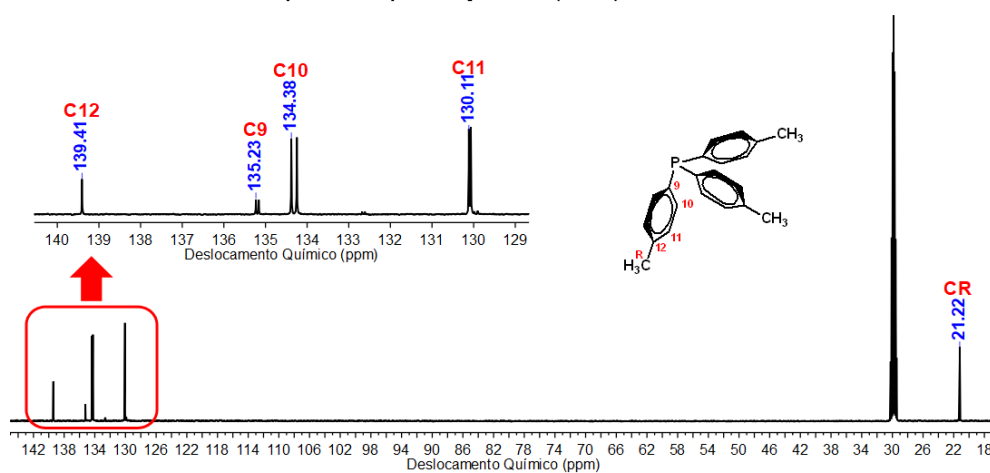
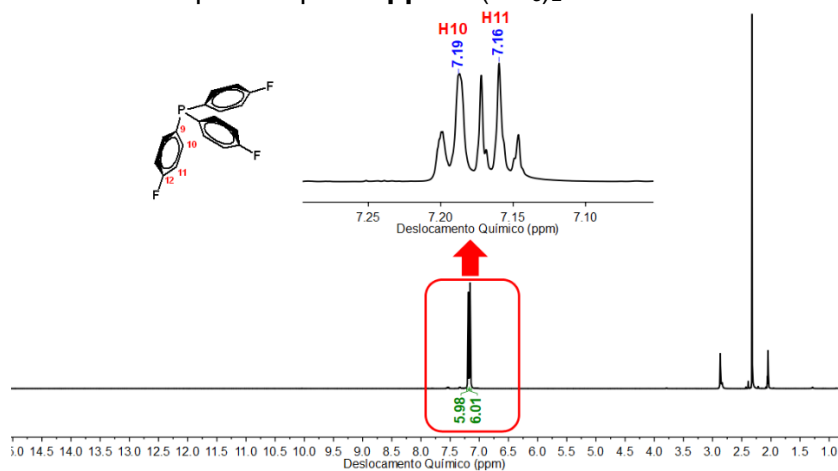
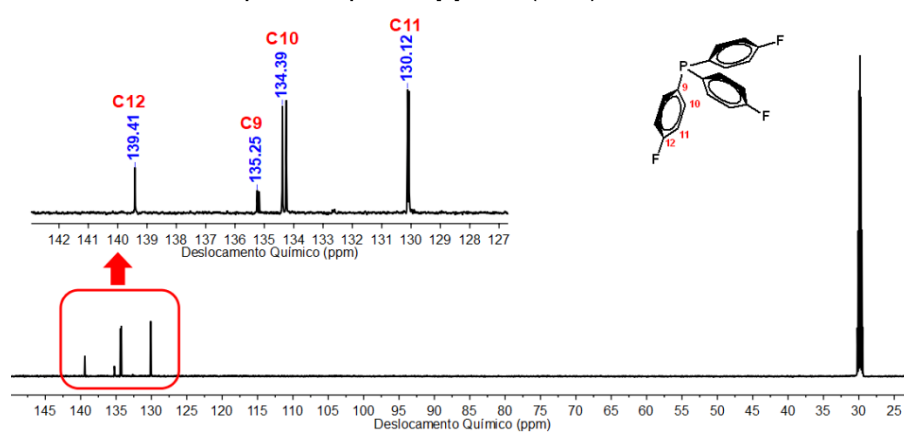


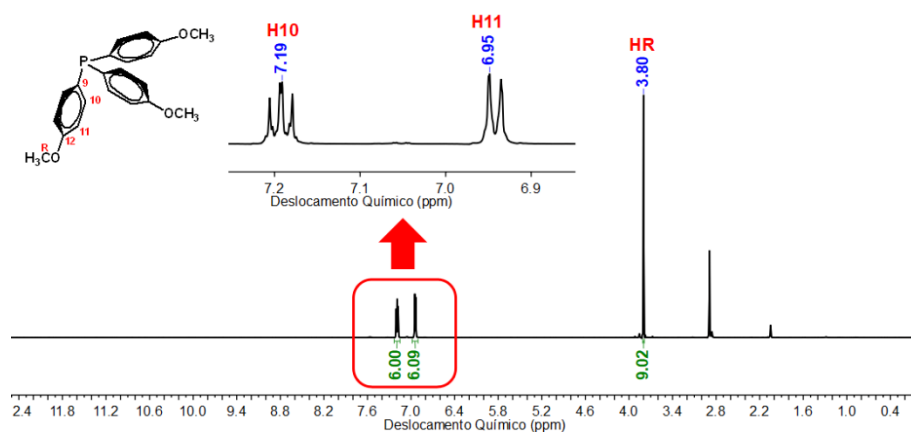
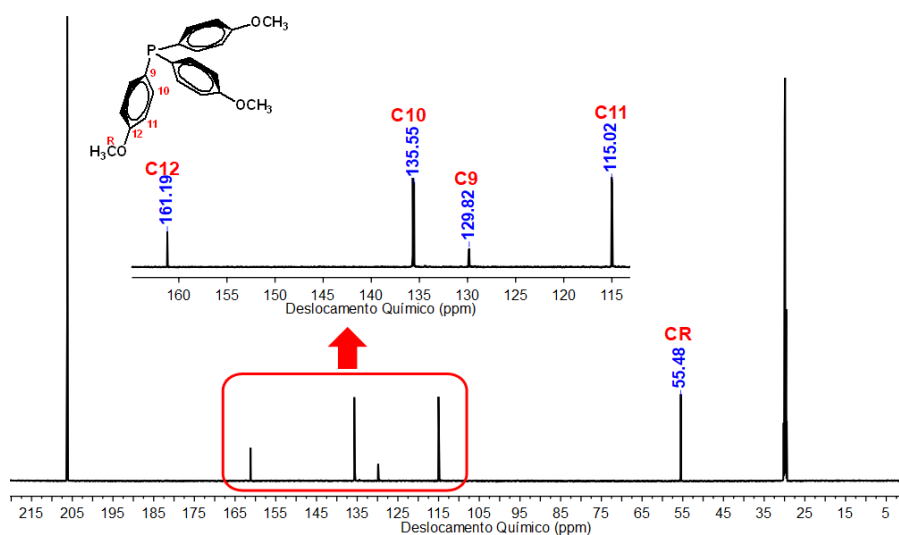
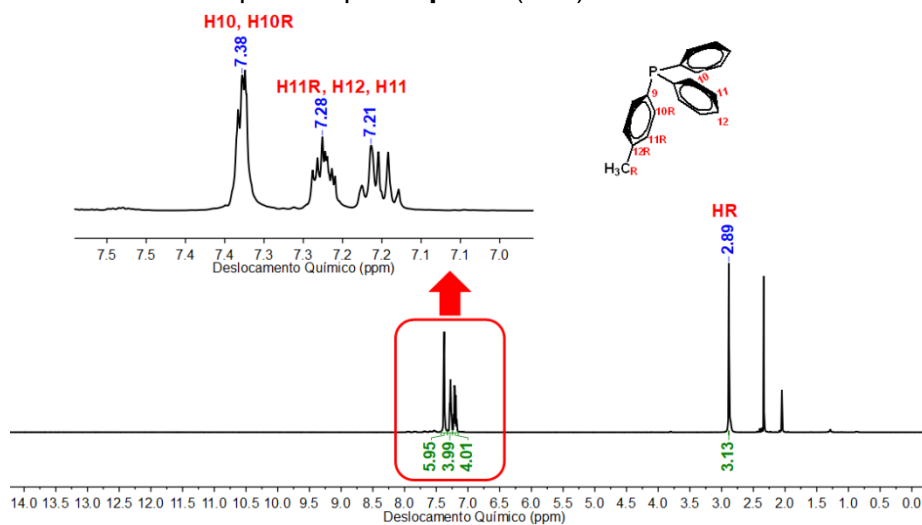
Espectro de RMN de ^{13}C e expansão para **PPh₃** em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

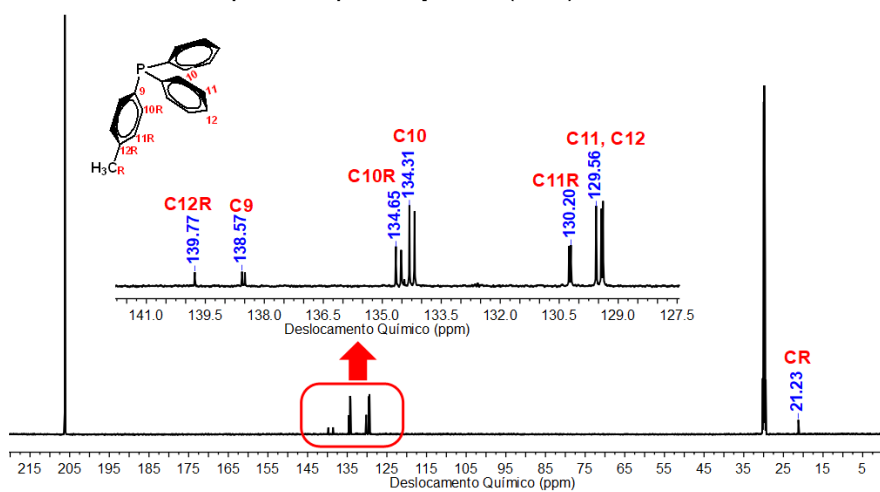
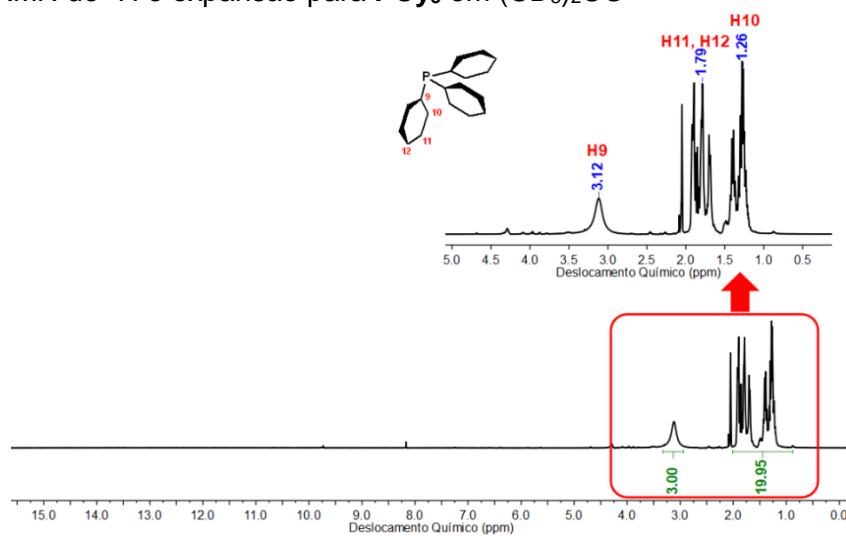
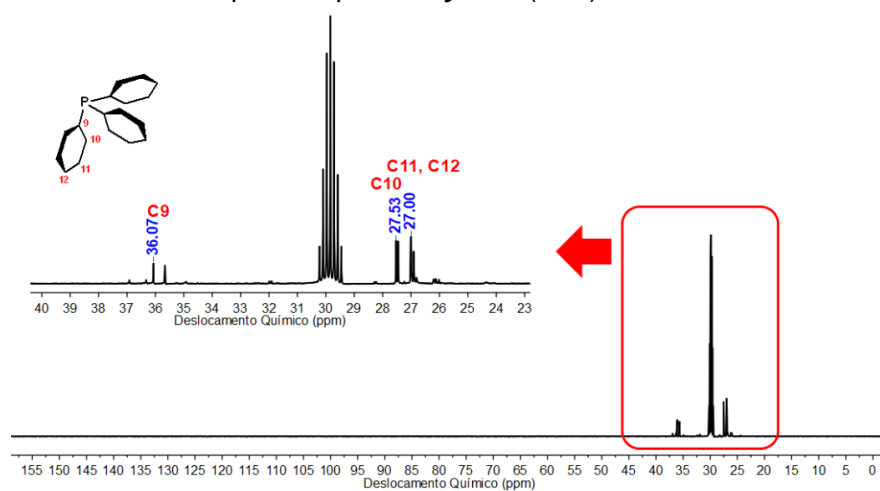


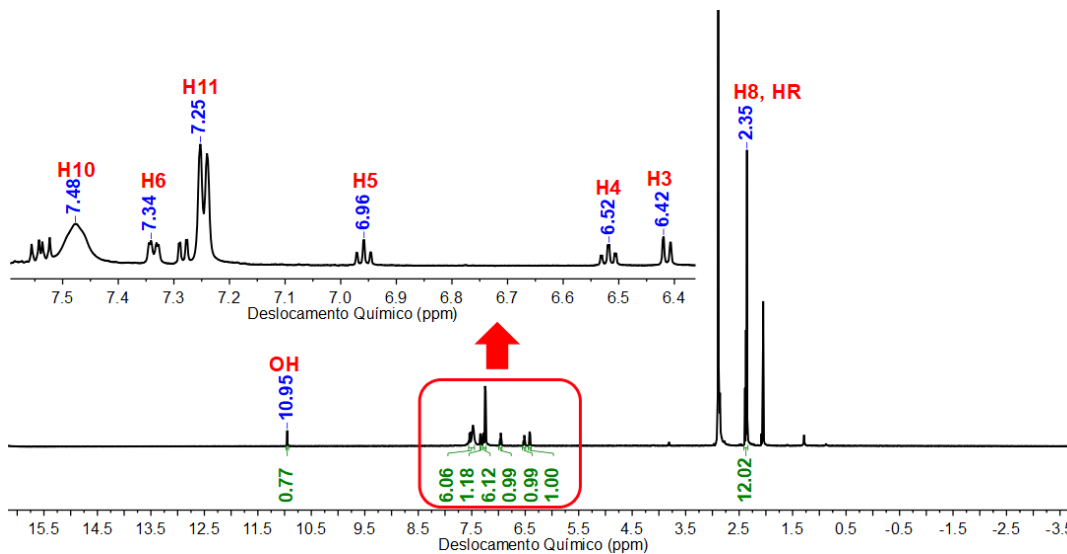
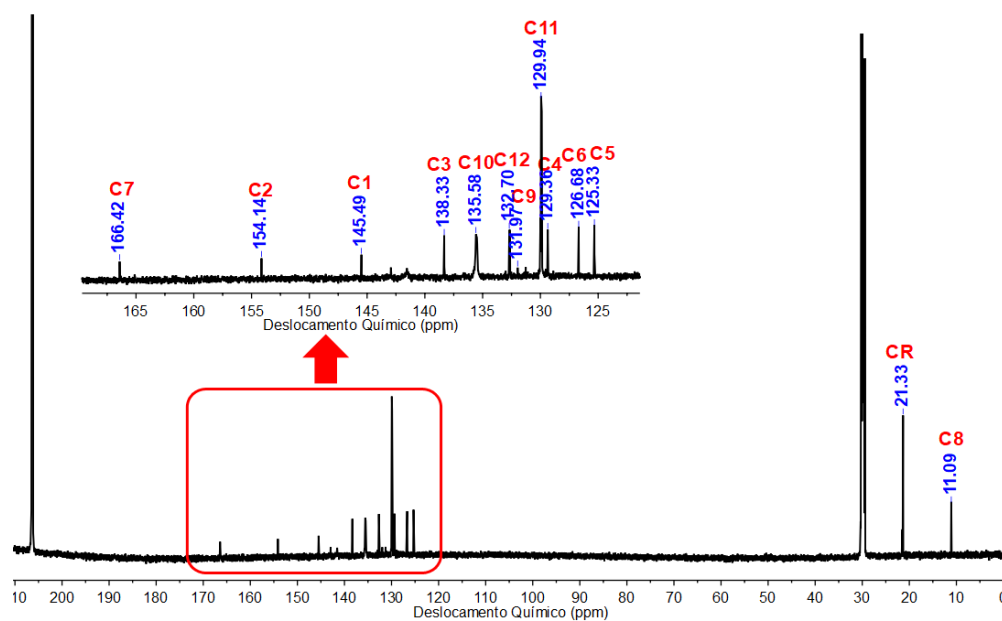
Espectro de RMN de ^1H e expansão para **tpf** em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



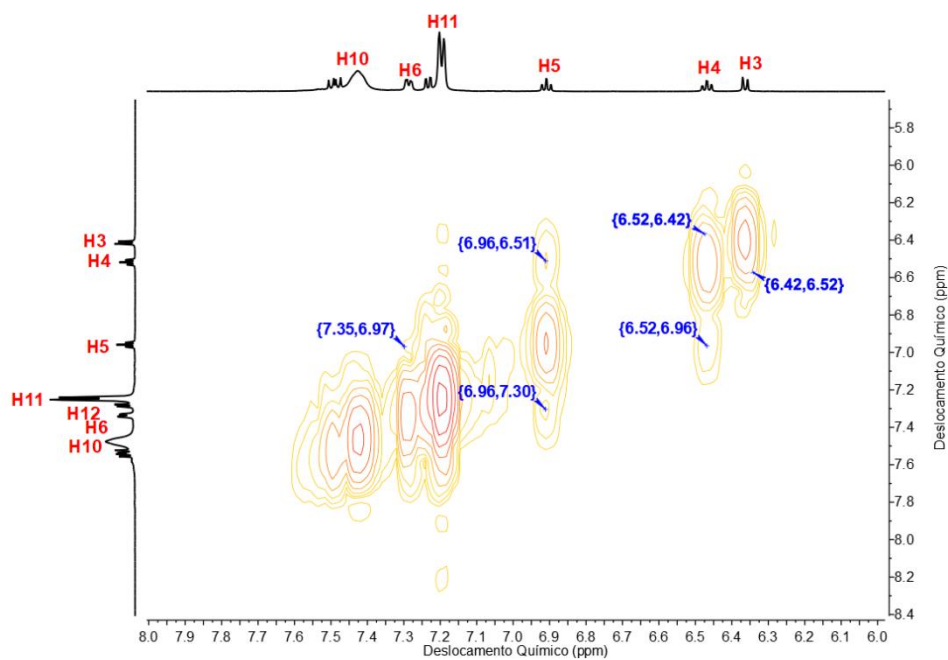
Espectro de RMN de ^{13}C e expansão para **tpf** em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ Espectro de RMN de ^1H e expansão para **tfpp** em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ Espectro de RMN de ^{13}C e expansão para **tfpp** em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ 

Espectro de RMN de ^1H e expansão para **tmf** em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ Espectro de RMN de ^{13}C e expansão para **tmf** em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ Espectro de RMN de ^1H e expansão para **dpt** em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ 

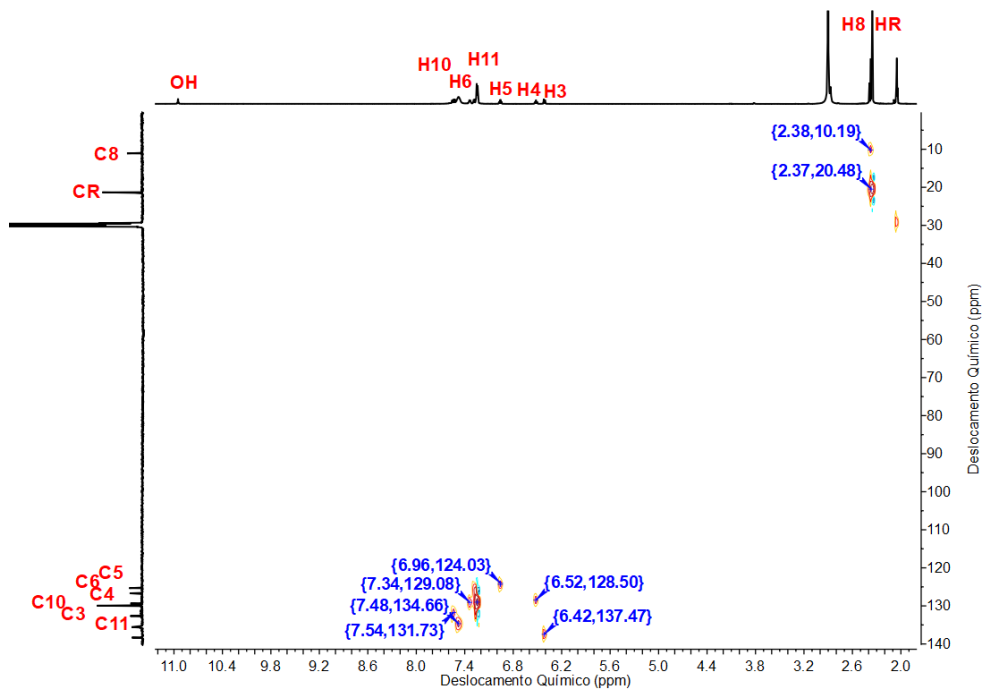
Espectro de RMN de ^{13}C e expansão para **dpt** em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ Espectro de RMN de ^1H e expansão para **PCy₃** em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ Espectro de RMN de ^{13}C e expansão para **PCy₃** em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ 

