

Bárbara Regina Santos Feitoza

Ciclometalados de Paládio(II) contendo ligantes N- e P- doadores bidentados: Síntese, Caracterização e Estudos Biológicos

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

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto

Co-orientador: Prof. Dr. *rer. nat.* Adriano Bof de Oliveira

Araraquara

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

F311c Feitoza, Bárbara Regina Santos
Ciclometalados de Paládio(II) contendo ligantes N- e P-
doadores bidentados: síntese, caracterização e estudos
biológicos / Bárbara Regina Santos Feitoza. –
Araraquara : [s.n.], 2019
99 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Química
Orientador: Adelino Vieira de Godoy Netto
Coorientador: Adriano Bof de Oliveira

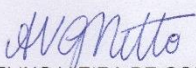
1. Paládio. 2. Compostos organometálicos. 3. Técnicas in
vitro. 4. Agentes antineoplásicos. 5. Ferroceno. I. Título.

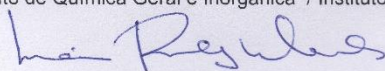
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

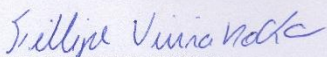
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: "Ciclometalados de Paládio(II) contendo ligantes N- e P- doadores bidentados: Síntese, Caracterização e Estudos Biológicos"

AUTORA: BÁRBARA REGINA SANTOS FEITOZA
ORIENTADOR: ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO
COORIENTADOR: ADRIANO BOF DE OLIVEIRA

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


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


Profª. Drª. MARIAN ROSALY DAVOLOS
Departamento de Química Geral e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara


Prof. Dr. FILLIPE VIEIRA ROCHA
Departamento de Química / Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia - UFSCar - São Carlos

Araraquara, 27 de fevereiro de 2019

DADOS CURRICULARES

1. Dados Pessoais

Nome: Bárbara Regina Santos Feitoza

E-mail: barbara.chemistry@gmail.com

Data de nascimento: 14/05/1990

Nacionalidade: Brasileira

Naturalidade: Aracaju – SE

Filiação: Jailson Cruz Feitoza e Cicera dos Santos Feitoza

Endereço para correspondência: Rua dos Libanezes, 730, bairro Jardim do Carmo, Araraquara – SP – Brasil

2. Dados Acadêmicos

- **2017 – 2019:** Mestrado em Química

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

Projeto: Ciclometalados de Paládio(II) contendo ligantes N- e P- doadores bidentados: Síntese, Caracterização e Estudos Biológicos

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto

Co-orientador: Prof. Dr. *rer. nat.* Adriano Bof de Oliveira

- **2010 – 2016:** Graduação em Química Bacharelado

Universidade Federal de Sergipe

Iniciação científica (2013 – 2016)

Projeto: Síntese e determinação da estrutura cristalina/molecular de tiossemicarbazonas derivadas de produtos naturais e seus respectivos complexos metálicos visando aplicações farmacológicas

Orientador: Prof. Dr. *rer. nat.* Adriano Bof de Oliveira

DADOS CURRICULARES

3. Idiomas

Inglês: Compreende razoavelmente; Fala razoavelmente; Escreve razoavelmente; Lê razoavelmente.

4. Prêmios e Títulos

2015: Prêmio destaque de Iniciação científica no 25º Encontro de Iniciação Científica PIBIC 2014/2015 na Universidade Federal de Sergipe

2014: Um dos melhores painéis apresentados na Seção de Química Inorgânica realizada durante a 37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

2014: Menção honrosa, I Escola de Química UFSCar – UFS

2012: Um dos melhores painéis apresentados na Seção de Química Inorgânica realizada durante a 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

5. Publicações

- 1) A.B. de Oliveira, J. Beck, C. Landvogt, R.L. Farias, B.R.S. Feitoza. Crystal structure of *N*-ethyl-2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-ylidene)hydrazinecarbothio-amide. *Acta Cryst. E*, **2017**, *E73*, 291–295.
- 2) A.B. de Oliveira, J. Beck, C. Landvogt, B.R.S. Feitosa, F.V. Rocha . Crystal structure of (*E*)-2-[4-(4-hydroxyphenyl)butan-2-ylidene]hydrazine-1-carbothioamide. *Acta Cryst.E*, **2015**, v. 71, p. o33-o34.

- 3) A.B. de Oliveira, J. Beck, J. Daniels, B.R.S. Feitosa, Crystal Structure of 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde-4-methylthiosemicarbazone. *X-Ray Struct. Anal. Online*, **2015**, 31, 5–6.
- 4) A.B. de Oliveira, B.R.S. Feitosa, C. Näther, I. Jess, Crystal structure of cis-bis[4-phenyl-2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ylidene)hydrazinecarbothioamidato- κ^2N',S]-nickel(II) monohydrate tetrahydrofuran disolvate. *Acta Cryst. E*, **2014**, E70, 101–103.
- 5) A.B. de Oliveira, B.R.S. Feitosa, C. Näther, I. Jess, Bis(4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde-4-phenyl-thiosemicarbazonato- N',S)nickel(II). *Acta Cryst. E*, **2014**, E70, m195.
- 6) A.B. de Oliveira, B.R.S. Feitosa, C. Näther, I. Jess, 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde-4-phenylthiosemicarbazone. *Acta Cryst. E*, **2014**, E70, o278.
- 7) A.B. de Oliveira, B.R.S. Feitosa, C. Näther, I. Jess, *N*-Methyl-2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ylidene)hydrazinecarbothioamide. *Acta Cryst. E*, **2014**, v. 70, p. o301-o302.
- 8) A.B. de Oliveira, B.R.S. Feitosa, C. Näther, I. Jess. *N*-Phenyl-2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ylidene)hydrazinecarbothioamide. *Acta Cryst. E*, **2014**, v. 70, p. o205-o205.
- 9) A.B. de Oliveira, J. Beck, J. Daniels, J. N. Santos, B.R.S. Feitosa. The charge-transfer complex 1-aminoanthraquinone 7,7 ,8,8 -tetracyanoquinodimethane (1/1). *Acta Cryst. E*, **2013**, v. 69, p. o301-o301.
- 10) A.B. de Oliveira, B.R.S. Feitosa, C. Näther, I. Jess. 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde thiosemicarbazone. *Acta Cryst. E*, **2013**, v. 69, p. o1861-o1861.

11) A.B. de Oliveira, C.S. Silva, C. Näther, I. Jess, B.R.S. Feitosa. 2-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-ylidene)hydrazinecarbothioamide. *Acta Cryst. E*, **2012**, v. 68, p. o2581-o2581.

6. Bolsas

- **2013 – 2014:** Bolsa de Iniciação científica concedida pelo CNPq.
- **2014 – 2015:** Bolsa de Iniciação científica concedida pelo CNPq.
- **2015 – 2016:** Bolsa de Iniciação científica concedida pelo CNPq.

Só eu conheço os planos que tenho para vocês: prosperidade e não desgraça e um futuro cheio de esperança. Sou eu, o SENHOR, quem está falando. Então vocês vão me chamar e orar a mim, e eu responderei. Vocês vão me procurar e me achar, pois vão me procurar com todo o coração

Jeremias 29:11-13

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço ao meu Bom Deus por ser meu maior provedor e suprir todas as minhas necessidades, além de mostrar que os Seus planos são sempre melhores do que os meus.