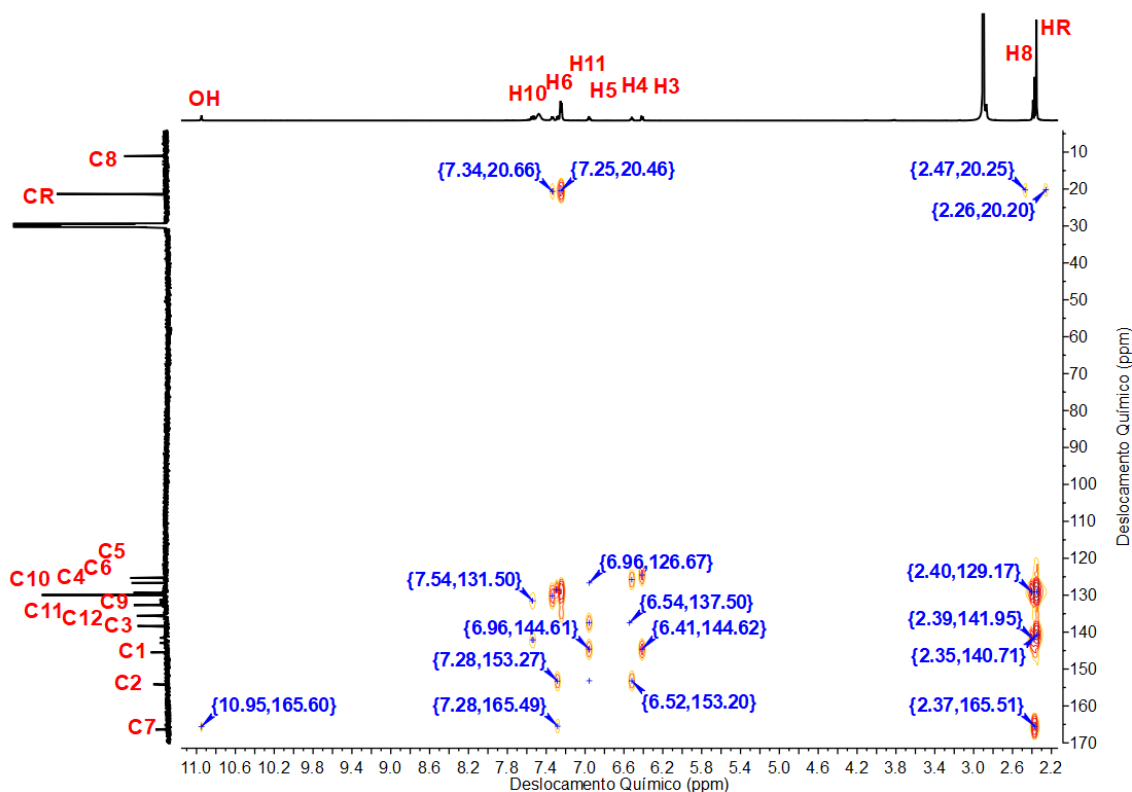
APÊNDICE D. Dados de RMN obtidos para os complexos GAFOXs em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$.Espectro de RMN de ^1H e expansão para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, N\text{-afox})(\text{tpf})]$ (**GAFOX2**)Espectro de RMN de ^{13}C e expansão para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, N\text{-afox})(\text{tpf})]$ (**GAFOX2**)

Expansão do mapa de contorno COSY para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tpf})]$ (**GAFOX2**)



Mapa de contorno HSQC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tpf})]$ (**GAFOX2**)

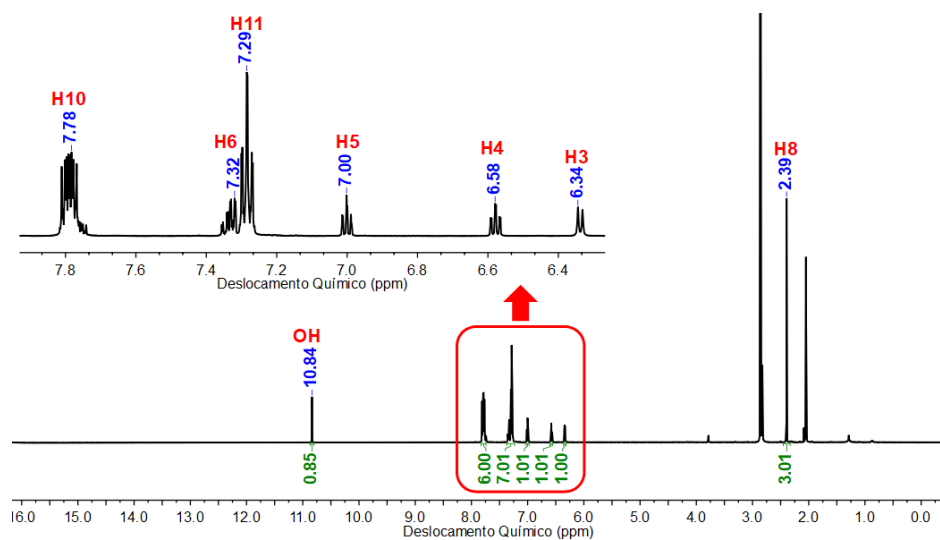
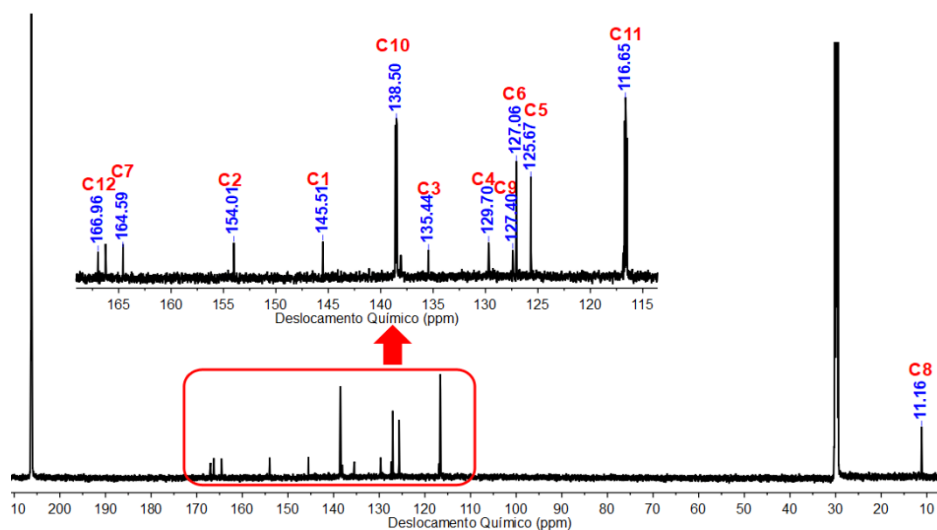


Mapa de contorno HMBC ^1H - ^{13}C [PdCl(C^2 , N -afox)(tpf)] (**GAFOX2**)Tabela resumindo os dados obtidos por RMN para o complexo [PdCl(C^2 , N -afox)(tpf)] (**GAFOX2**)

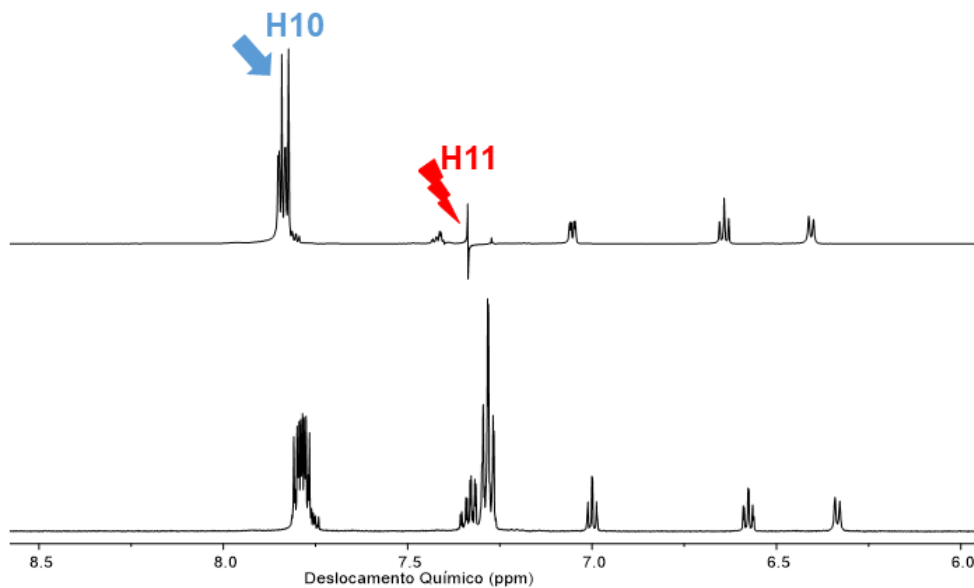
Posição	$\delta^1\text{H}$ (m, J=Hz, n $^{\circ}$ H)	COSY $^1\text{H} \rightarrow ^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	HSQC $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$	HMBC $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$
1	-	-	145,5	-	H8, H5, H3
2	-	-	154,1	-	H6, H5, H4
3	6,42 (dd, 0,95;7,70, 1H)	H4	138,3	C3	H5, H4
4	6,52 (ddd, 1,47;7,70;7,45, 1H)	H3, H5	129,0	C4	H6
5	6,96 (ddd, 0,92;7,45;7,52, 1H)	H4, H6	125,3	C5	H4, H3
6	7,34 (dd, 1,05;7,52, 1H)	H5	126,7	C6	H5
7	-	-	166,4	C7	OH, H8, H6
8	2,37 (s, 3H)	-	11,1	-	-
9	-	-	132,0	-	H10, H11, HR
			(J=106Hz)*		
10	7,48 (m, 6H)	-	135,6	C10	H11, HR
11	7,25 (m, 6H)	-	129,9	C11	H10, H11
12	-	-	132,7	-	H11
OH	10,95 (s, 1H)	-	-	-	-
R	2,35 (s, 9H)	-	21,3	CR	HR

multiplicidade: s=simpleto; dd=duplo-duplo; ddd=duplo-duplo-duplo, m=multipeto

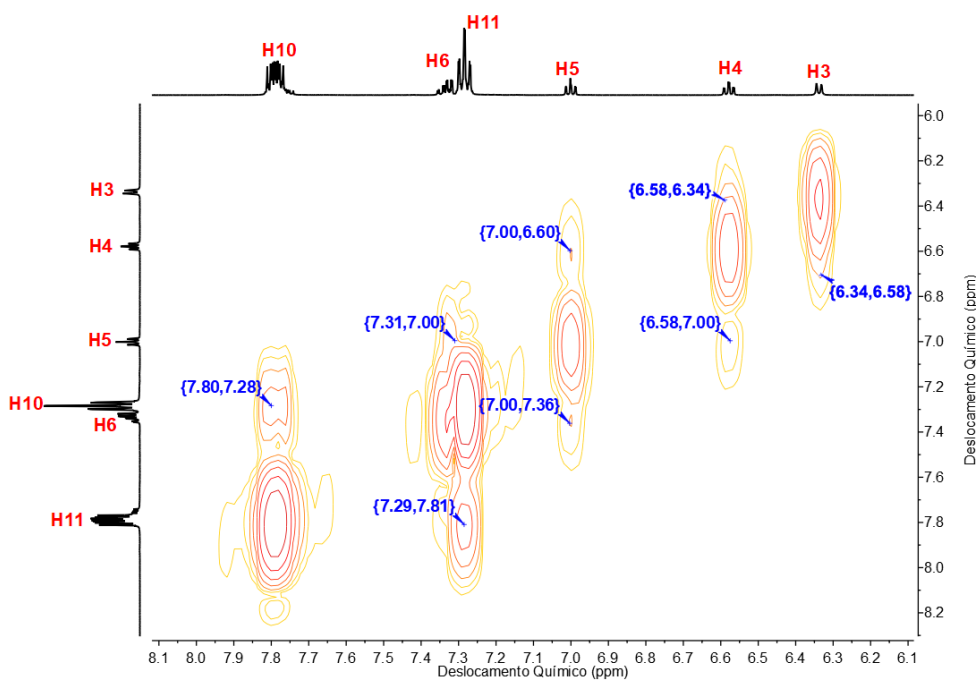
*referente ao acoplamento ^{13}C - ^{31}P

Espectro de RMN de ^1H e expansão do complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tfpp})]$ (**GAFOX3**)Espectro de RMN de ^{13}C e expansão do complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tfpp})]$ (**GAFOX3**)

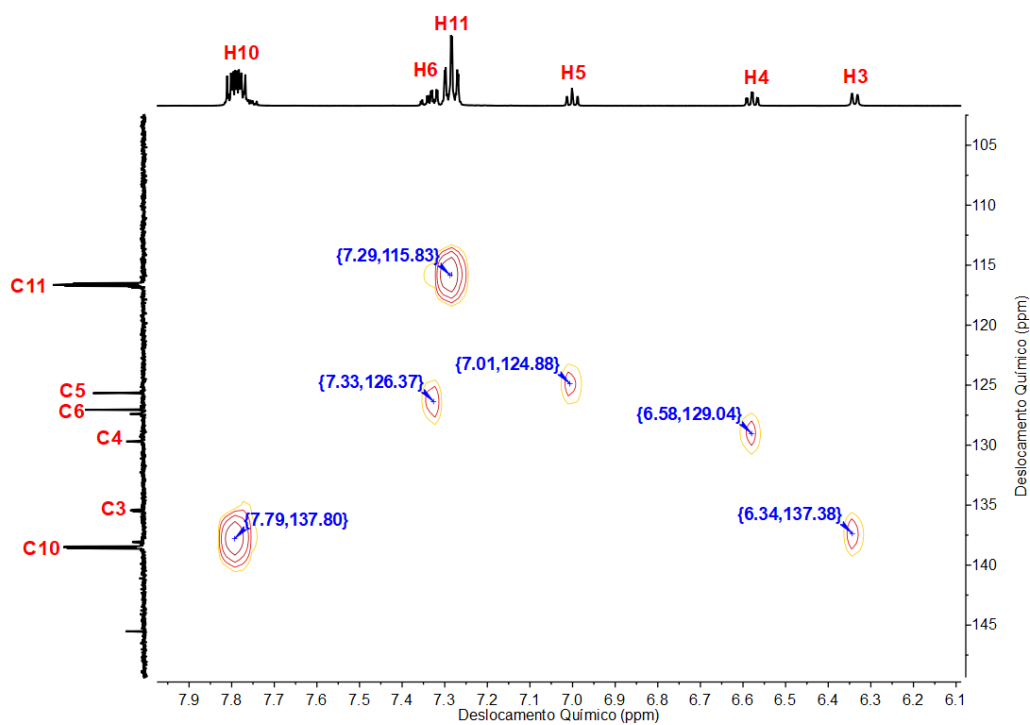
Expansão do espectro HOMODEC para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tfpp})]$ (**GAFOX3**), irradiando o sinal de H11 em $\delta 7,29$ e verificando H10



Expansão do mapa de contorno COSY para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tfpp})]$ (**GAFOX3**)



Mapa de contorno HSQC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tfpp})]$ (**GAFOX3**)



Mapa de contorno HMBC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{tfpp})]$ (**GAFOX3**)

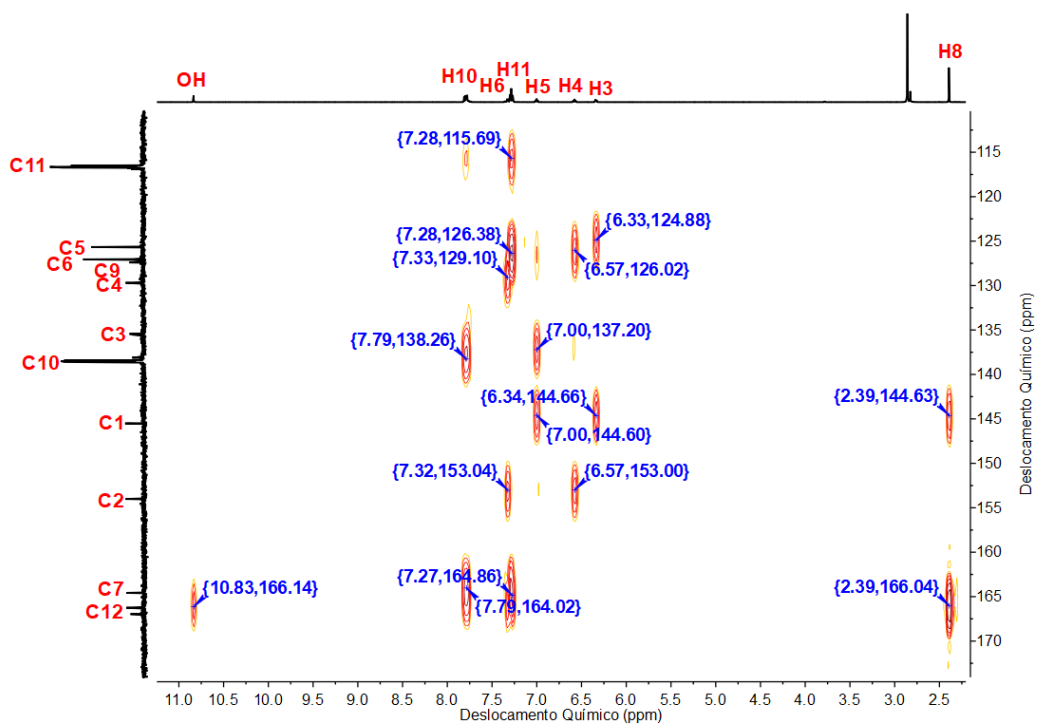
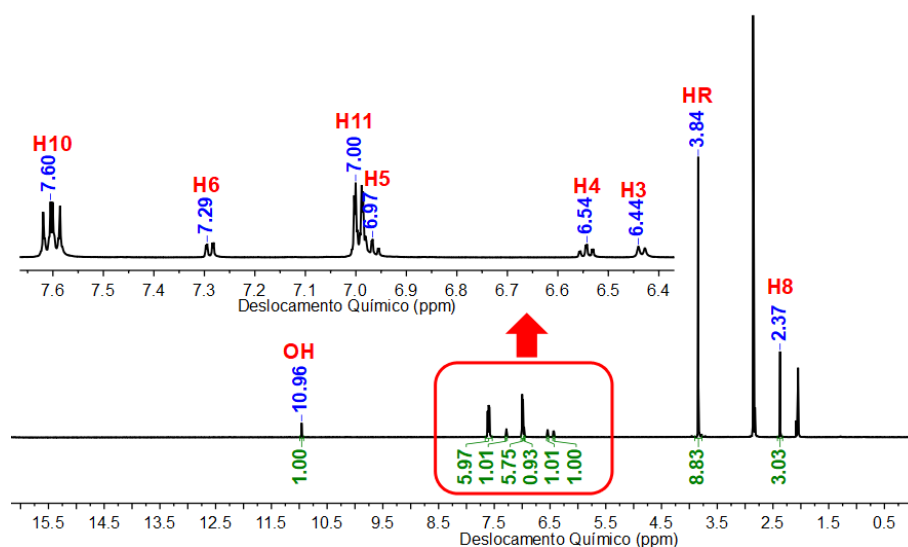


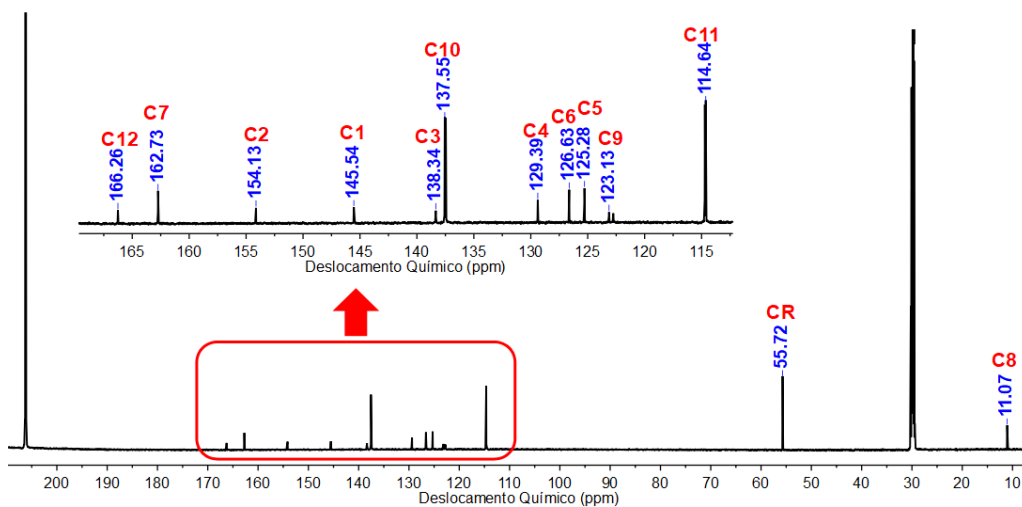
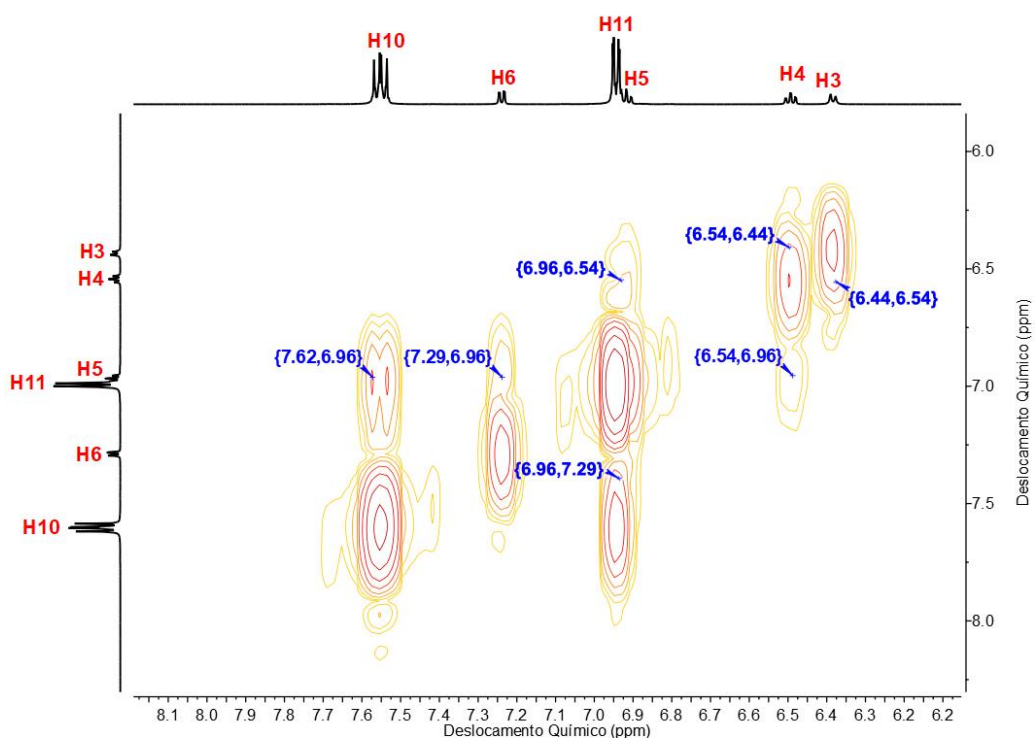
Tabela resumindo os dados obtidos por RMN para o complexo [PdCl(C²,N-afox)(tfpp)] (**GAFOX3**)

Posição	$\delta^1\text{H}$ (m, J=Hz, n ^o H)	COSY $^1\text{H} \rightarrow ^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	HSQC $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$	HMBC $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$
1	-	-	145,5	-	H8, H5, H3
2	-	-	154,0	-	H6, H4
3	6,34 (dd, 0,93;7,70, 1H)	H3	135,4	C3	H5
4	6,58 (ddd, 1,47;7,70;7,52, 1H)	H4	129,7	C4	H6
5	7,00 (ddd, 1,10;7,52;7,62, 1H)	H5	125,7	C5	H3
6	7,32 (dd, 1,43;7,62, 1H)	H6	127,1	C6	H4
7	-	-	164,6	-	OH, H6
8	2,39 (s, 3H)	H8	11,2	C8	-
9	-	-	127,4 (J=53Hz)*	-	H10
10	7,78 (d, 11,22, 6H)	H10	138,5	C10	H10
11	7,29 (d, 1,98, 6H)	H11	116,6	C11	H11
12	-	-	167,0 (J=251Hz)**	-	H10, H11
OH	10,84 (s, 1H)	-	-	-	-

multiplicidade: s=simpleto; d=dupleto; dd=duplo-dupleto; ddd=duplo-duplo-dupleto, m=multipleto

*referente ao acoplamento ^{13}C - ^{31}P ; **referente ao acoplamento ^{13}C - ^{19}F

Espectro de RMN de ^1H e expansão para o composto [PdCl(C²,N-afox)(tmf)] (**GAFOX4**)

Espectro de RMN de ^{13}C e expansão para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-}b\text{zox})(\text{tmf})]$ (**GAFOX4**)Expansão do mapa de contorno COSY para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-}a\text{fox})(\text{tmf})]$ (**GAFOX4**)

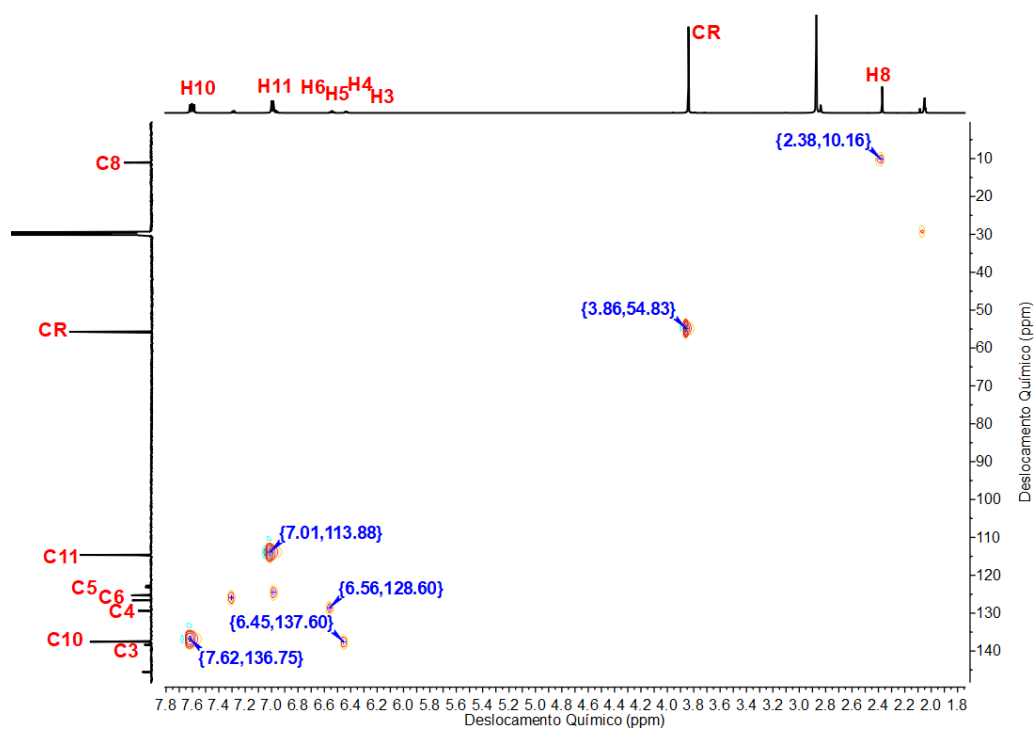
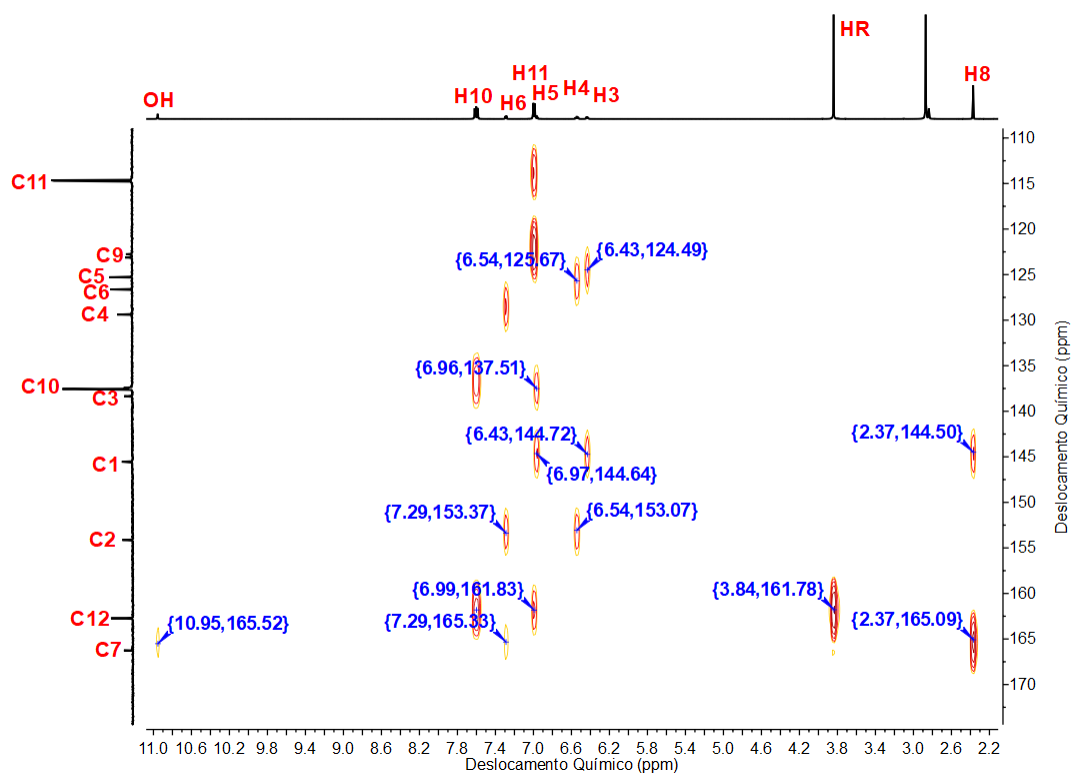
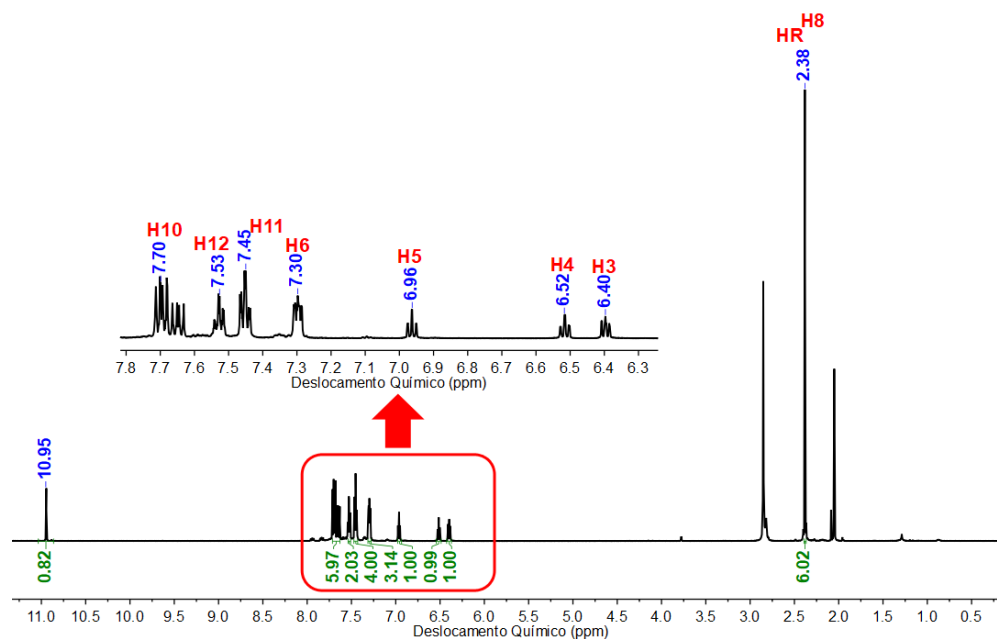
Mapa de contorno HSQC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, N\text{-afox})(\text{tmf})]$ (**GAFOX4**)Mapa de contorno HSQC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, N\text{-afox})(\text{tmf})]$ (**GAFOX4**)

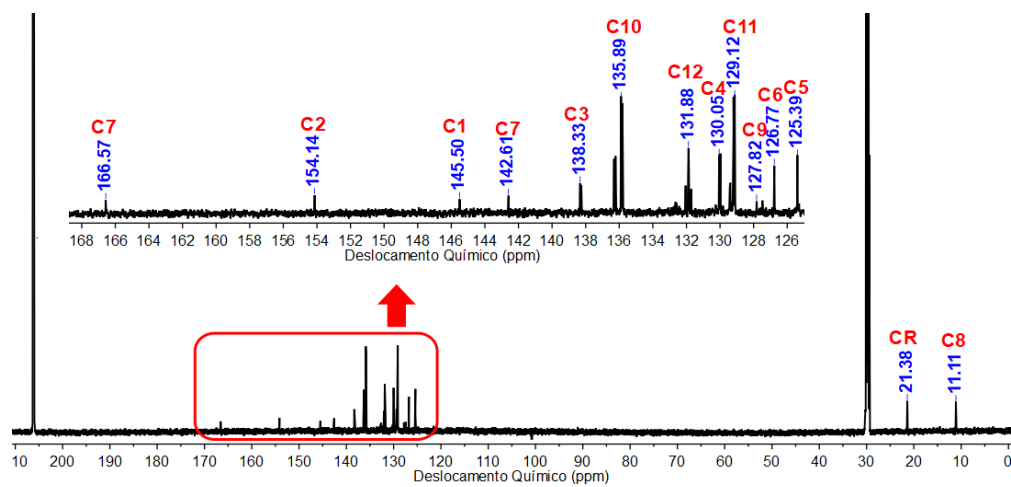
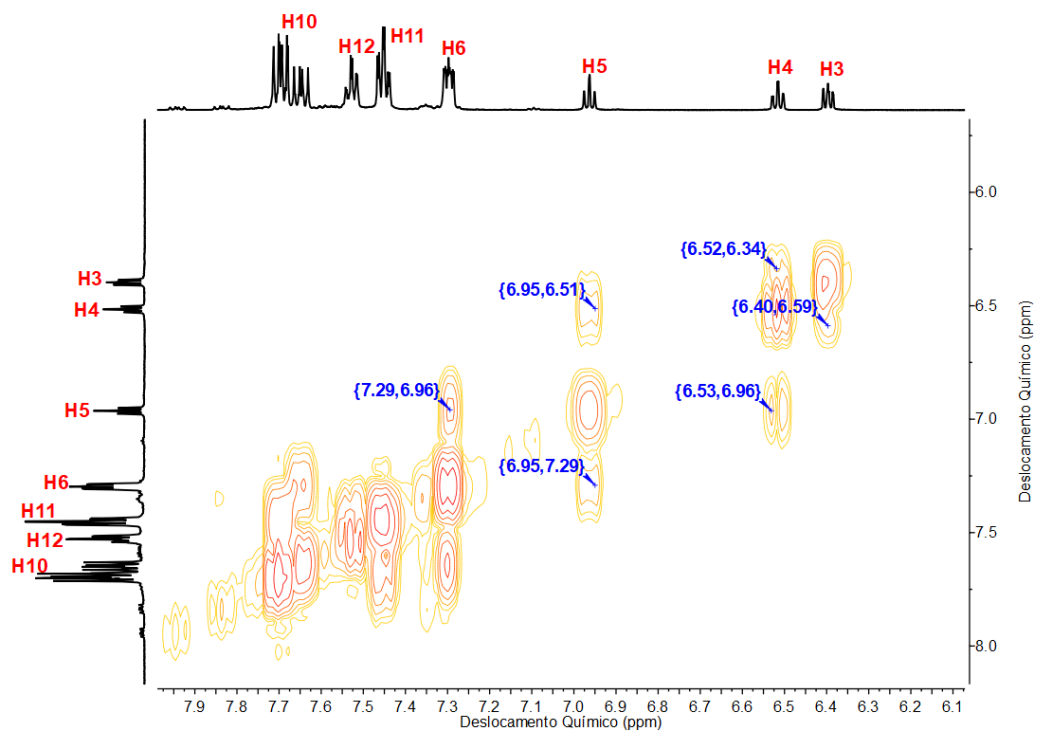
Tabela resumindo os dados obtidos por RMN para o complexo [PdCl(C²,N-afox)(tmf)] (**GAFOX4**)

Posição	$\delta^1\text{H}$ (m, J=Hz, n ^o H)	COSY ¹ H→ ¹ H	$\delta^{13}\text{C}$	HSQC ¹ H→ ¹³ C	HMBC ¹ H→ ¹³ C
1	-	-	145,5	-	H3, H5, H8
2	-	-	154,1	-	H6, H4
3	6,54 (dd, 0,74;7,70, 1H)	H4	138,3	C3	H5
4	6,54 (ddd, 1,65;7,70;7,52, 1H)	H3, H5	129,4	C4	H6, H5
5	6,97 (ddd, 0,92;7,52;7,70, 1H)	H4, H6	125,3	C5	H3
6	7,29 (dd, 1,47;7,70, 1H)	H5	126,3	C6	H4
7	-	-	166,3	-	OH, H6, H8
8	2,37 (s, 1H)	-	11,1	C8	H8
9	-	-	122,8	-	H11
			(J=56Hz)*		
10	7,00 (m, 6H)	H11	137,5	C10	H10
11	7,60 (m, 6H)	H10	114,6	C11	H11, H10
12	-	-	162,7	-	R, H10, H11
OH	10,96 (s, 1H)	-	-	-	-
R	3,84 (s, 9H)	-	55,7	CR	-

multiplicidade: s=simpleto; dd=duplo-dupleteo; ddd=duplo-duplo-dupleteo, m=multipleteo

*referente ao acoplamento ¹³C-³¹P

Espectro de RMN de ¹H e expansão para o complexo [PdCl(C²,N-afox)(dpt)] (**GAFOX5**)

Espectro de RMN de ^{13}C e expansão para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dpt})]$ (**GAFOX5**)Expansão do mapa de contorno COSY para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{dpt})]$ (**GAFOX5**)