Agradeço a minha família que, mesmo distante geograficamente, sempre esteve presente espiritualmente me apoiando, especialmente ao meu avô paterno Josafá Feitoza que desde muito cedo me ensinou a buscar o maior tesouro desta vida, a sabedoria.

Ao meu orientador Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto pela supervisão e apoio científico.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. *rer. nat.* Adriano Bof de Oliveira pela orientação e dedicação mesmo que à distância.

Ao técnico do nosso laboratório, o Rafael Romano Domeneguetti, pelas medidas de infravermelho e suporte.

Ao Dr. Nivaldo Boralle e a Dra. Lucinéia Vizzotto pelas medidas de RMN e discussões científicas.

À Débora Eduarda Soares Silva pelas medidas de citotoxicidade *in vitro*.

E a todos os meus colegas que estiveram comigo nos momentos de trabalho e de lazer. Em especial à Caroline Moraes da Silva e a Jecika Maciel Velasques pela amizade, carinho e dedicação.

Agradeço a CAPES pela bolsa de mestrado.

Um pouco de ciência nos afasta de Deus. Muito, nos aproxima.

(Louis Pasteur)

Durante muito tempo perguntava a mim mesma por que Deus tinha preferências. Ele pôs-me diante dos olhos o livro da natureza, e compreendi que todas as flores por Ele criadas são formosas, que o esplendor da rosa e a brancura do lírio não eliminam a fragrância da violetinha nem a encantadora simplicidade da bonina. Entendi que se todas as pequenas flores quisessem ser rosas, perderia a natureza sua gala primaveril, já não ficariam os vergéis esmaltados de florinhas. Condescendo desta maneira, o Bom Deus mostra a Sua infinita grandeza. Assim como o Sol clareia ao mesmo tempo os cedros e cada pequena flor, como se na terra só ela existisse, assim também Nosso Senhor se ocupa de cada alma, como se não houvesse outra semelhante; e como na natureza todas as estações se dispõe de molde a fazer desabrochar na data prevista a mais singela margarida, assim também todas as coisas estão proporcionadas ao bem de cada alma.

(Santa Terezinha do Menino Jesus e da Sagrada Face)

RESUMO

Compostos ciclometalados de paládio(II) vêm sendo sistematicamente investigados não somente pelas suas propriedades catalíticas e mesogênicas mas, também, pela sua potencial aplicação como metalofármacos. Os complexos ciclopaladados contendo ligantes fosfínicos são uma classe bastante estudada por apresentarem mecanismos de ação diferentes daqueles conhecidos pelos agentes antitumorais tradicionais de platina. Nesse sentido, o objetivo central desse trabalho é sintetizar compostos organometálicos de Pd(II) contendo ligante benzaldeído-oxima e 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno a fim de investigar seu potencial biológico. Esses novos complexos serão caracterizados no estado sólido e em solução pelas técnicas de análise elementar (CHN), espectroscopia de absorção vibracional na região do infravermelho, difração de raios X em monocristal, espectroscopia de RMN em solução. Com a determinação das propriedades químicas e físicas desses novos complexos, os mesmos serão aplicados em ensaios de citotoxicidade *in vitro* com células MCF-7, A549 e MRC-5 a fim de avaliar seu potencial antineoplásico, além de ensaios bactericidas frente a bactérias *gram* positivas e *gram* negativas.

Palavras-chave: ciclopaladados, compostos organometálicos

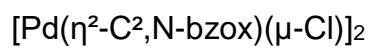
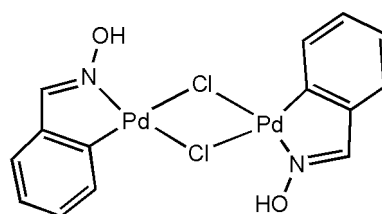
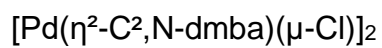
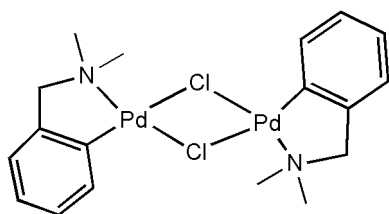
ABSTRACT

Cyclometalated complexes of palladium(II) have been systematically investigated not only for their catalytic and mesogenic properties but for the application as metallopharmaceuticals as well. Cyclopalladated containing phosphinic ligands are a notable class with an alternative biological mechanism different from that in platinum compounds regarding the anticancer activity. With this in mind, the purpose of this work is to synthesize organometallic compounds of Pd(II) derived from benzaldehyde-oxime and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene ligands to investigate their biological activity. The complexes were characterized in solid state and in solution techniques through CHN analysis, Infrared vibrational spectroscopy, Single crystal X ray diffraction and NMR spectroscopy in solution. Knowing the physical and chemical properties of these new compounds, in vitro cytotoxic assays with MCF-7, A549 and MRC-5 cells are performed to evaluate the antineoplastic potential, besides bactericidal activity against *gram* positive and *gram* negative bacteria.

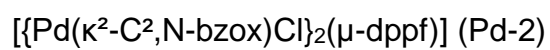
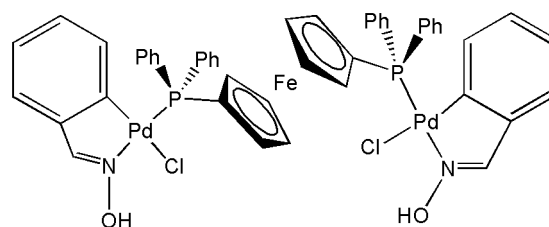
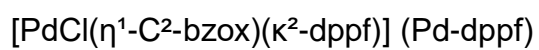
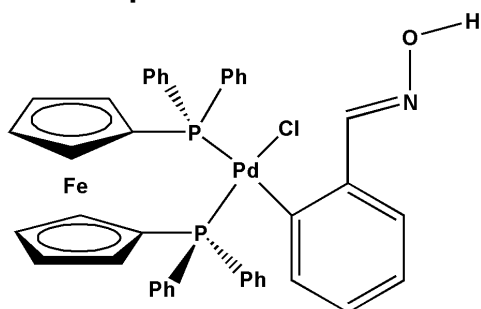
Keywords: cyclometalated, organometallic compounds