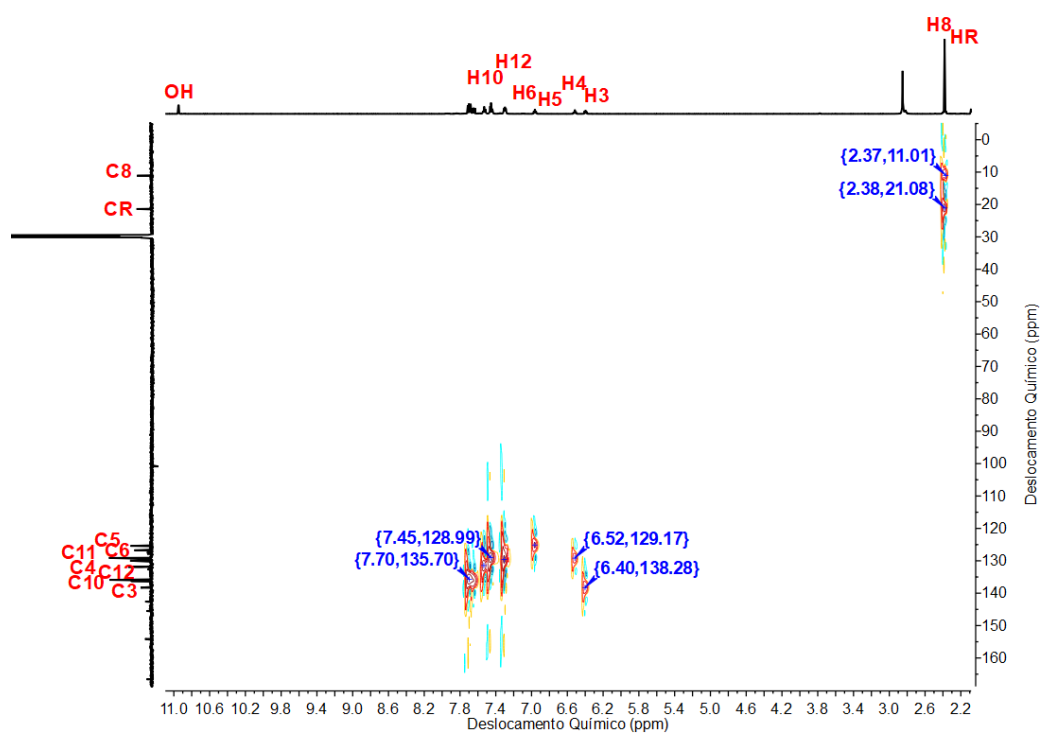
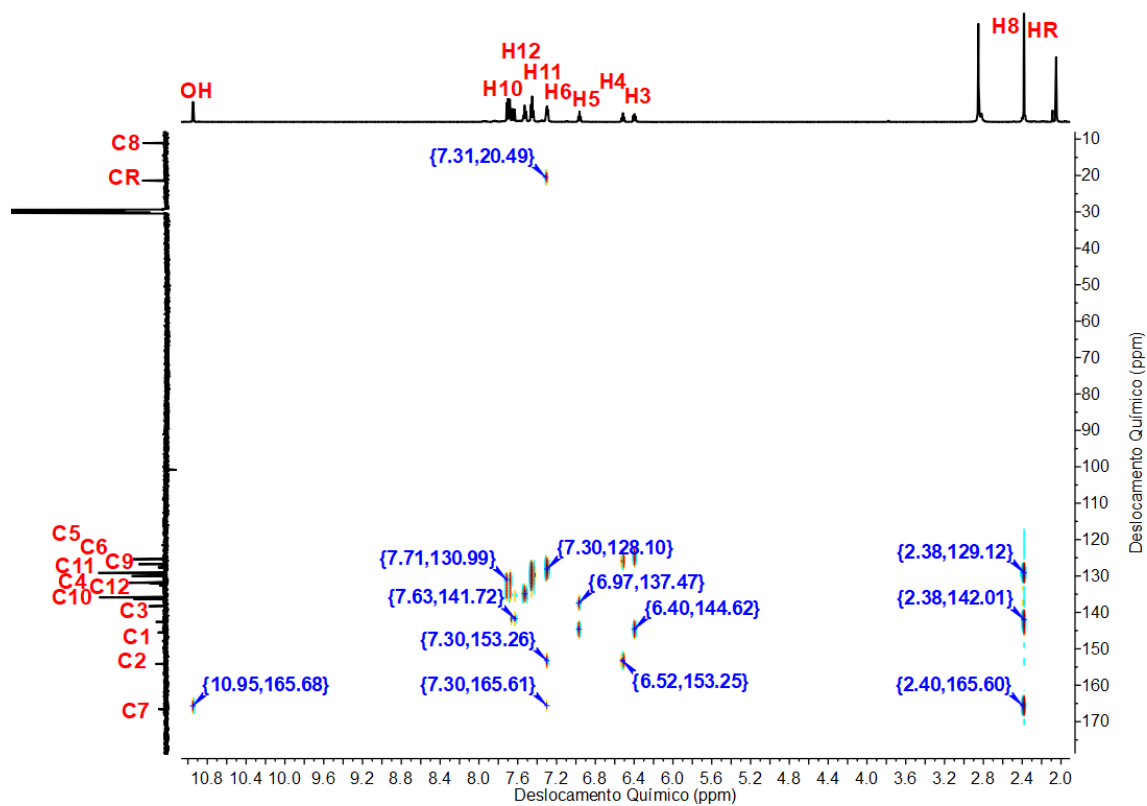
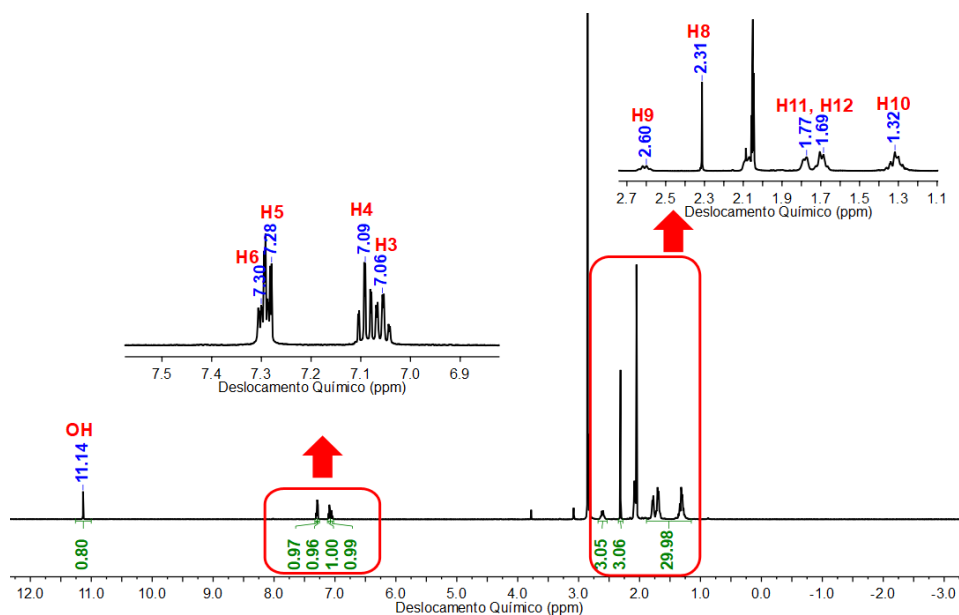
Mapa de contorno HSQC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, N\text{-afox})(\text{dpt})]$ (GAFOX5)Mapa de contorno HMBC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, N\text{-afox})(\text{dpt})]$ (GAFOX5)

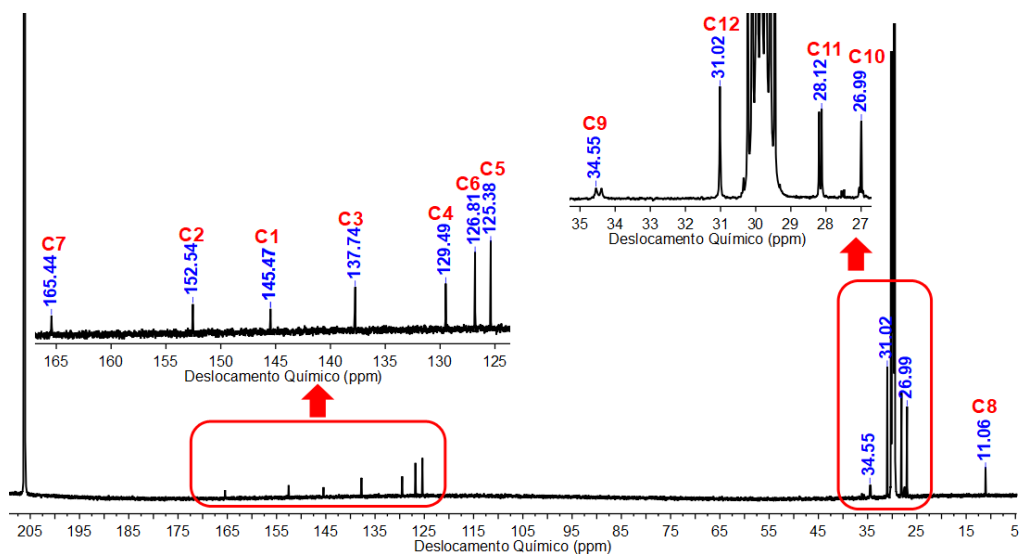
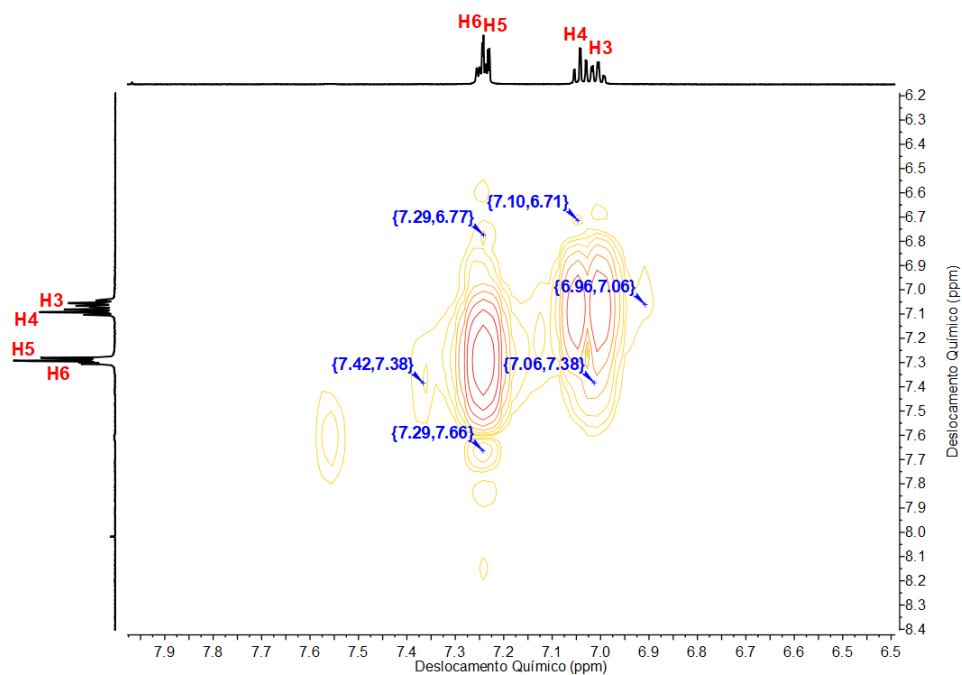
Tabela resumindo os dados obtidos por RMN para o complexo [PdCl(C²,N-afox)(dpt)] (**GAFOX5**)

Posição	$\delta^1\text{H}$ (m, J=Hz, n ^o H)	COSY ¹ H→ ¹ H	$\delta^{13}\text{C}$	HSQC ¹ H→ ¹³ C	HMBC ¹ H→ ¹³ C
1	-	-	145,5	-	H8, H5, H3
2	-	-	154,1	-	H6, H4
3	6,40 (dd, 0,92;7,52, 1H)	H4	138,3	C3	H5
4	6,52 (ddd, 1,28;7,52;7,70, 1H)	H3, H5	130,0	C4	H6
5	6,96 (ddd, 0,73;7,52;7,45, 1H)	H4, H6	125,4	C5	H3
6	7,30 (dd, 0,63;7,45, 1H)	H6	126,8	C6	H4
7	-	-	166,8	-	H6, H8, OH
8	2,38 (s, 3H)	-	11,1	-	-
9	-	-	127,8	-	-
			(J=53Hz)*		
10	7,70 (m, 6H)	H11	135,9	C10	H12
11	7,45 (m, 6H)	H10	129,1	C11	R
12	7,53 (m, 2H)	H10, H11	131,9	C12	H10
OH	10,95 (s, 1H)	-	-	-	-
R	2,38 (s, 3H)	-	21,4	-	-

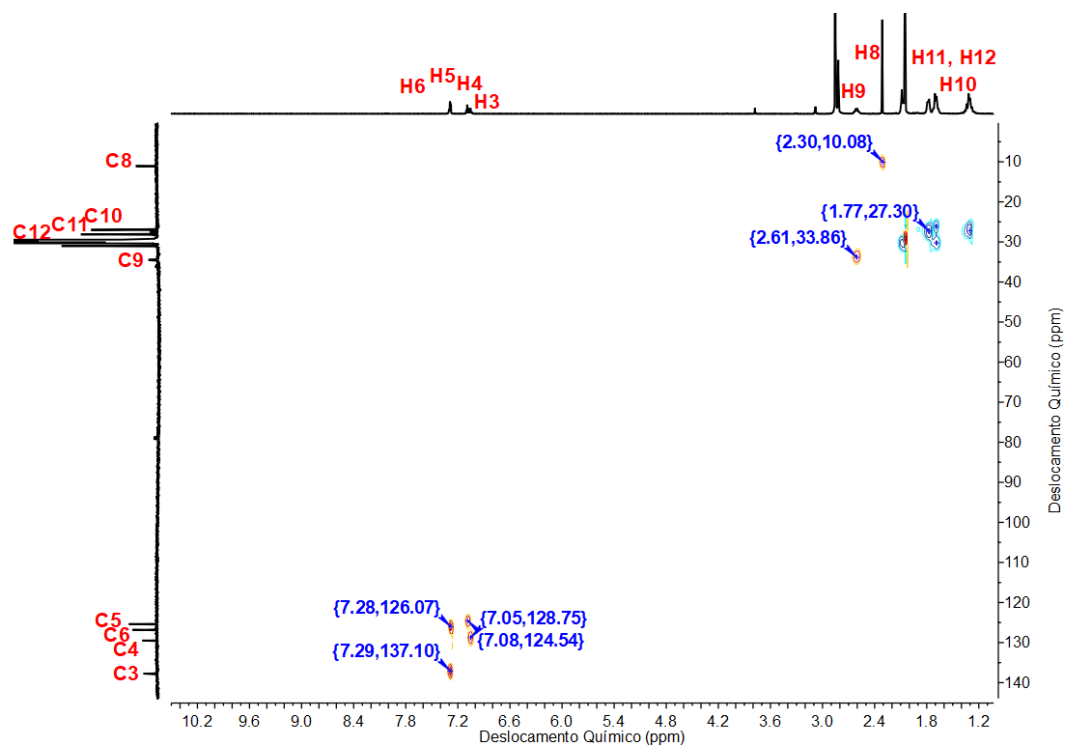
multiplicidade: s=simpleto; dd=duplo-dupeto; ddd=duplo-duplo-dupeto, m=multipeto

*referente ao acoplamento ¹³C-³¹P

Espectro de RMN de ¹H e expansão para o composto [PdCl(C²,N-afox)(PCy₃)] (**GAFOX6**)

Espectro de RMN de ^{13}C e expansão do complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{PCy}_3)]$ (**GAFOX6**)Expansão do mapa de contorno COSY para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{PCy}_3)]$ (**GAFOX6**)

Mapa de contorno HSQC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{PCy}_3)]$ (**GAFOX6**)



Mapa de contorno HMBC $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-afox})(\text{PCy}_3)]$ (**GAFOX6**)

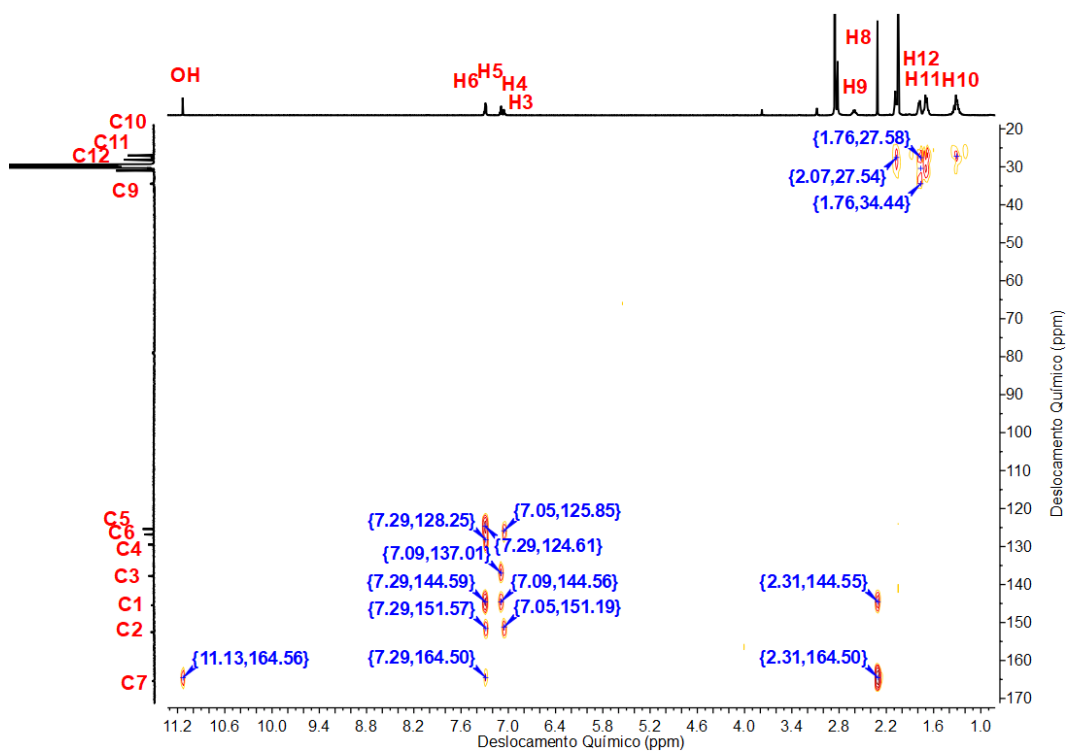


Tabela resumindo os dados obtidos por RMN para o complexo [PdCl(*C*²,*N*-afox)(PCy₃)] (**GAFOX6**)

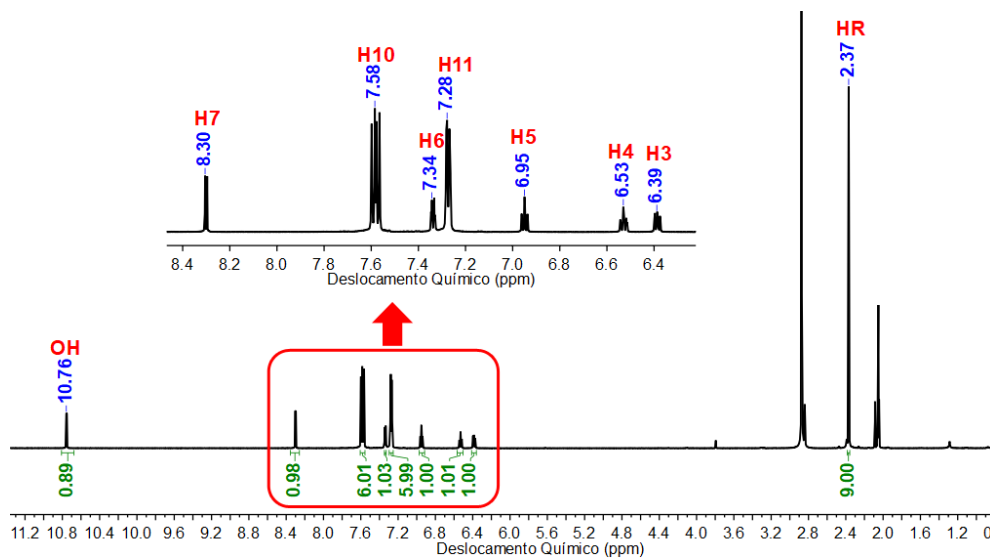
Posição	$\delta^1\text{H}$ (m, J=Hz, n ^o H)	COSY ¹ H→ ¹ H	$\delta^{13}\text{C}$	HSQC ¹ H→ ¹³ C	HMBC ¹ H→ ¹³ C
1	-	-	145,5	-	H8, H6, H5
2	-	-	152,5	-	H3, H5
3	7,06 (dd, 1,52;7,52, 1H)	H4	129,5	C3	H5
4	7,09 (ddd, 1,10;7,52;7,07, 1H)	H3, H5	125,4	C4	H6, H5
5	7,28 (ddd, 1,28;7,07;7,20, 1H)	H4, H6	126,8	C5	H3
6	7,30 (dd, 1,27;7,20, 1H)	H6	137,7	C6	H4
7	-	-	165,4	C7	OH, H6, H8
8	2,31 (s, 3H)	-	11,06	C8	-
9	2,60 (m, 3H)	H10	34,6	C9	H10
			(J=23 Hz)*		
10	1,32 (m, 6H)	H11	27,0	C10	H11, H9
11	1,77 (m, 6H)	H12	28,1	C11	H12, H10, H9
12	1,69 (m, 3H)	H11	31,0	C12	H10, H11
OH	11,14 (s, 1H)	-	-	-	-

multiplicidade: s=simpleto; dd=duplo-dupleteo; ddd=duplo-duplo-dupleteo, m=multipleteo

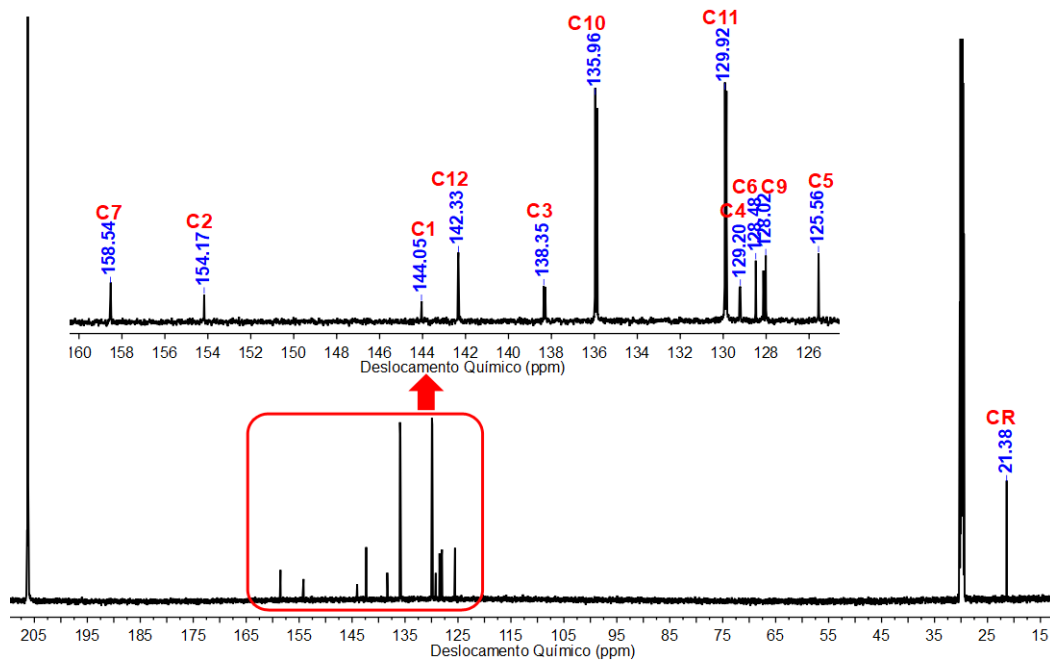
*referente ao acoplamento ¹³C-³¹P

APÊNDICE E. Dados de RMN obtidos para os complexos CBZOXs em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$.

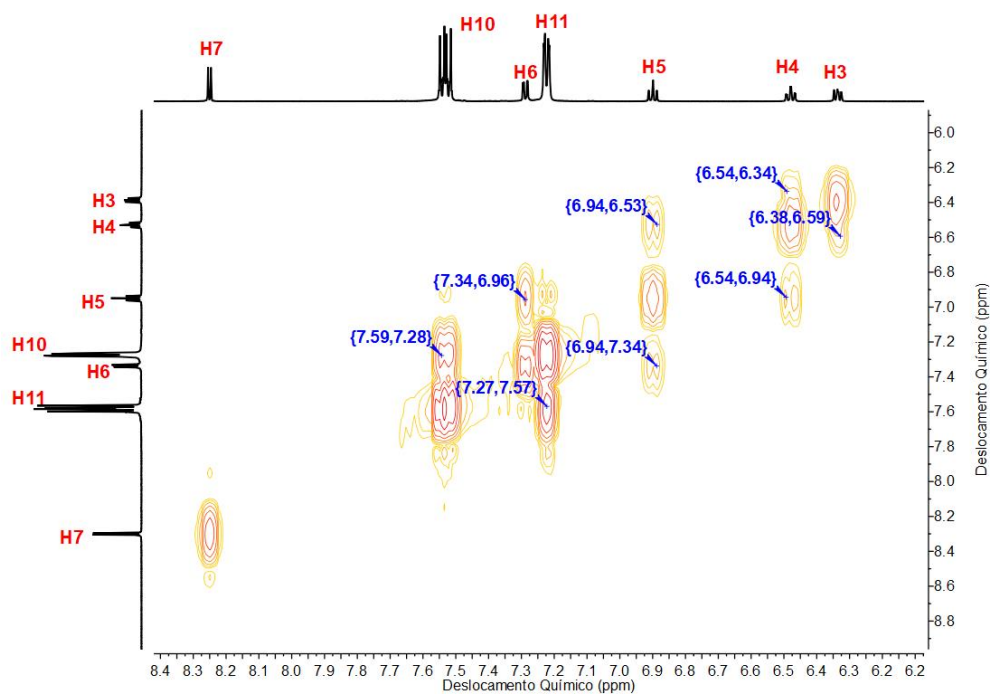
Espectro de RMN de ^1H e expansão para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, N\text{-bzox})(\text{tpf})]$ (**CBZOX2**)



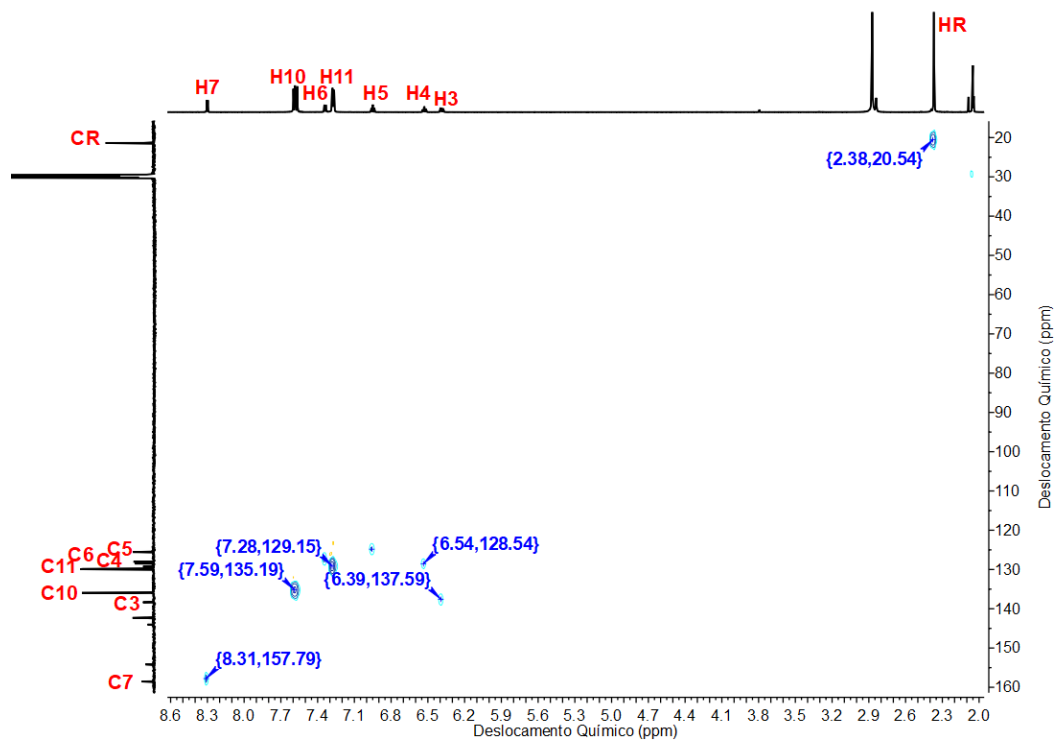
Espectro de RMN de ^{13}C e expansão para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, N\text{-bzox})(\text{tpf})]$ (**CBZOX2**)

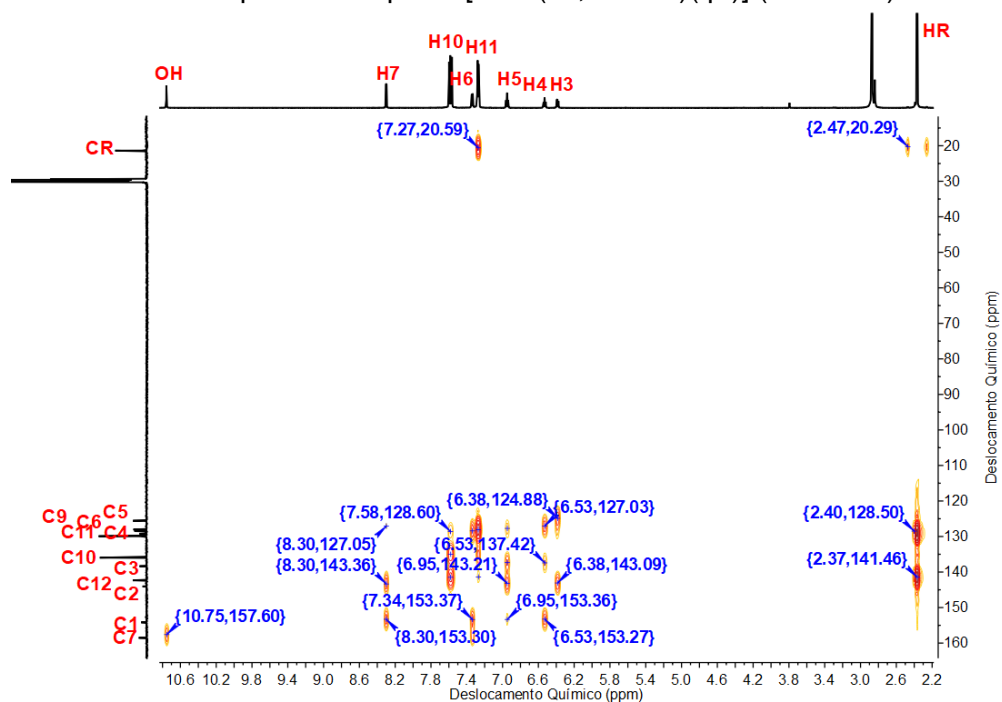


Expansão do mapa de contorno COSY para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tpf})]$ (**CBZOX2**)



Mapa de contorno HSQC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tpf})]$ (**CBZOX2**)

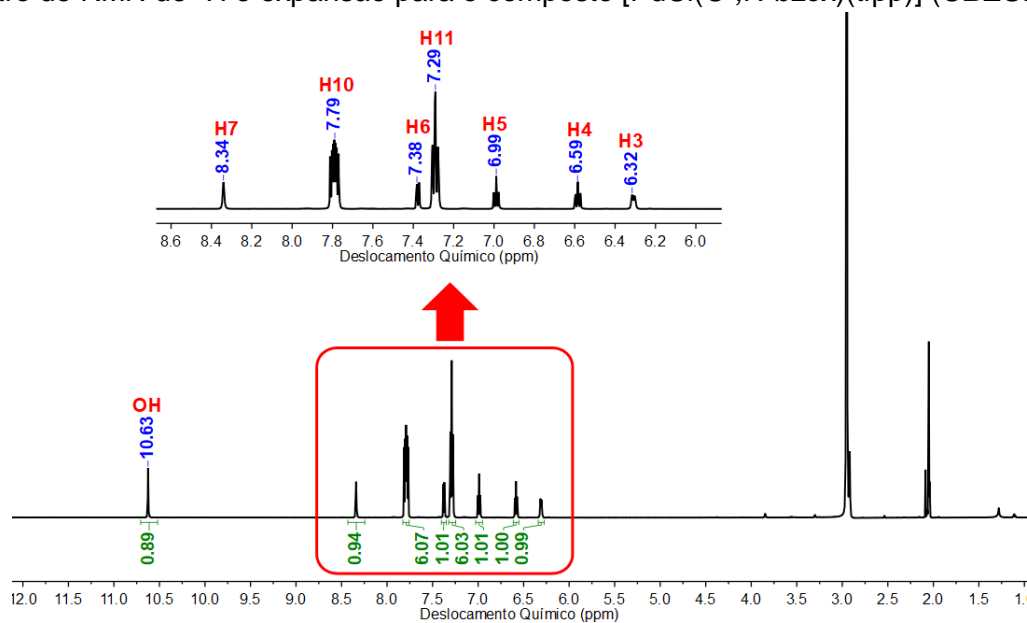
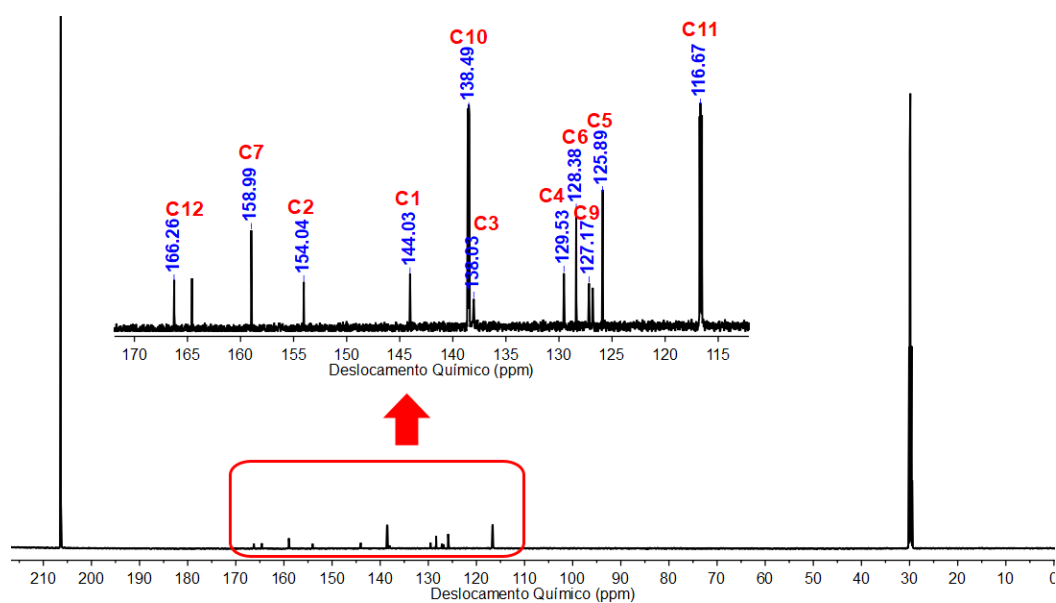


Mapa de contorno HMBC para o complexo [PdCl(C²,N-bzox)(tpf)] (CBZOX2)Tabela resumindo os dados obtidos por RMN para o complexo [PdCl(C²,N-bzox)(tpf)] (CBZOX2)

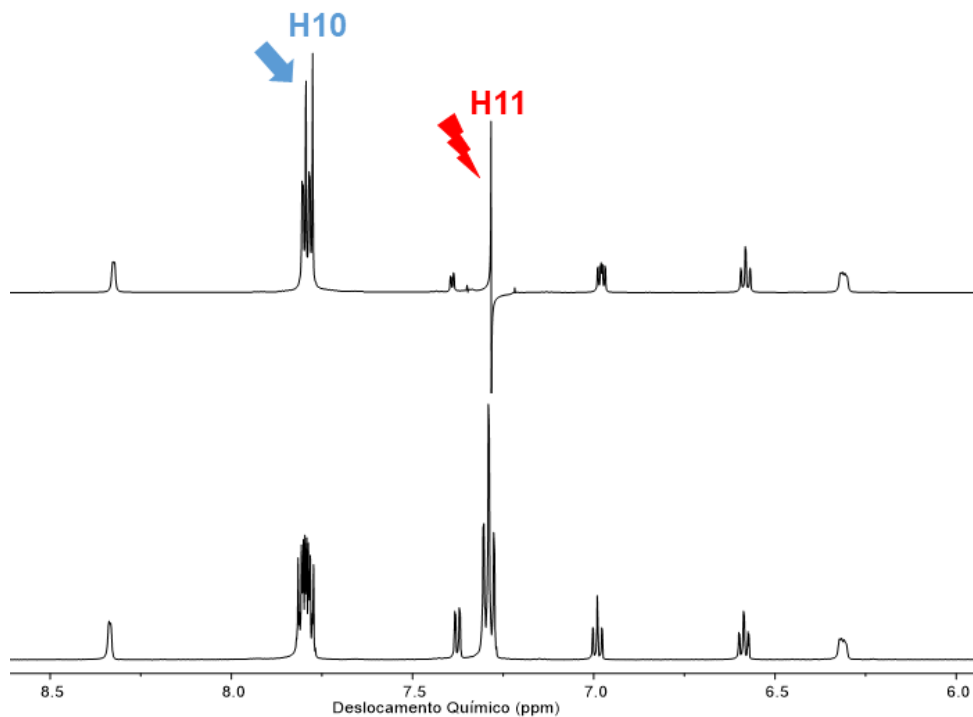
Posição	$\delta^1\text{H}$ (m, J=Hz, n ^o H)	COSY 1H \rightarrow 1H	$\delta^{13}\text{C}$	HSQC 1H \rightarrow 13C	HMBC 1H \rightarrow 13C
1	-	-	144,0	-	H7, H6, H4
2	-	-	154,2	-	H7, H6, H3
3	6,39 (dd, 0,92;5,96, 1H)	H4	138,4	C3	H5, H4
4	6,53 (ddd, 0,55;7,52;5,96, 1H)	H3, H5	128,5	C4	H6
5	6,95 (ddd, 0,92;7,52;7,34, 1H)	H4, H5	125,6	C5	H3
6	7,34 (dd, 1,65;7,34, 1H)	H5	129,2	C6	H5
7	8,30 (s, 1H)	-	158,5	C7	OH
8	-	-	-	-	-
9	-	-	128,0 (56 Hz)*	-	H10, H11
10	7,58 (m, 6H)	H11	136,0	C10	H10
11	7,28 (m, 6H)	H10	129,9	C11	H11, HR
12	-	-	142,3	-	H10, H11, HR
OH	10,76 (d, 3,84, 1H)	-	-	-	-
R	2,37 (s, 9H)	-	21,38	CR	HR

multiplicidade: s=simpleto; dd=duplo-dupleteo; ddd=duplo-duplo-dupleteo, m=multipleteo

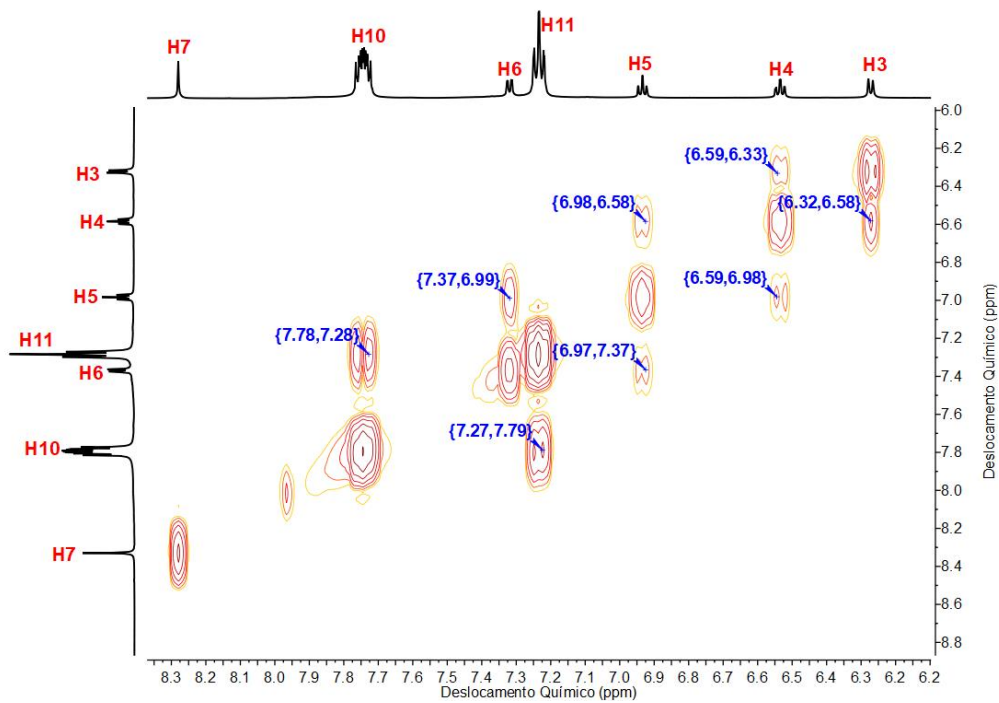
*referente ao acoplamento ¹³C-³¹P

Espectro de RMN de ^1H e expansão para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tfpp})]$ (**CBZOX3**)Espectro de RMN de ^{13}C e expansão para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tfpp})]$ (**CBZOX3**)

Expansão do espectro HOMODEC para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{tfpp})]$ (**CBZOX3**), irradiando o sinal de H11 em $\delta 7,29$ e verificando H10



Expansão do mapa de contorno COSY para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{tfpp})]$ (**CBZOX3**)