FÓRMULAS ESTRUTURAIS

Dímeros precursores



Novos complexos obtidos



SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1- Compostos organometálicos	14
1.2- Ciclometalados.....	26
1.3- Mecanismo de ciclometalação através da ligação C-H.....	27
1.4- Compostos de coordenação com atividade biológica.....	32
1.5- Ciclopaladados com atividade biológica.....	39
OBJETIVOS.....	42
2. PARTE EXPERIMENTAL.....	43
2.1- Solventes e Regentes.....	43
2.2- Metodologia.....	44
3. Caracterização dos Compostos.....	46
4. Sínteses.....	47
4.1- Síntese do dímero $[Pd(\eta^2-C^2,N-bzox)(\mu-Cl)]_2$ precursor.....	47
4.2- Síntese dos novos complexos.....	48
4.2.1- Síntese do complexo $[PdCl(\eta^1-C^2-bzox)(\kappa^2-dppf)]$ (Pd-dppf).....	48
4.2.2- Síntese do complexo $[Pd(\kappa^2-C^2,N-bzox)Cl]_2(\mu-dppf)$ (Pd-2).....	49
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	50
5.1- Análise elementar (C,H,N).....	50
5.2- Difração de raios X em monocristal do Pd-dppf.....	51
5.3- Difração de raios X em monocristal do Pd-2.....	56
5.4.1- Espectroscopia de infravermelho do Pd-dppf.....	60
5.4.2- Espectroscopia de infravermelho do Pd-2.....	63
5.5- Espectroscopia de RMN.....	65
5.5.1- Espectroscopia de RMN do Pd-2.....	66
5.5.2- Espectroscopia de RMN do Pd-dppf.....	74
5.6- Condutância molar do Pd-dppf.....	83
5.7- Ensaio bactericida.....	85
5.8- Atividade antiprolifetariva.....	86
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87
REFERÊNCIAS.....	89
ANEXO.....	92

INTRODUÇÃO

1. Introdução

1.1- Compostos organometálicos

Os compostos metalo-orgânicos ou organometálicos são caracterizados pela presença de pelo menos uma ligação M-C (onde M é um metal do bloco *s*, *p*, *d* ou *f*), que confere propriedades no âmbito químico e biológico inerentes a essa classe de compostos¹. Adicionalmente, um composto organometálico pode também ser caracterizado pela presença de ligações M-L, onde L é uma espécie ligante mais eletropositiva do que N, O e haletos. Ao contrário dos compostos clássicos de coordenação, ou complexos de Werner, os compostos organometálicos geralmente formam ligações químicas M-L e M-C de caráter mais covalente, e os metais encontram-se em um estado de oxidação mais baixo. Uma provável explicação para esse fenômeno seja a tendência que alguns dos ligantes clássicos têm de serem fortes σ -doador/ π -aceitador, como mostrado na série espectroquímica que nos diz que quanto maior o Δ , maior será a força da ligação M-L:



← Alto Δ

← Forte σ -doador/ π -aceitador

Baixo Δ →

π -doador →

Essa tendência que alguns ligantes possuem de serem fortes σ -doador/ π -aceitador dá origem ao efeito de retrodoação que consiste na aceitação, por parte do ligante, da densidade eletrônica proveniente do metal após este ter recebido densidade eletrônica do próprio ligante por meio da ligação coordenada, ou seja, é necessário que o ligante possua orbital vazio de simetria e energia adequadas para se sobrepor com o orbital *d* do metal, o que evidencia o seu caráter ácido. Mais precisamente, considerando os ligantes CO e PPh₃ que são bases moles de acordo com a definição de Pearson², para a formação da ligação M-L o orbital σ do ligante atua como σ -doador ou HOMO, e o orbital π^* ou σ^* atua como π -aceitador, ou LUMO. Em contrapartida, o LUMO, ou d_σ do metal, será aquele energeticamente mais

favorável para a sobreposição com o HOMO do ligante de modo que a retrodoação é feita do HOMO do metal, ou d_{π} , para o LUMO do ligante. A figura 1 a seguir esquematiza os orbitais de fronteira HOMO e LUMO do ligante e do metal realizando a retrodoação entre um metal e o ligante CO que se coordena através do par de elétrons não ligante do átomo de carbono. Nesse tipo de ligação sinérgica, tão importante quanto a simetria dos orbitais que irão se sobrepor, é a pequena diferença energética entre os orbitais do HOMO-LUMO. Essa pequena diferença energética resulta numa grande tendência para sobreposição desses orbitais e formação da ligação sinérgica, o que determinará a força da ligação M-L e, conseqüentemente, as propriedades físicas e químicas do complexo.

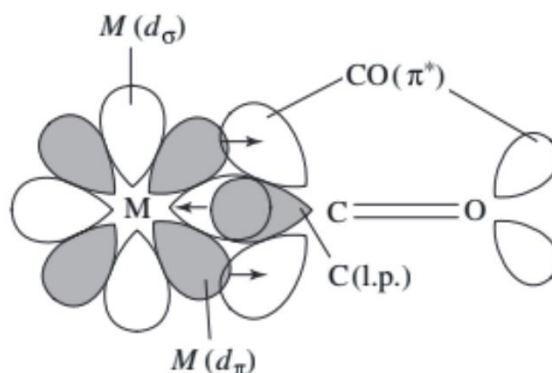


Figura 1: Esquemática dos orbitais de fronteira participantes da retrodoação entre um metal “M” e o ligante CO. Para maior clareza, apenas um conjunto dos orbitais π são representados. As regiões mais escuras dos orbitais correspondem às regiões ocupadas com densidade eletrônica, enquanto que àquelas na cor branca correspondem às regiões sem densidade eletrônica. A sigla l.p. significa “lone pair” ou par de elétrons não ligantes.

Fonte: Adaptado de Crabtree, 2014.

As fosfinas apresentam um comportamento muito similar ao caso do ligante CO ao formarem a ligação M-PR₃. O mesmo tipo de ligação sinérgica também é observada para esse tipo de interação, porém neste caso um outro conjunto de orbitais participam da retrodoação. No M-PR₃, o orbital σ do fósforo atua como σ -doador enquanto que o orbital σ^* atua como π -receptor. É importante destacar que no caso do fósforo os orbitais envolvidos, ou de fronteiras, serão de simetria σ , mas o tipo de interação que se dá na retrodoação do metal para o fósforo será lateralmente, o que resulta na denominação de “ π -aceitador”, pois a fosfina é uma molécula em que o átomo de fósforo encontra-se hibridizado sp^3 , diferente do CO onde o carbono encontra-se hibridizado sp e que de fato é um π -aceitador. A figura 2 a seguir

esquematisa os orbitais de fronteiras do átomo de fósforo e de um metal na formação da retrodoação.

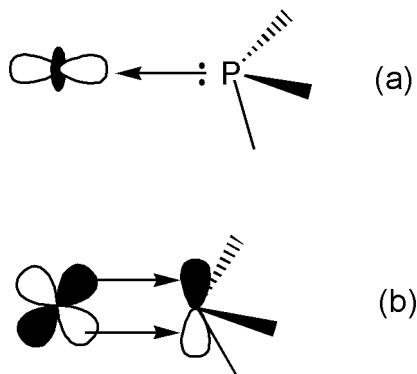
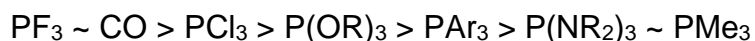


Figura 2: Orbitais de fronteira envolvidos na retrodoação entre os orbitais d de um metal e os orbitais σ do átomo de fósforo em um ligante PR_3 . Em (a) é mostrado o átomo de fósforo atuando como σ -doador, através do seu par de elétrons não ligante, para o orbital d_{z^2} do metal. Em (b) é mostrada a retrodoação do metal para o orbital σ^* do fósforo. Os orbitais em preto estão ocupados com densidade eletrônica.