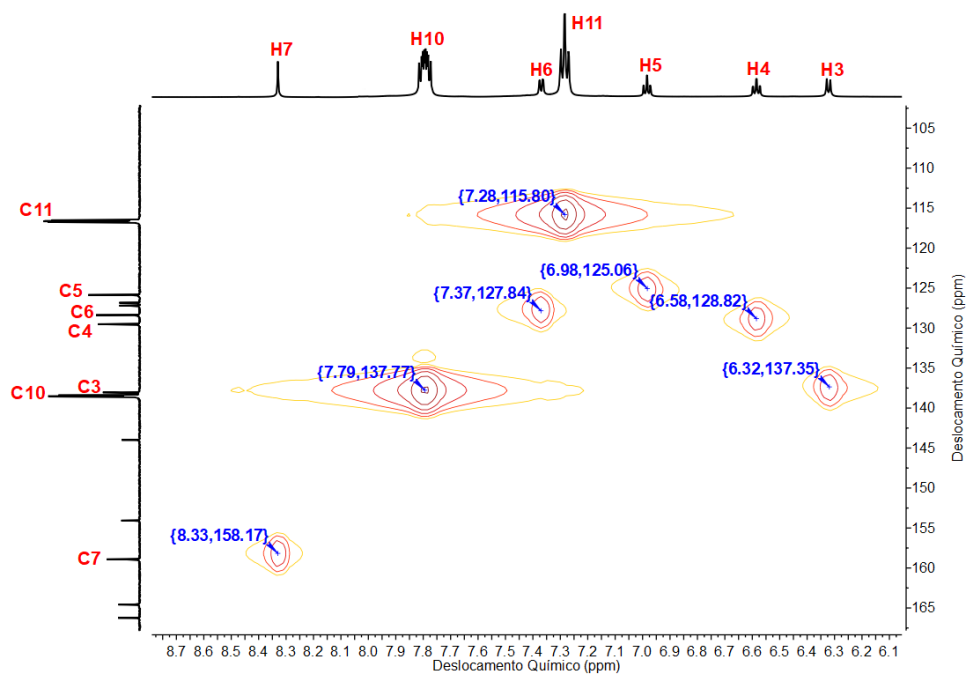
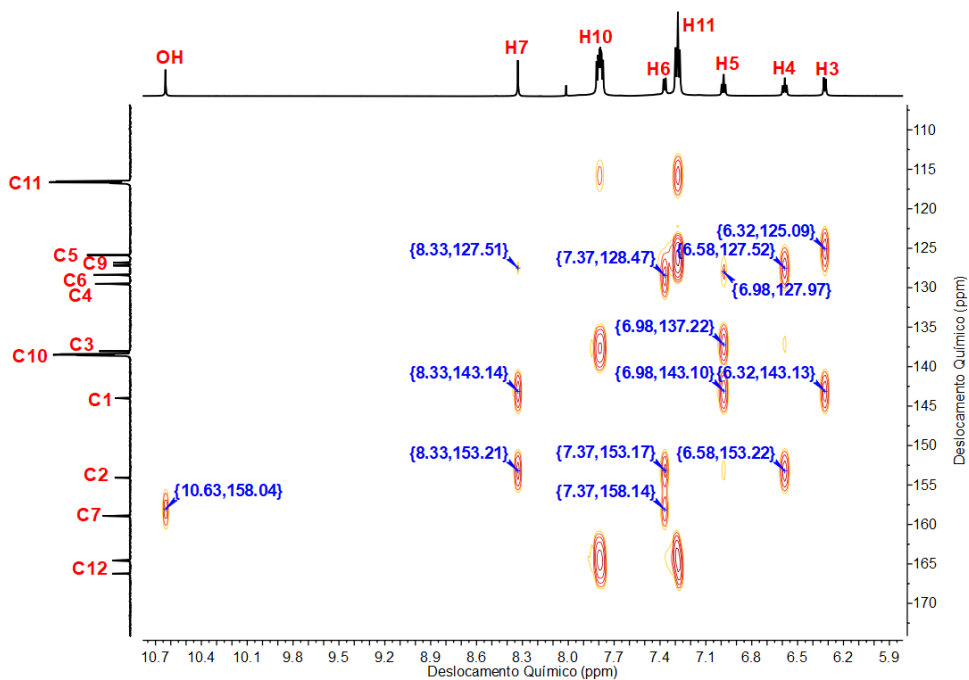
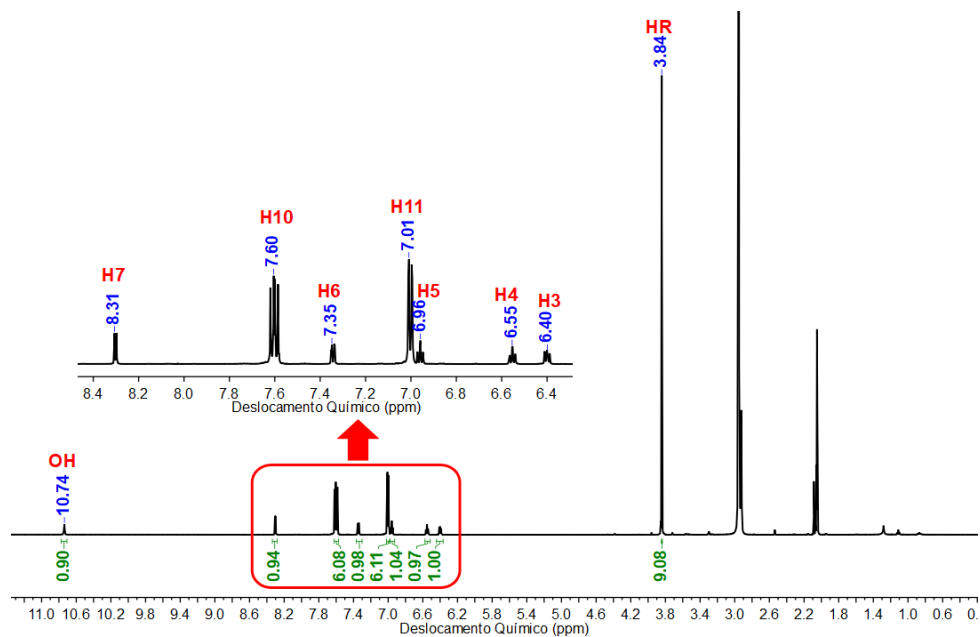
Mapa de contorno HSQC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tfpp})]$ (**CBZOX3**)Mapa de contorno HMBC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tfpp})]$ (**CBZOX3**)

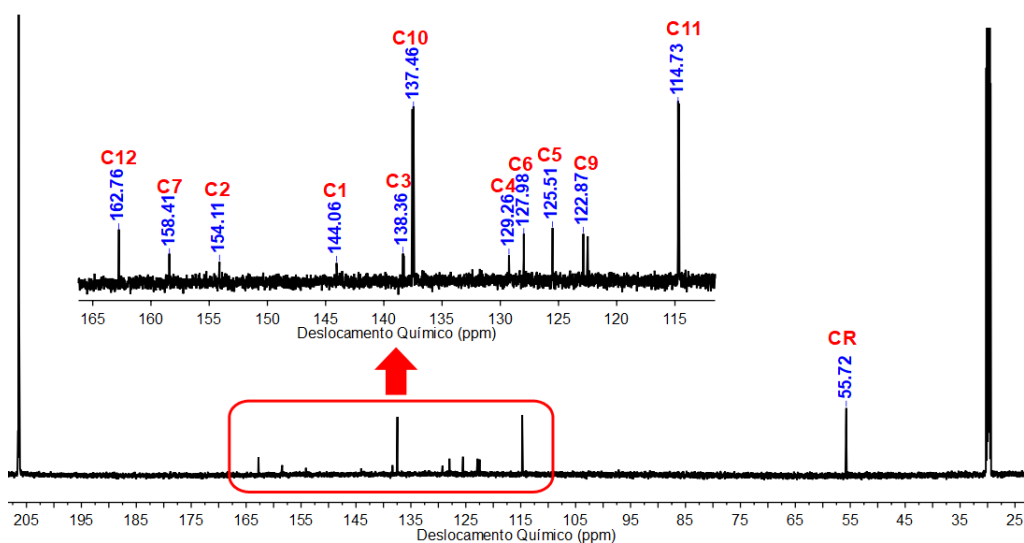
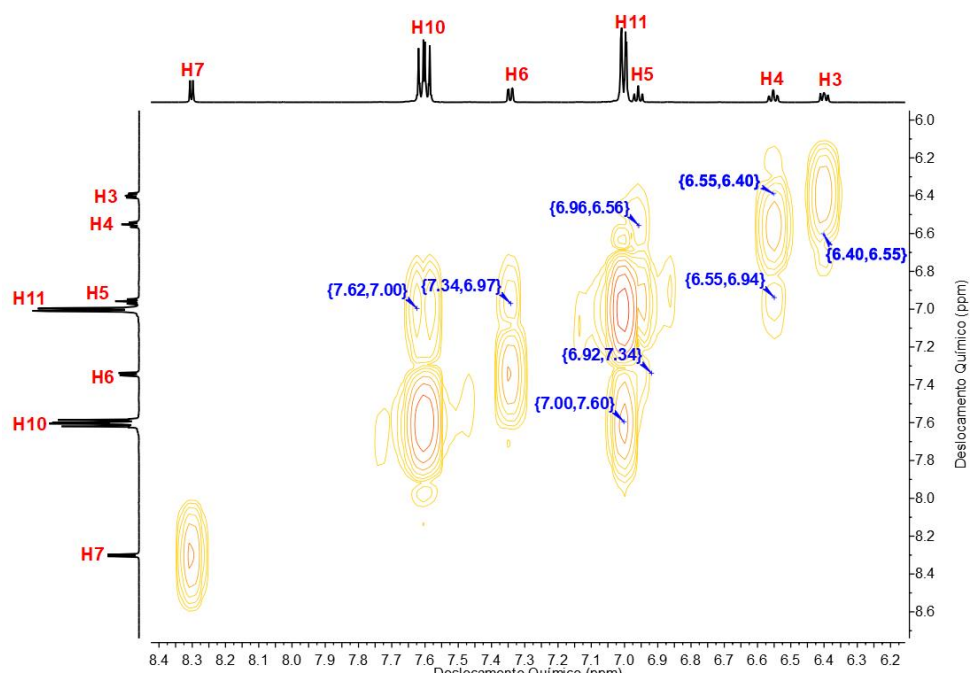
Tabela resumindo os dados obtidos por RMN para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tfpp})]$ (**CBZOX3**)

Posição	$\delta^1\text{H}$ (m, J=Hz, n ^o H)	COSY $^1\text{H} \rightarrow ^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	HSQC $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$	HMBC $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$
1	-	-	144,0	-	H7, H5, H3
2	-	-	154,0	-	H7, H6, H4
3	6,32 (dd, 1,35;7,52, 1H)	H4	138,0	C3	H5
4	6,59 (ddd, 1,58;7,70;7,52, 1H)	H3, H5	129,5	C4	H6
5	6,99 (ddd, 0,90;7,70;7,38, 1H)	H4, H6	126,0	C5	H3
6	7,38 (dd, 1,48;7,38, 1H)	H6	128,4	C6	H7, H5, H4
7	8,34 (s, 1H)	-	159,0	C7	OH, H6
8	-	-	-	-	-
9	-	-	127,2 (J=53Hz)*	-	H11
10	7,79 (d, 11,01, 6H)	H11	138,5	C10	H10
11	7,29 (d, 1,89, 6H)	H10	116,7 (J=252Hz)**	C11	H11
12	-	-	166,3	-	H10, H11
OH	10,63 (s, 1H)	-	-	-	-

multiplicidade: s=simpleto; d=dupleto; dd=duplo-dupleto; ddd=duplo-duplo-dupleto, m=multipleto

*referente ao acoplamento $^{13}\text{C}-^{31}\text{P}$; **referente ao acoplamento $^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$

Espectro de RMN de ^1H e expansão para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tmf})]$ (**CBZOX4**)

Espectro de RMN de ^{13}C e expansão para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tmf})]$ (**CBZOX4**)Expansão do mapa de contorno COSY para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{tmf})]$ (**CBZOX4**)

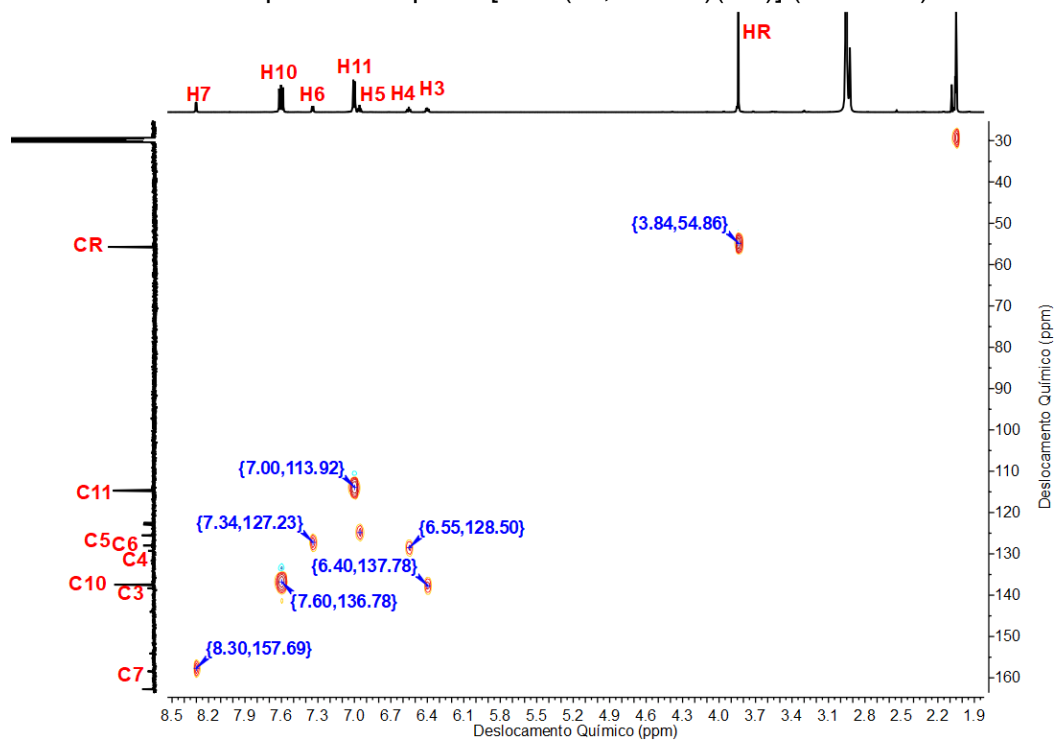
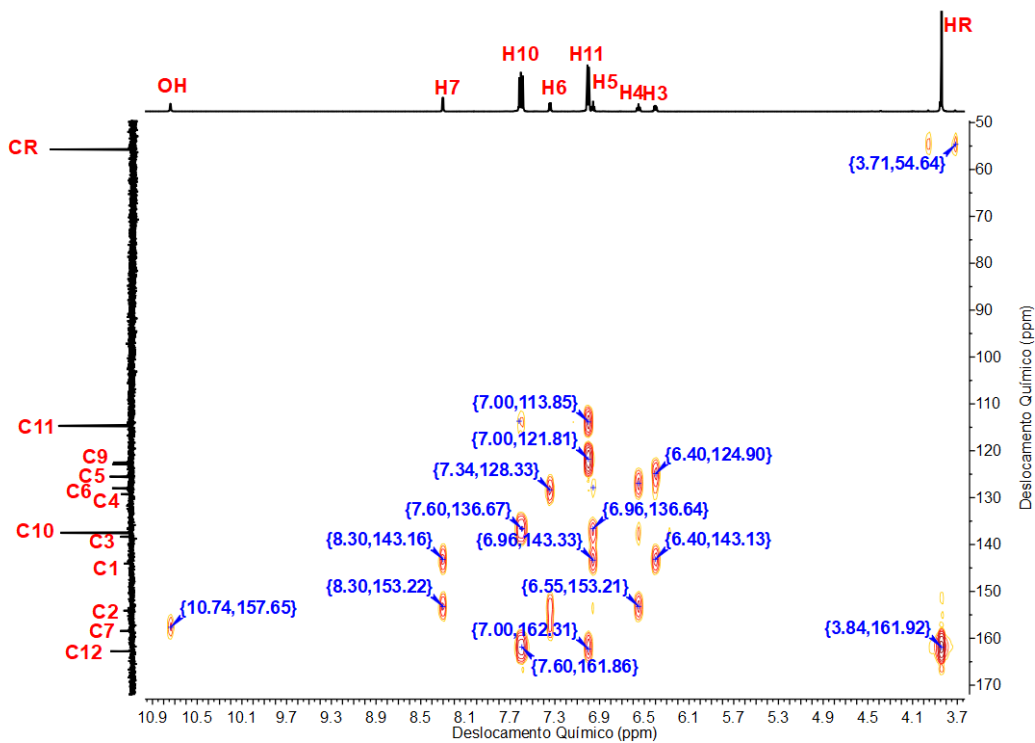
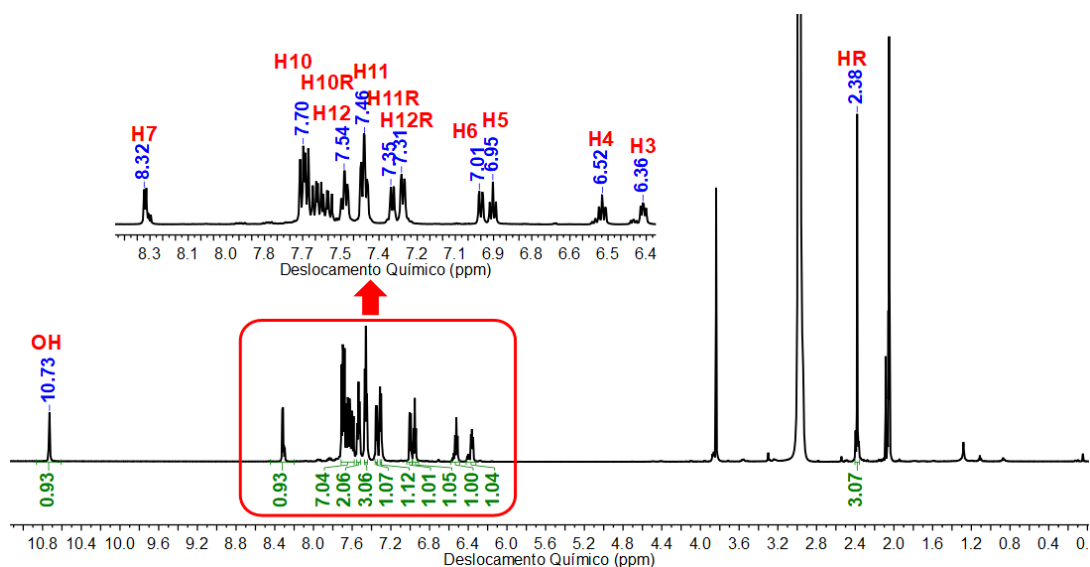
Mapa de contorno HSQC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, N\text{-bzox})(\text{tmf})]$ (**CBZOX4**)Mapa de contorno HMBC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, N\text{-bzox})(\text{tmf})]$ (**CBZOX4**)

Tabela resumindo os dados obtidos por RMN para o complexo $[PdCl(C^2,N\text{-bzox})(tmf)]$ (**CBZOX4**)