Os diferentes grupos substituintes R ligados diretamente ao fósforo irão determinar a extensão da retrodoação. Geralmente, quanto maior a capacidade retiradora de elétrons do grupo ligado diretamente ao fósforo, maior a tendência π -aceitadora do fósforo, como mostrado na série a seguir:



Esse é um fenômeno tanto de caráter energético como simétrico. A ligação P-R se torna cada vez mais estável à medida que diminui o gap de energia entre os orbitais P-R(σ) e P-R(σ^*), sendo mais evidente para grupos R mais eletronegativos (figura 3).

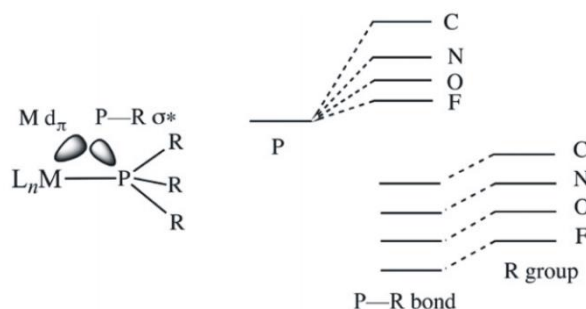


Figura 3: Representação do fator energético que contribui na retrodoação M-PR₃ considerando diferentes grupos R diretamente ligados ao fósforo.

Fonte: Adaptado de Crabtree, 2014.

Como consequência da maior contribuição do fósforo na ligação P-R(σ) devido a eletronegatividade do grupo R, será observado uma estabilização da ligação P-R(σ^*) e aumento do lóbulo do orbital σ^* em direção ao metal, favorecendo assim a sobreposição e retrodoação.

A natureza da ligação química M-C ainda era pouco compreendida nas primeiras sínteses dos complexos organometálicos. O primeiro complexo foi um sal de fórmula $K[PtCl_3(\eta^2-C_2H_4)]$ (sal de Zeise), sintetizado em 1825, mas sua estrutura molecular permaneceu um mistério até o início da década de 50 (figura 4)³.

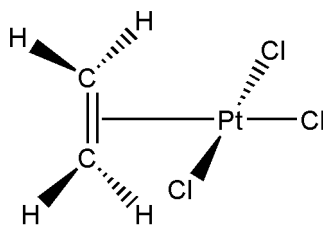


Figura 4: Esquema do primeiro composto organometálico reportado.

Apenas com a síntese e caracterização por difração de raios X em monocristal dos primeiros metalocenos é que a natureza da ligação M-C pôde ser estudada profundamente. A síntese do ferroceno, de fórmula $[Fe(\eta^5-C_5H_5)_2]$, possibilitou compreender o modo como átomos de carbono podem coordenar ao centro metálico de modo simultâneo formando ligações químicas idênticas⁴ (figura 5), o que permitiu elucidar também a estrutura do sal de Zeise. Os metalocenos, em especial o ferroceno, deu início a uma nova era na química de coordenação, onde era preciso sistematizar tanto a nomenclatura como a noção de disposição espacial dos átomos ao redor do centro metálico, além da definição da regra dos 18 ou 16 elétrons que conflui para a estabilidade dos complexos organometálicos.

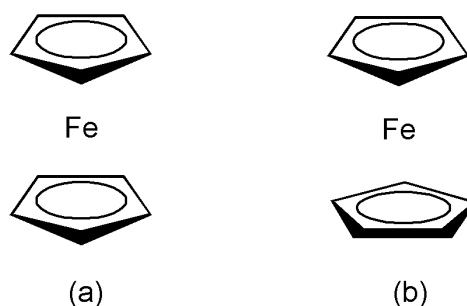


Figura 5: Esquemas da molécula de ferroceno na sua forma eclipsada (a) e estrelada (b).

Na figura 5 são mostradas as duas conformações mais comuns para a molécula de ferroceno. Em (a), o ferroceno encontra-se na conformação eclipsada de simetria D_{5h} , enquanto que em (b) é mostrada a conformação estrelada de simetria D_{5d} . A energia de rotação dos anéis Cp através do eixo Fe-Cp é de cerca de 4 KJ.mol^{-1} , baixa o suficiente para que seja possível uma livre rotação dos anéis. A conformação eclipsada é a mais estável na forma gasosa e em baixa temperatura⁵. No ferroceno, os ligantes $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ se comportam como um areno tridimensional, coordenando ao centro metálico como um ligante do tipo L_2X , de modo que quando os dois $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ estão coordenados temos $\text{Fe}(L_2X)_2$, ou seja, são 6 pontos de coordenação ao redor do centro metálico, semelhante a um complexo octaédrico⁶.

O complexo $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2]$, formado por ligantes arenos $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$, é um exemplo bastante didático para a compreensão da natureza da ligação M-C. Os ligantes arenos, assim como os PAr_3 e CO, são fortes π -ácidos, promovendo um maior desdobramento dos orbitais d do metal e formam ligações mais fortes, predominantemente covalentes. Essa tendência que os ligantes π -ácidos têm em formar ligações covalentes com os metais é exclusiva de complexos com metais de transição, pois os orbitais d estão energeticamente mais acessíveis para permitir a sobreposição eficiente com os orbitais π da molécula orgânica, gerando um conjunto de orbitais com energia similares, ou seja, promovendo a formação da ligação covalente (figura 6, c)⁷.

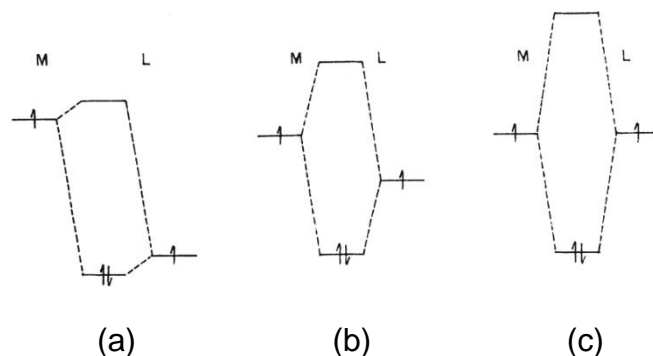


Figura 6: Diagramas de energia e interação dos orbitais do metal (M) e do ligante (L). Em (a) seria formada uma ligação do tipo iônica, em (b) originaria uma ligação polar, e em (c) é característico de uma ligação covalente.

Fonte: Adaptado de Powell, 1988.

Existe uma inter-relação entre o caráter covalente da ligação M-L, a força do ligante π -ácido e a obediência à regra dos 18 elétrons em complexos organometálicos. Os ligantes fosfínicos, carbonílicos e arenos, por exemplo, possuem uma eletronegatividade mediana e orbitais π^* ou σ^* vazios que ao interagirem com os orbitais do metal ocasionará uma estabilização do complexo. Supondo um complexo octaédrico ML_6 , é sabido que os orbitais ns , np_z , $(n-1)d_z^2$ e $(n-1)d_{x^2-y^2}$ estão ao longo dos eixos e que estes são de simetria adequada para se sobrepor com os orbitais σ do ligante. Os outros orbitais do metal do grupo t_{2g} (d_{xy} , d_{yz} , d_{zx}) permanecem como não-ligantes (figura 7).