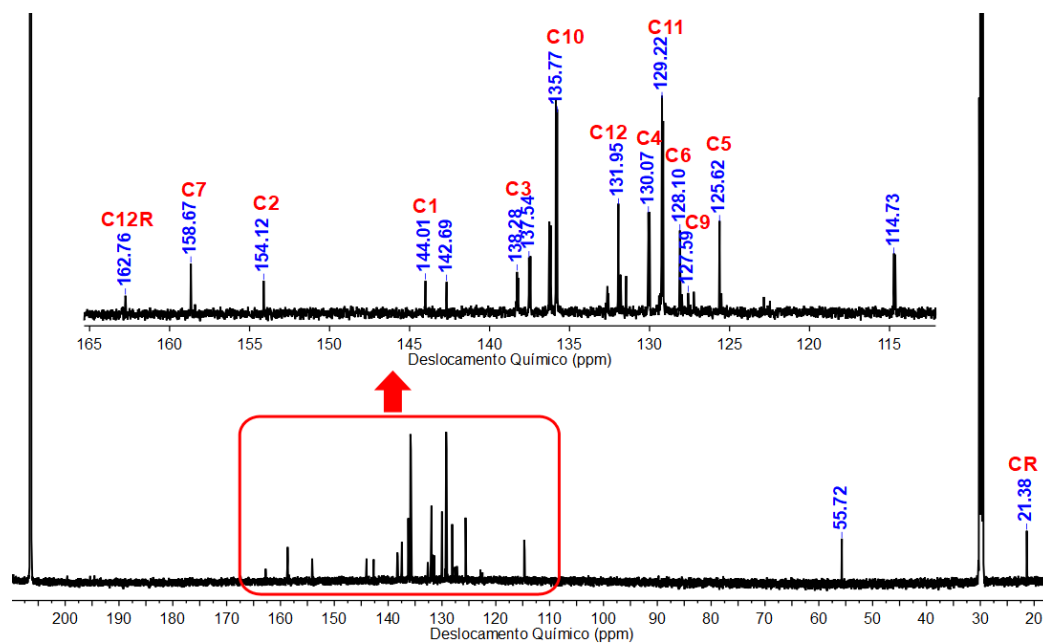
Posição	δ^1H (m, J=Hz, n ^o H)	COSY $^1H \rightarrow ^1H$	$\delta^{13}C$	HSQC $^1H \rightarrow ^{13}C$	HMBC $^1H \rightarrow ^{13}C$
1	-	-	144,1	-	H7, H5, H3
2	-	-	154,1	-	H7, H6, H4
3	6,40 (dd, 1,28;7,70, 1H)	H4	138,4	C3	H5
4	6,55 (ddd, 1,47;7,70;7,52, 1H)	H3, H5	129,3	C4	H6
5	6,96 (ddd, 0,73;7,52;7,34, 1H)	H4, H5	125,5	C5	H3
6	7,35 (dd, 1,65;7,34, 1H)	H5	128,0	C6	H5, H4
7	8,31 (s, 1H)	-	158,4	C7	OH
8	-	-	-	-	-
9	-	-	122,9 (J=57Hz)*	-	H11
10	7,60 (m, 6H)	H11	137,5	C10	H10
11	7,01 (m, 6H)	H10	114,7	C11	H11
12	-	-	162,8	-	H10, H11, CR
OH	10,74 (s, 1H)	-	-	-	-
R	3,84 (s, 9H)	-	55,7	CR	HR

multiplicidade: s=simpleto; dd=duplo-dupeto; ddd=duplo-duplo-dupeto, m=multipeto

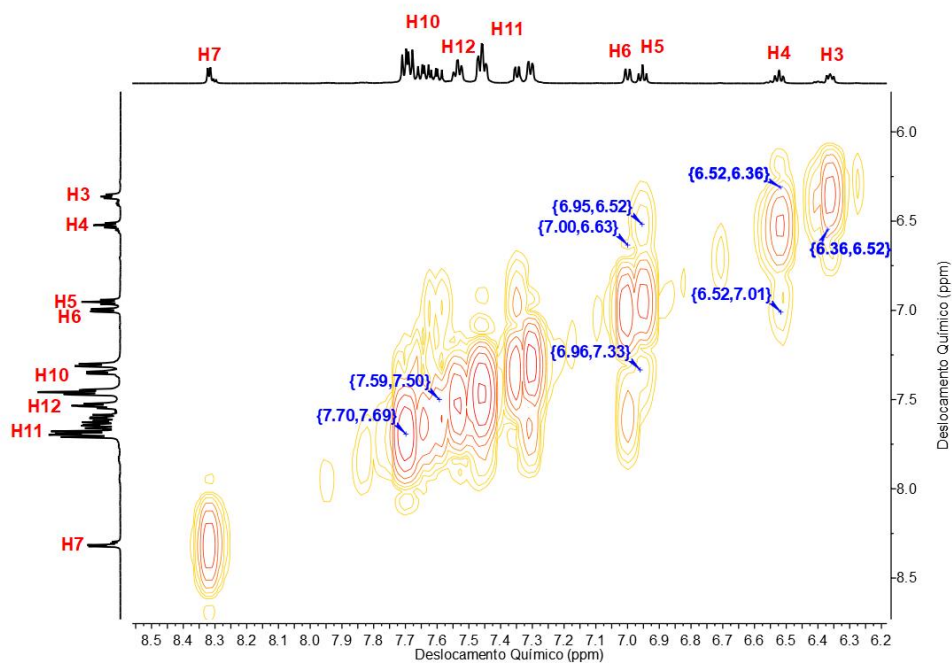
*referente ao acoplamento $^{13}C\text{-}^{31}P$

Espectro de RMN de 1H e expansão para o complexo $[PdCl(C^2,N\text{-bzox})(dpt)]$ (**CBZOX5**)

Espectro de RMN de ^{13}C e expansão para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{dpt})]$ (**CBZOX5**)



Expansão do mapa de contorno COSY para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{dpt})]$ (**CBZOX5**)



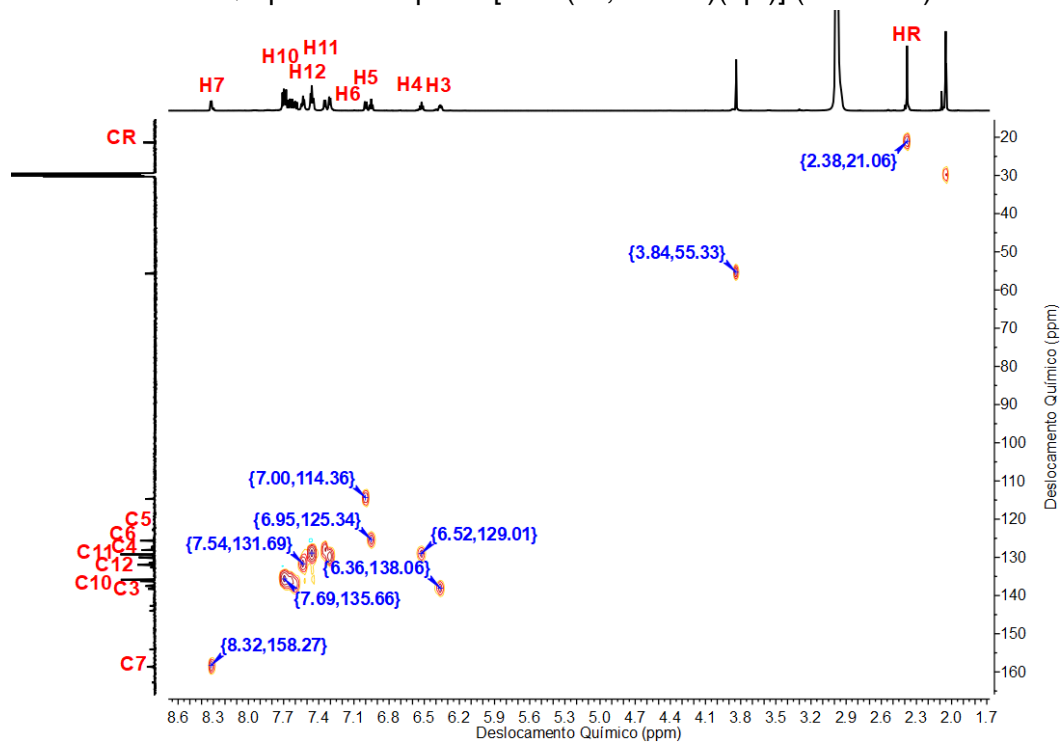
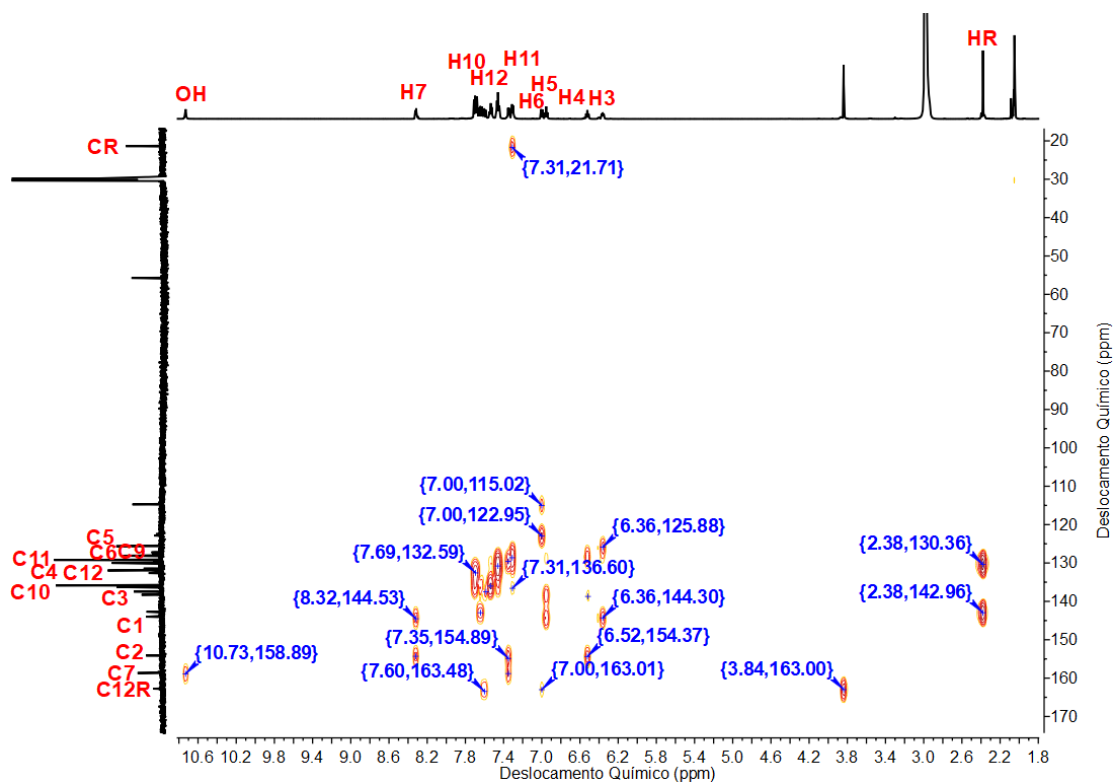
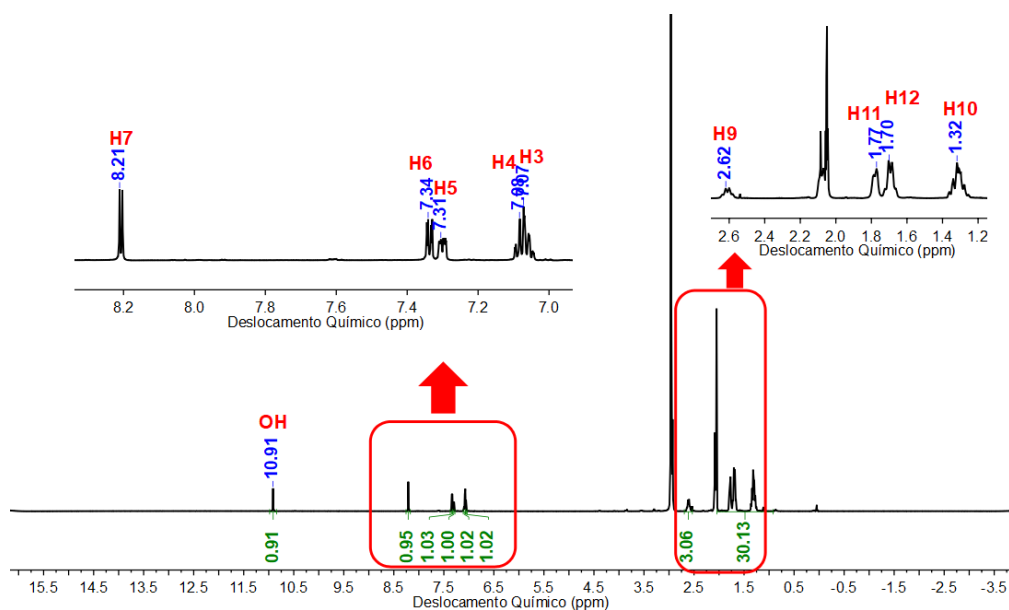
Mapa de contorno HSQC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{dpt})]$ (**CBZOX5**)Mapa de contorno HMBC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{dpt})]$ (**CBZOX5**)

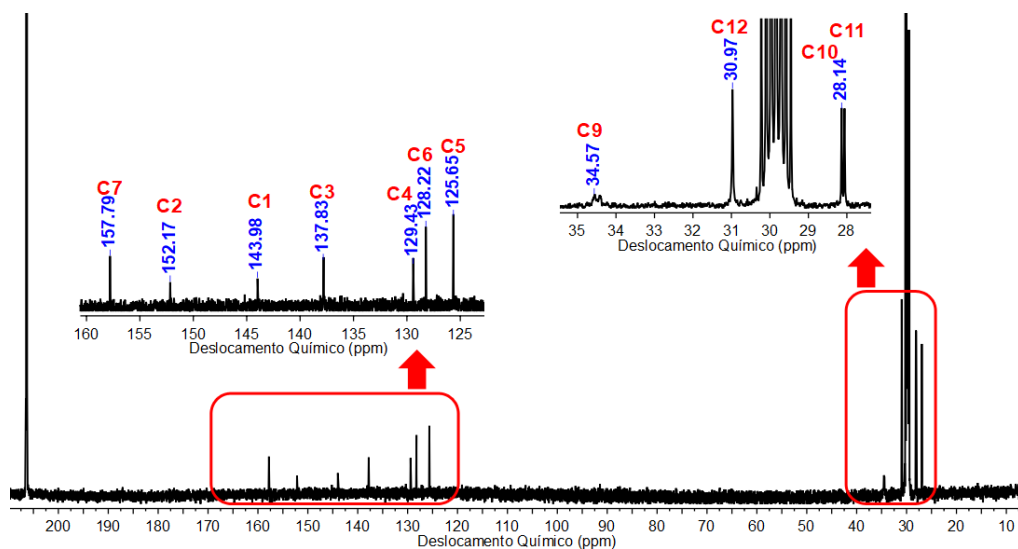
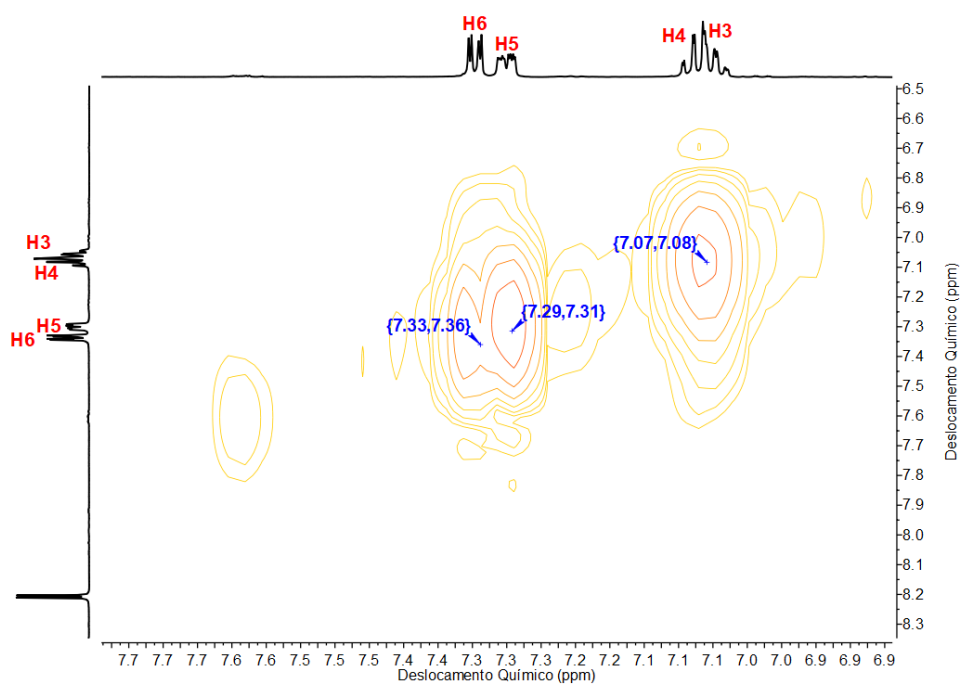
Tabela resumindo os dados obtidos por RMN para o complexo $[PdCl(C^2,N\text{-bzox})(dpt)]$ (**CBZOX5**)

Posição	δ^1H (m, J=Hz, n ^o H)	COSY $^1H \rightarrow ^1H$	$\delta^{13}C$	HSQC $^1H \rightarrow ^{13}C$	HMBC $^1H \rightarrow ^{13}C$
1	-	-	144,0	-	H7, H5, H3
2	-	-	154,1	-	H7, H4
3	6,36 (dd, 1,35;7,52, 1H)	H4	137,5	C3	H4, H5
4	6,52 (ddd, 1,28;7,70;7,52, 1H)	H3, H5	130,1	C4	-
5	6,95 (ddd, 1,03;8,62;7,52, 1H)	H4, H6	125,6	C5	H3
6	7,01 (dd, 1,65;8,62, 1H)	H6	128,1	C6	H5
7	8,32 (s, 1H)	-	158,7	C7	OH
8	2,38 (s, 3H)	-	-	-	-
9	-	-	127,6 (J=53Hz)*	-	-
10	7,70 (m, 6H)	-	135,8	C10	H12
11	7,46 (m, 6H)	H10	129,2	C11	-
12	7,54 (s, 2H)	-	132,0	C12	H10
OH	10,73 (s, 1H)	-	-	-	-
R	3,84 (s, 3H)	-	21,4	-	-

multiplicidade: s=simpleto; dd=duplo-dupleto; ddd=duplo-duplo-dupleto, m=multipleto

*referente ao acoplamento $^{13}C\text{-}^{31}P$

Espectro de RMN de 1H e expansão para o composto $[PdCl(C^2,N\text{-bzox})(PCy_3)]$ (**CBZOX6**)

Espectro de RMN de ^{13}C e expansão para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{PCy}_3)]$ (**CBZOX6**)Expansão do mapa de contorno COSY para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N}\text{-bzox})(\text{PCy}_3)]$ (**CBZOX6**)

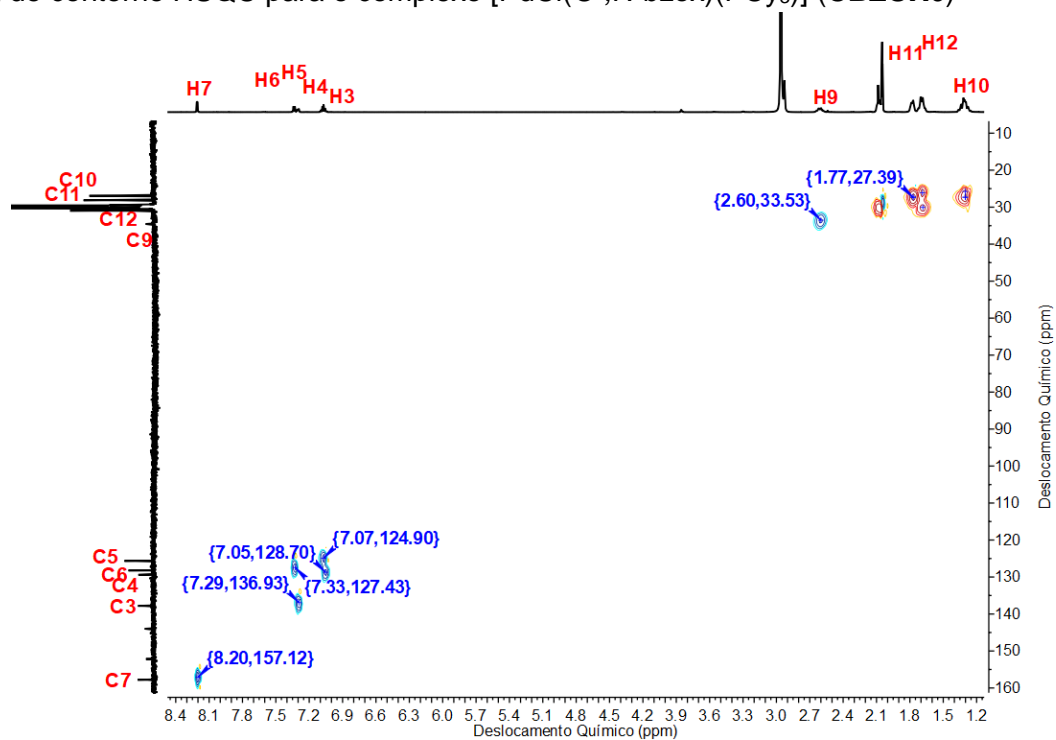
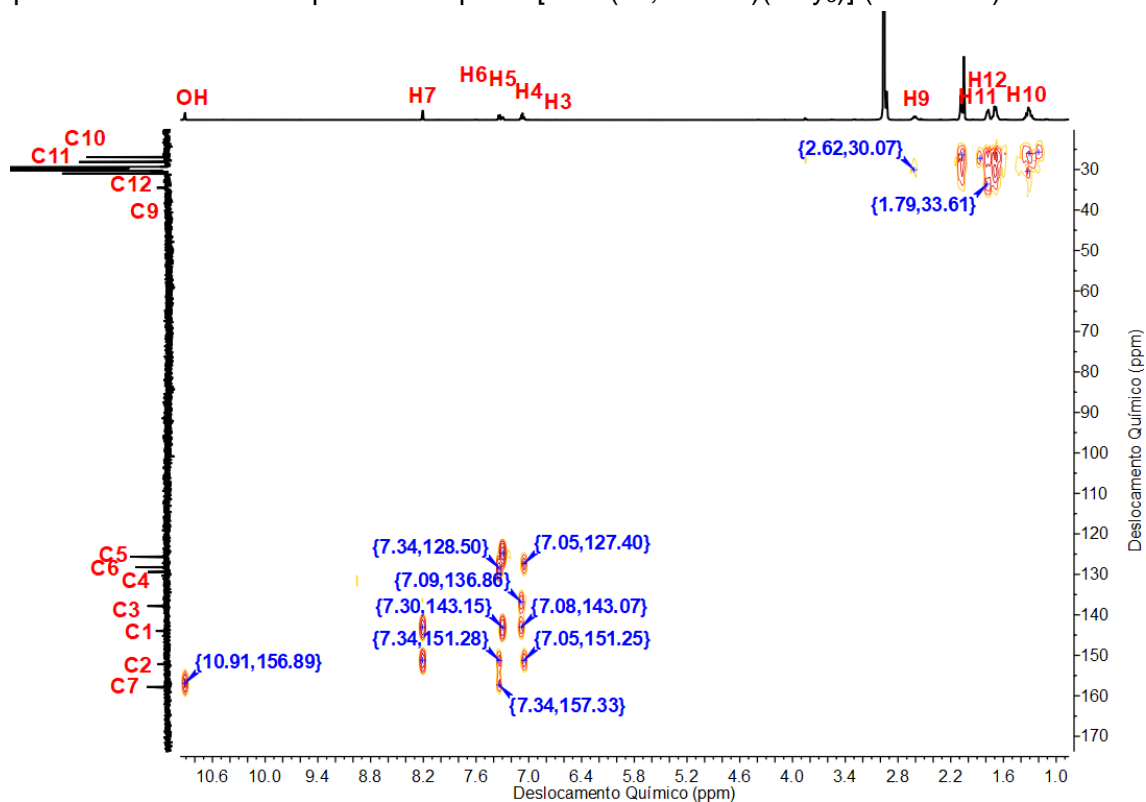
Mapa de contorno HSQC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{PCy}_3)]$ (**CBZOX6**)Mapa de contorno HMBC para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-bzox})(\text{PCy}_3)]$ (**CBZOX6**)