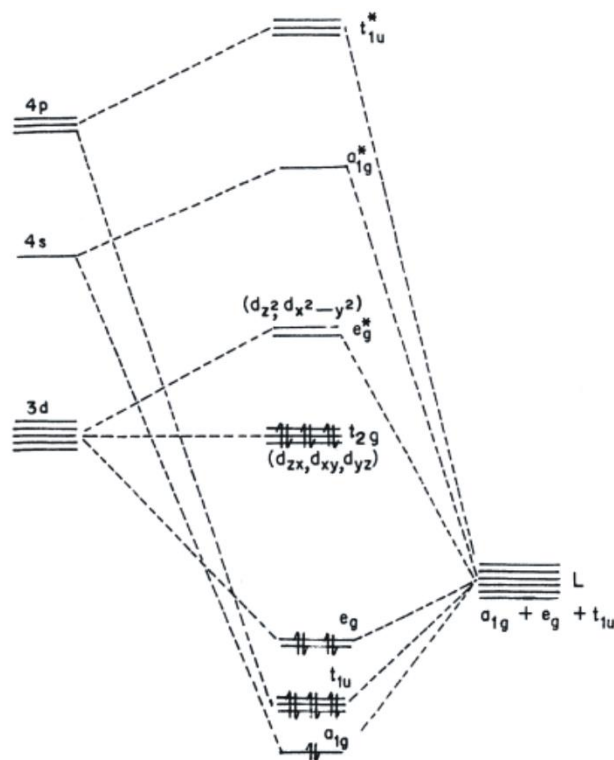


Figura 7: Diagrama do orbital molecular qualitativo de um complexo ML_6 , mostrando apenas a formação da ligação σ (coordenada).

Fonte: Adaptado de Jean, 2005.

A partir da figura 7, é possível notar que são necessários 18 elétrons, ocupando tanto os orbitais ligantes como os não ligantes, para que se tenha um complexo estável ou de camada fechada, semelhante a noção de configuração de um gás nobre.

Certamente existem exemplos de complexos que são estáveis com um número de elétrons diferente de 18, assim como existem as exceções para a regra do octeto⁸. No entanto, alguns complexos com 16 elétrons também são considerados estáveis, principalmente aqueles com configuração eletrônica $ns^2 (n-1)d^8$. Complexos formados por metais do grupo d^8 da tabela periódica quando tetracoordenados, ou do tipo ML_4 , sofrem a distorção de Jahn-Teller, adquirindo a geometria quadrática plana, o que eleva energeticamente o orbital $d_{x^2-y^2}$, tornando impraticável a estabilização do complexo através desse orbital (figura 8). Neste caso, os orbitais do metal que irão se sobrepôr com os do ligante para a formação da ligação σ serão d_{xy} , d_{xz} , d_{yz} e d_{z^2} , deixando o orbital $d_{x^2-y^2}$ vazio, porém disponível para receber mais um ou dois ligantes durante as reações de complexos quadrado planares, atingindo uma configuração de 18 elétrons⁹.

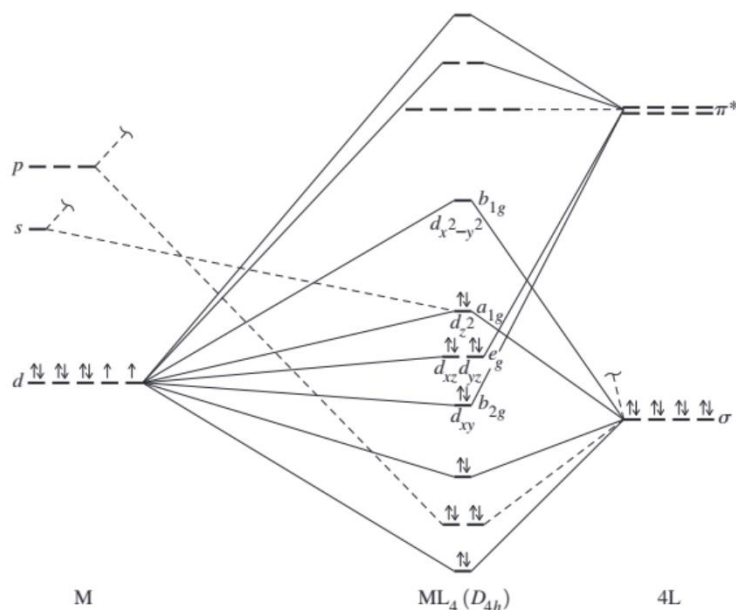


Figura 8: Diagrama do orbital molecular qualitativo de um complexo ML_4 , mostrando apenas a formação da ligação σ (coordenada).

Fonte: Adaptado de Jean, 2005.

Nos complexos com 16 elétrons de valência, a preferência pela geometria quadrática plana é observada para metais da segunda e terceira linha de transição, e para metais com ligantes de campo forte como o CN^- e ligantes fortes doadores como PR_3 (figura 9). Além disso, nesses complexos ML_4 , a geometria quadrática plana é preferida por razões eletrônicas, enquanto que a geometria tetraédrica será adotada por fatores estéricos¹⁰.

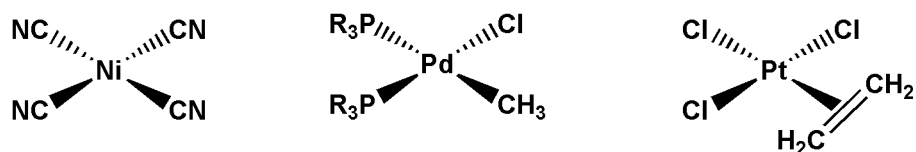


Figura 9: Exemplos de complexos com 16 elétrons de valência, geometria quadrática plana e metais $M(II)$.

O complexo $[Fe(\eta^5-C_5H_5)_2]$ e seus derivados, em que um átomo de hidrogênio em cada anel C_5H_5 é substituído por algum grupo que seja um forte σ -doador/ π -aceitador, deram origem a um vasto campo na química organometálica de complexos com propriedades singulares. A presença de grupos fosfínicos ligantes nos complexos $[Fe(\eta^5-C_5H_5)_2]$ possibilita a modulação das propriedades químicas do complexo, tais como a síntese e/ou reatividade, a resposta eletroquímica devido ao comportamento

de antena redox do fragmento ferroceno, e o modo de atuação frente às biomoléculas, baseados nos parâmetros eletrônicos e de ângulo característicos das fosfinas¹¹. O complexo 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (dppf) (figura 10, a) é um exemplo de um complexo com todas as atribuições notáveis de um complexo organometálico, além de também poder atuar como um “ligante complexo” na formação de um novo complexo como em $[Pd(\kappa^2\text{-dppf})Cl_2]$ (figura 10, b).

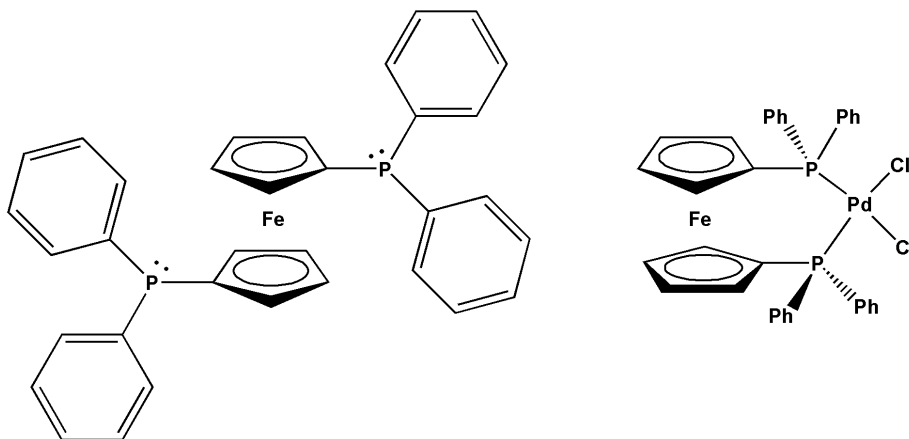


Figura 10: Esquemas estruturais do dppf livre (a), e do mesmo dppf atuando como ligante formando o complexo $[Pd(\kappa^2\text{-dppf})Cl_2]$ (b). Em (b) os grupos fenílicos estão representados como Ph, para maior clareza de visualização.

O $[Pd(\kappa^2\text{-dppf})Cl_2]$ é um complexo bimetálico heteronuclear onde, curiosamente, os centros metálicos, Fe^{2+} e Pd^{2+} , estão estabilizados com uma configuração de 18 e 16 elétrons, respectivamente. O uso do ferroceno e derivados do dppf ocupam um lugar de destaque na pesquisa para obtenção de novos e inovadores complexos, abrangendo desde a área da síntese de novos materiais como a de obtenção de metalofármacos^{12,13}. Devido à natureza de ligante difosfínico, o dppf é caracterizado como um ligante estratégico para a obtenção de complexos heterometálicos e com reatividades moduláveis. Isso é possível porque os ligantes fosfínicos se comportam como ligantes espectadores, modulando tanto as propriedades do centro metálico, como também as do complexo em si, permitindo que os ligantes atores participem nas reações químicas. A presença de ligantes espectadores no complexo poderá determinar as características estéricas e eletrônicas do complexo. Supondo que um complexo possua n ligantes espectadores, então existirá m posições disponíveis,

resultante de m-n, para ligantes atores que estarão em posições geométricas específicas, determinando como o complexo irá reagir.

Nesse contexto, muitas das propriedades dos ligantes fosfínicos precisam estar em harmonia. Para que a fosfina ou difosfina atue como um ótimo ligante espectador, é necessário que a ligação P-R (onde R pode ser alquil, aril ou H) não seja facilmente clivada e que não exista grupos retiradores de densidade eletrônica diretamente ligados ao fósforo ou ao grupo que está ligado ao fósforo, pois dessa forma o par de elétrons presente no fósforo seria desativado, dificultando ou impossibilitando a coordenação. A influência eletrônica que um ligante fosfínico causa em um complexo é propriamente observada ao analisar o efeito na retrodoação dos outros ligantes presentes no complexo. O parâmetro eletrônico de Tolman evidencia a extensão da retrodoação em ligantes carbonílicos presentes em complexos com diferentes ligantes fosfínicos. Como o efeito da retrodoação no ligante carbonílico pode ser visto no estiramento ligação C≡O, experimentos com complexos do tipo L-Ni(CO)₃, onde L é um tipo de fosfina, podem ser realizados a fim de avaliar o efeito eletrônico de diferentes fosfinas no complexo (Tabela 1).

Tabela 1: Efeito eletrônico na retrodoação do ligante CO como consequência do tipo de ligante fosfínico.

L in L-Ni(CO) ₃	ν_{CO} [cm ⁻¹]	L in L-Ni(CO) ₃	ν_{CO} [cm ⁻¹]
PBu ^t ₃	2056.1	PMePh ₂	2067.0
PCy ₃	2056.4	PPh ₃	2068.9
PPr ⁱ ₃	2059.2	P(OMe) ₃	2079.5
PEt ₃	2061.7	P(OPh) ₃	2085.0
PMe ₃	2064.1	PCl ₂ Ph	2092.1
PMe ₂ Ph	2065.3	PCl ₃	2097.0
P(o-C ₆ H ₄ Me) ₃	2066.6	PF ₃	2110.8

Como pode ser visto na tabela 1, quanto maior a capacidade doadora da fosfina, maior será a retrodoação na ligação C≡O e, conseqüentemente, menor será a energia do estiramento. O fator estérico do ligante fosfínico também é determinante na reatividade e no número de coordenação do complexo. O parâmetro estérico, ou θ , fornece o ângulo do cone formado pelo ligante fosfínico coordenado ao centro metálico (figura 11).

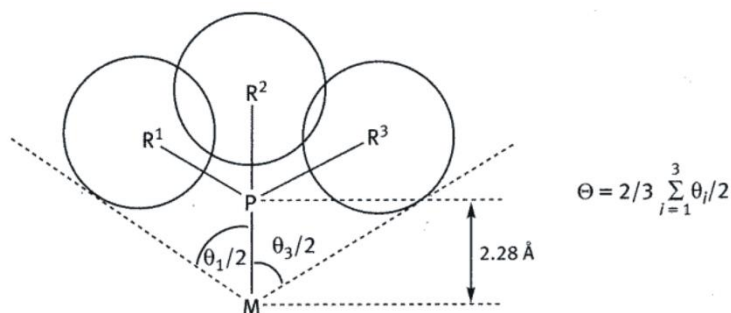


Figura 11: Esquemática do ângulo de cone formado pelo ligante fosfínico coordenado ao centro metálico M. A distância de ligação 2.28 Å é baseada na ligação Ni-P.

Fonte: Adaptado de Crabtree, 2014.

Tanto o parâmetro eletrônico quanto o estérico das fosfinas desempenham uma parte importante na predição ou estudo da reatividade de complexos que tenham ligantes fosfínicos em sua composição¹⁴. Esses parâmetros tornam os ligantes fosfínicos excelentes espectadores nas reações químicas dos complexos, sendo possível aplicá-los, por exemplo, na catálise para a obtenção de um determinado produto. Os parâmetros de Tolman foram o primeiro passo no estudo da influência de ligantes fosfínicos na reatividade de complexos organometálicos, principalmente em reações catalíticas. Porém, espécies químicas como o dppf e seu complexo de paládio(II) $[\text{Pd}(\kappa^2\text{-dppf})\text{Cl}_2]$ também demonstraram um grande potencial nesse ramo, principalmente em reações do tipo acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, Kumada-Hayashi e Mizoroki-Heck, assim como, aminação, hidroformilação, hidrogenação e hidrolisação de Buchwald-Hartwig. E essas atividades catalíticas estão fortemente relacionadas com o ângulo de quelação, como mostrado na figura 12 a seguir¹⁵.

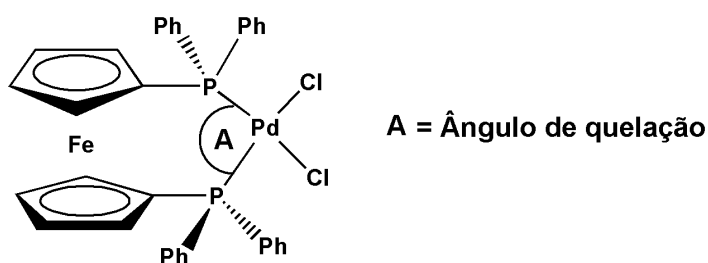


Figura 12: Esquema do $[\text{Pd}(\kappa^2\text{-dppf})\text{Cl}_2]$ mostrando o ângulo de quelação A.