Tabela resumindo os dados obtidos por RMN para o complexo [PdCl(*C*²,*N*-bzox)(PCy₃)] (**CBZOX6**)

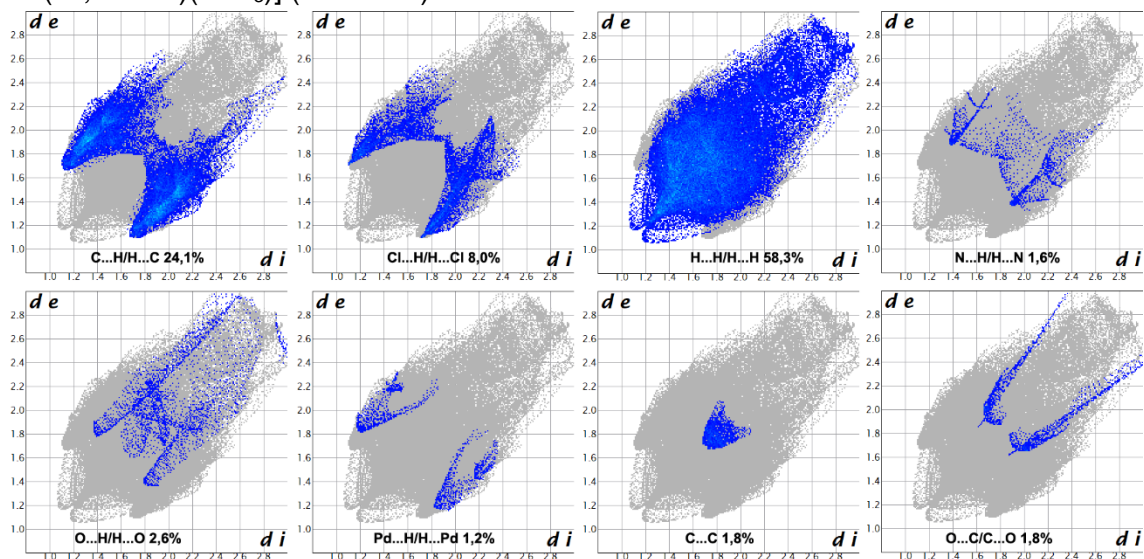
Posição	$\delta^1\text{H}$ (m, J=Hz, n ^o H)	COSY $^1\text{H} \rightarrow ^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	HSQC $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$	HMBC $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$
1	-	-	144,0	-	H7, H5, H3
2	-	-	152,2	-	H7, H6, H4
3	7,07 (dd, 1,35;7,52, 1H)	H4	137,8	C3	H6
4	7,08 (ddd, 1,12;7,52;7,02, 1H)	H3, H5	129,4	C4	H5
5	7,31 (ddd, 1,28;6,97;7,02, 1H)	H4, H6	125,6	C5	H4
6	7,34 (dd, 2,02;6,97, 1H)	H6	128,2	C6	H3
7	8,21 (s, 1H)	-	158,0	C7	H6
8	-	-	-	-	-
9	2,61 (m, 3H)	-	34,6 (J=19 Hz)*	C9	H11
10	1,32 (m, 6H)	H11	28,1	C10	H11, H12
11	1,77 (m, 6H)	H12	26,9	C11	H10, H12
12	1,70 (m, 3H)	H11	31,0	C12	H10, H11
OH	10,91 (s, 1H)	-	-	-	-

multiplicidade: s=simpleto; dd=duplo-dupeto; ddd=duplo-duplo-dupeto, m=multiplto

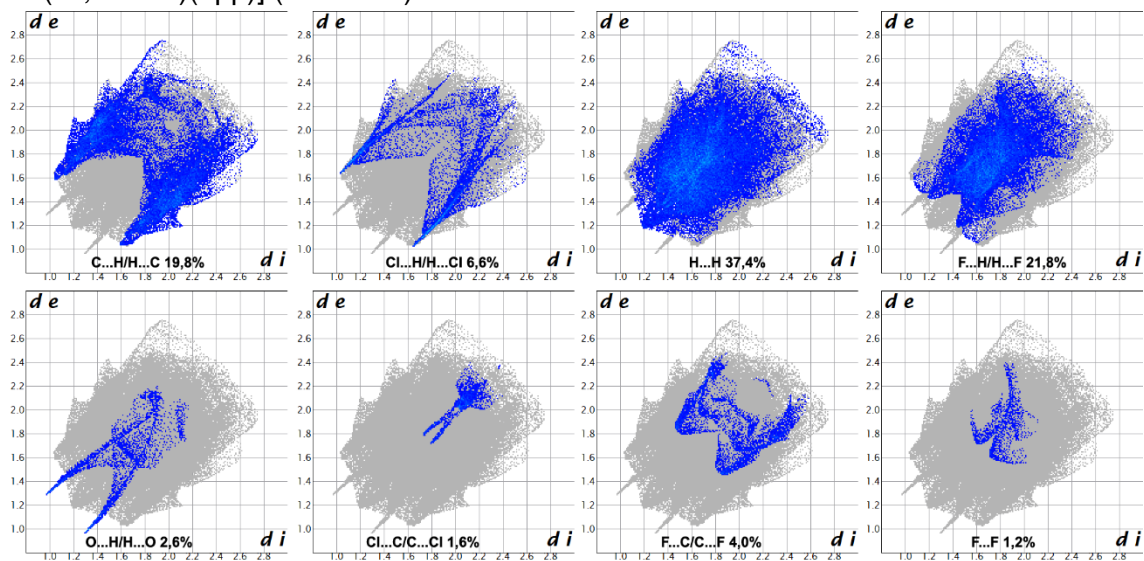
*referente ao acoplamento ^{13}C - ^{31}P

APÊNDICE F: Projeção bidimensional dos contatos intermoleculares mapeados com propriedade d_{norm} para os cristais obtidos dos compostos CBZOX e GAFOX.

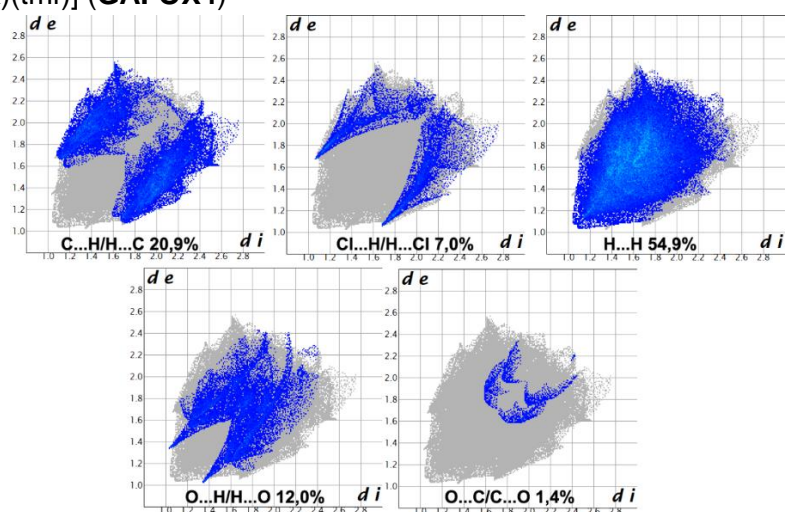
[PdCl(C²,N-afox)(PPh₃)] (GAFOX1)



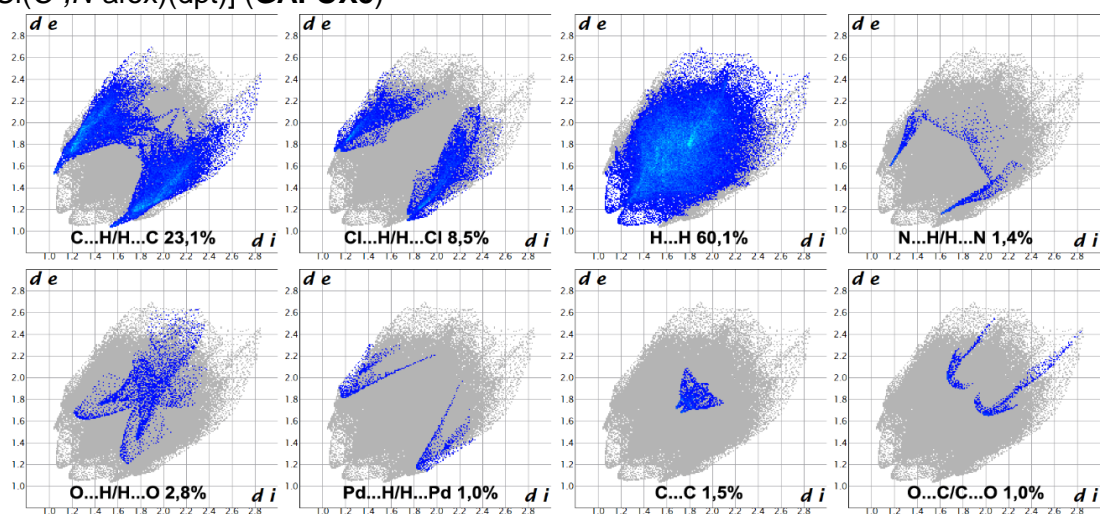
[PdCl(C²,N-afox)(tfpp)] (GAFOX3)



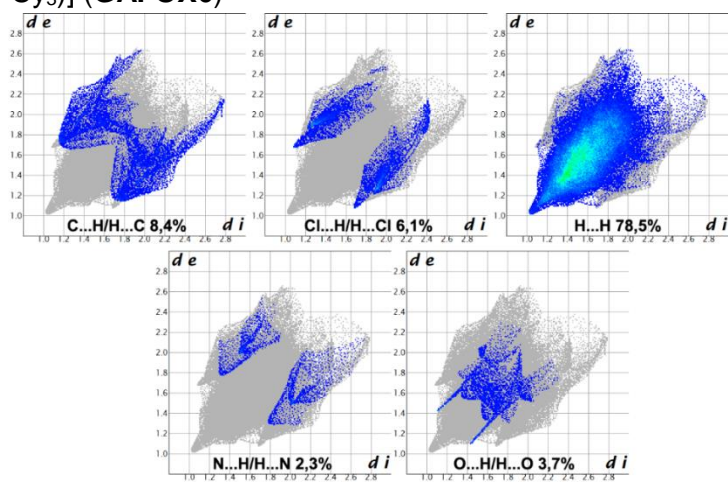
[PdCl(C²,N-afox)(tmf)] (GAFOX4)



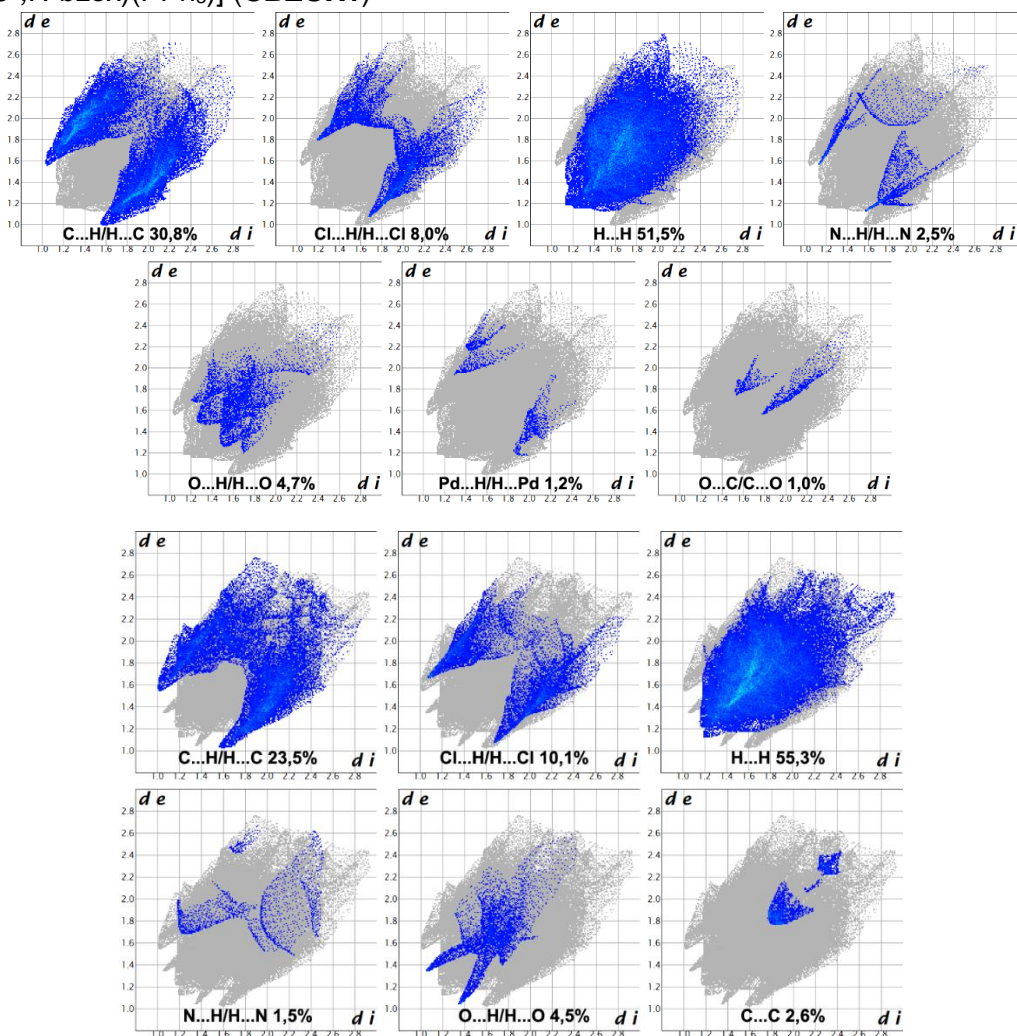
[PdCl(C²,N-afox)(dpt)] (GAFOX5)



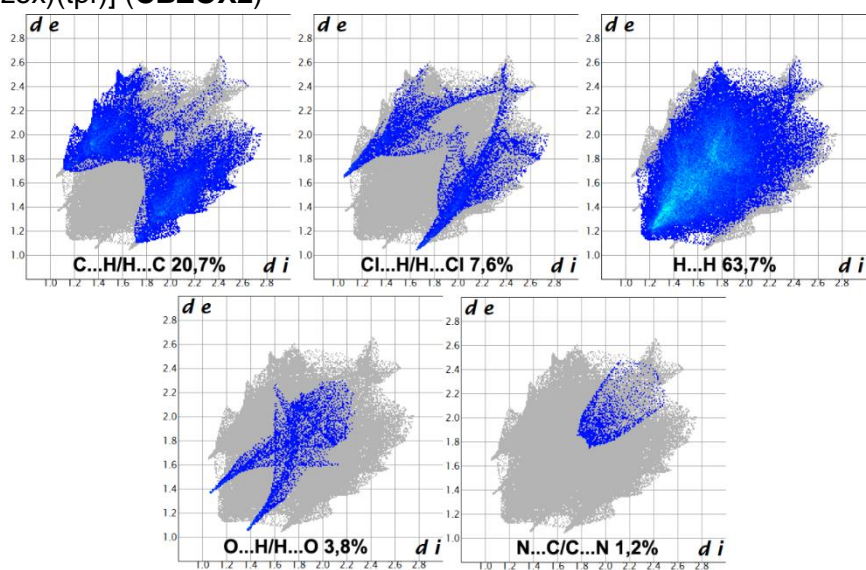
[PdCl(C²,N-afox)(PCy₃)] (GAFOX6)



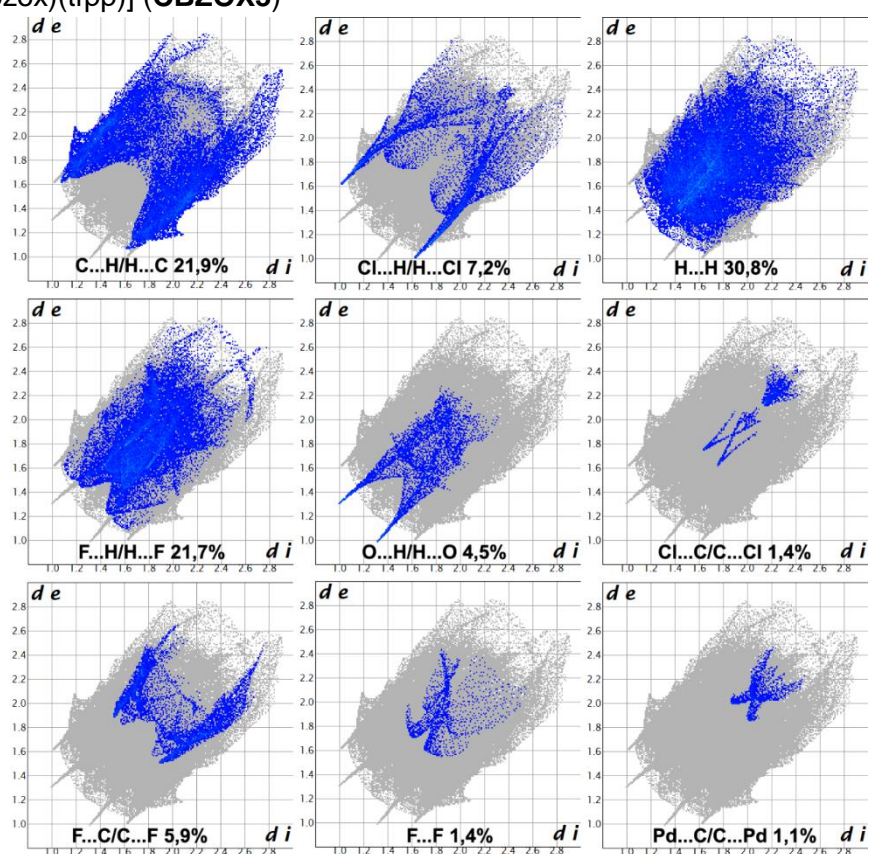
[PdCl(C²,N-bzox)(PPh₃)] (CBZOX1)



[PdCl(C²,N-bzox)(tpf)] (CBZOX2)



[PdCl(C²,N-bzox)(tfpp)] (CBZOX3)



[PdCl(C²,N-bzox)(PCy₃)] (CBZOX6)