Os ligantes fosfínicos estão entre os mais estudados na química organometálica. Os modos de coordenação e a flexibilidade de ligantes bidentados como o dppf dão

origem às várias aplicações, principalmente em catálise. No entanto, a habilidade que um composto possui de atuar como catalisador de reações químicas é apenas um vislumbre do que pode ser feito ao utilizar esses compostos na síntese de novos complexos. As reações catalíticas de compostos organometálicos podem ocorrer tanto com a formação ou clivagem de ligações C-C e C-H intramolecular, ou mesmo catalisando esse tipo de reação ao reagir com outras moléculas do meio.

Um exemplo de reação catalítica envolvendo um catalisador organometálico bioinorgânico é visto na coenzima cobalamina, constituída de um centro metálico de Co^{3+} hexacoordenado, equatorialmente por um anel corrin e axialmente por uma ligação Co-C ou Co-O (hidroxicobalamina) e Co-N (figura 13).

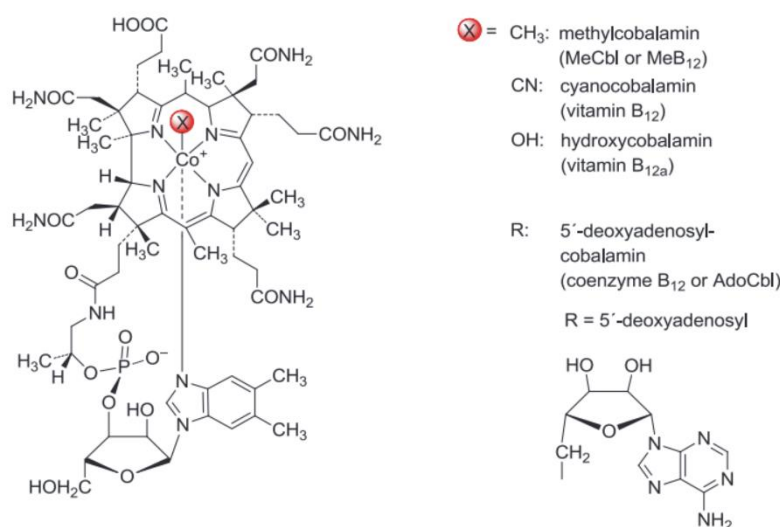


Figura 13: Representação da cobalamina ou vitamina B_{12} .
 Fonte: Adaptado de Shriver; Weller; Overton; Rourke; Armstrong, 2014.

A principal característica dessa coenzima é a sua capacidade de sofrer clivagem, tanto homolítica quanto heterolítica, da ligação Co-C, disponibilizando o fragmento alquil permitindo que certas reações no meio fisiológico possam ocorrer.

A coenzima vitamina B_{12} é um exemplo de “catalisador natural” que mostra a importância que as reações catalíticas podem ter para a manutenção de organismos complexos como o ser humano, embora a vitamina B_{12} seja sintetizada naturalmente apenas por bactérias e arqueias, e adquirida a partir da dieta de alimentos provenientes de origem animal¹⁶.

1.2- Ciclometalados

A química dos compostos organometálicos ciclometalados formados por metais do grupo d^8 é estudada desde a década de 1960 quando o primeiro composto dessa classe foi sintetizado. O ciclometalado ciclopentadienil [o-(fenilazo)fenil] de níquel(II) (Figura 14) foi o pioneiro na evidência de formação de complexos ciclometalados¹⁷.

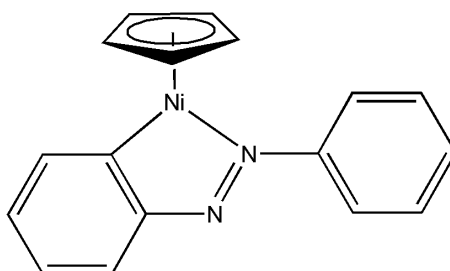


Figura 14: Esquema do primeiro complexo ciclometalado sintetizado.

Como pode ser visto na figura 14, um complexo organometálico é considerado ciclometalado quando o ligante sofre uma metalação intramolecular, formando um anel quelato, comumente de 5 membros mas podendo variar de 3 a 11 membros, contendo uma ligação química σ M-C e mais uma ou duas ligações com outro átomo doador diferente do carbono, estabilizando o ciclometalado, permitindo classificar como ciclometalado do tipo CY ou YCY, respectivamente (figura 15). Tomando como exemplo o complexo mostrado na figura 14, o ligante azobenzeno promove a formação de um ciclometalado do tipo CY.



Figura 15: Representação dos tipos de ciclometalados: CY e YCY.

No que diz respeito à natureza do átomo de carbono no substrato orgânico, este pode ser tanto sp^2 -aromático, sp^3 -alifático, benzílico ou vinílico, sendo esses os casos mais reportados¹⁸. Outra característica inerente aos complexos ciclometalados é a de que a ciclometalação ocorrerá entre o átomo de carbono doador e o outro átomo doador que se encontra na posição *orto* relativa a esse átomo de carbono, como mostrado na figura 14. Essa característica permite que o termo *orto*-metalado seja utilizado como um sinônimo de um ciclometalado.

A obtenção de ciclopaladados consistiu de um grande avanço na química de síntese. Inicialmente, a área mais beneficiada foi a catalítica, onde a presença do paládio é predominante. Devido as propriedades físicas e químicas dos ciclopaladados, estes são convenientemente aplicados na catálise homogênea, particularmente na formação de ligação C-C, um dos maiores pilares da química orgânica de síntese. Assim, áreas igualmente importantes receberam destaques, como a bioorganometálica em que são reportados compostos com atividade anticâncer, e a área da química de materiais com compostos fotoluminescentes e mesogênicos.

1.3- Mecanismo de ciclometalação através da ativação da ligação C-H

A ciclometalação pode ser feita através de 3 rotas principais: ativação da ligação C-H, adição oxidativa e transmetalização. No presente trabalho, será abordada apenas a rota da ativação da ligação C-H, pois foi método escolhido para a obtenção dos compostos estudados.

A síntese do ciclopaladado através da ativação da ligação C-H é um passo chave na formação de ligação C-C, acoplamento cruzado, e introdução de grupos funcionais em alcanos, sendo todas reações de aplicação industrial e de síntese em laboratório.

A metodologia mais versátil utilizada consiste na capacidade que o átomo Y (figura 21) possui de se ligar ao centro metálico com consequente ativação da ligação C-H. Essa ativação será melhor quanto maior for a habilidade do átomo Y em ser um bom liberador de densidade eletrônica para o sistema. Estudos destacaram que a presença de grupos $-\text{NO}_3$ na cadeia carbônica aromática, por exemplo, tende a desativar a reação¹⁹. Sendo assim, a ligação ao átomo Y favorece a metalação e promove a regioseletividade da reação. Do ponto de vista conceitual, essa metodologia é designada como *orto*-metalação dirigida (figura 16).

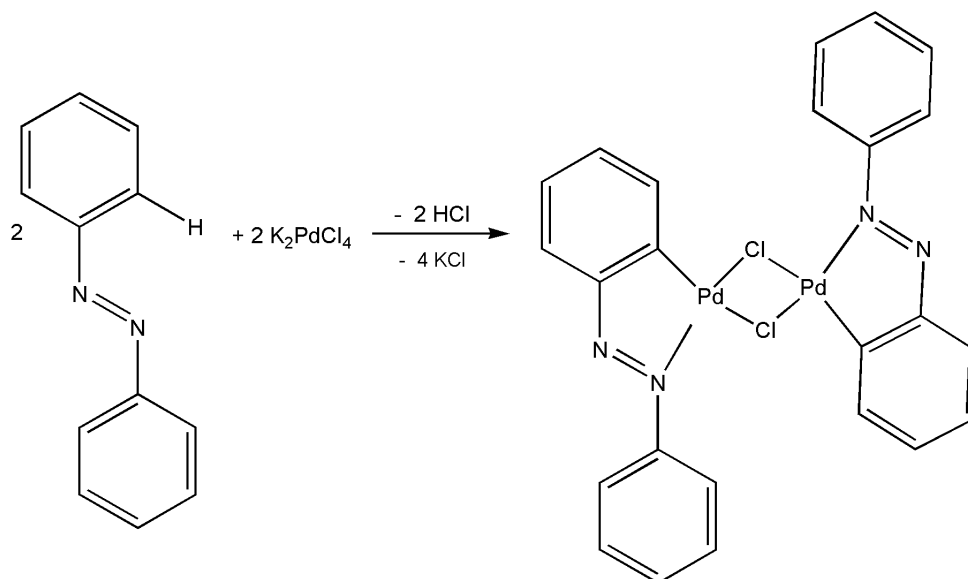


Figura 16: Esquema reacional de formação de um ciclopaladado derivado do azobenzeno e K_2PdCl_4 , através da ativação da ligação C-H decorrente da ortometalação.

Durante a ortometalação, a formação da ligação Pd-C é assistida pela ligação N-Pd (como mostrado na figura 15), o que confere à ligação organometálica uma estabilidade termodinâmica considerável. Nos ciclopaladados, os átomos Y geralmente são grupos imínicos, fosfínicos, aminas e tioéteres. Embora também sejam reportados ciclopaladados com selênio, arsênio, oxigênio e carbono. A preferência do paládio(II) em adquirir a geometria quadrática plana é o fator principal para a comumente formação do ciclometalado de cinco membros, pois proporcionará a angulação adequada próxima de um quadrado. Com isso, é possível racionalizar qual ligação C-H será ativada na molécula orgânica de modo que satisfaça as tendências previamente observadas.

A ativação da ligação C-H aromática é a melhor compreendida mecanisticamente dentre todas as ligações C-H. Os estudos cinéticos indicam que o comportamento reacional é bastante similar àquele observado na substituição eletrofílica aromática. No entanto, outro mecanismo que ocorre numa sequência de adição oxidativa-eliminação redutiva também é proposto. Mas como ainda não existem evidências no que diz respeito a caracterização de intermediários da reação que suporte qualquer um dos dois possíveis caminhos, o mecanismo de substituição eletrofílica ainda é o mais comum. A seguir são mostrados as etapas postuladas para a formação do *orto*-paladado através do mecanismo de substituição eletrofílica.

- **Etapa 1: Formação da ligação Pd-Y**

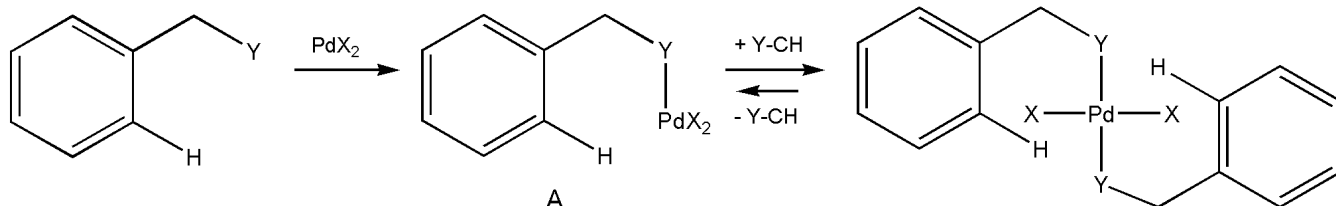


Figura 17: Etapa de formação da ligação Pd-Y na proposta do mecanismo de substituição eletrofílica.

Como já comentado, essa etapa 1 (figura 17) é crucial para a ativação da ligação C-H e estabilidade do complexo final, pois é através da formação da ligação Pd-Y que o carbono estará termodinamicamente mais susceptível à coordenar ao paládio com subsequente eliminação do hidrogênio. Após a etapa 1 e partindo do composto A, são propostos dois possíveis caminhos até a formação do ciclopaladado. Um caminho ocorre através da formação de uma ligação agóstica Pd-H e o outro com formação de complexos π e σ .

► **Etapas com formação de complexos agósticos**

- **Etapa 2: formação da ligação Pd-H agóstica**

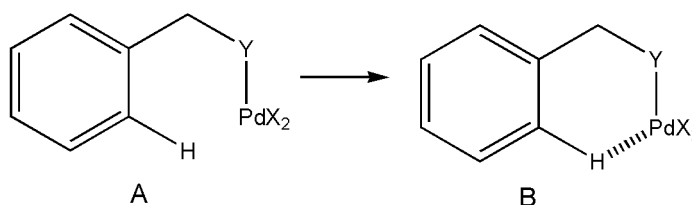


Figura 18: Etapa de formação da ligação agóstica Pd-H.

A capacidade que o átomo de hidrogênio tem de formar ligações com metais através das chamadas ligações agósticas ou anagósticas, ou até mesmo 3 centros-dois elétrons (3c 2e), permite compreender como uma ligação considerada tão inerte termodinamicamente como a ligação C-H seja passível de ser ativada a ponto de se observar a eliminação do próprio hidrogênio. As interações (3c 2e) promovem uma acentuada alteração na estrutura eletrônica e molecular do complexo, influenciando diretamente na reatividade dessas espécies. Assim, os complexos organometálicos agósticos e anagósticos são extensivamente explorados nesta área por exemplificarem de forma elegante o modo como uma ligação C-H pode ser

enfraquecida^{20,21}. A etapa 2 de formação da ligação agóstica Pd-H (figura 18) mostra claramente que uma ligação C-H-Pd no intermediário B é capaz de ativar uma ligação de caráter tão inerte como a C-H (tabela 2).

Tabela 2: Energia da ligação R-H para alguns compostos selecionados.

R-H	D(R-H) (Kcal.mol ⁻¹)
CH ₄	104
C ₂ H ₆	98
C ₃ H ₈	97
Ciclohexano	94
C ₆ H ₆	109
CH ₂ =CH ₂	106
CH≡CH	120
C ₆ H ₅ CH ₃	85
CH ₃ CN	79
H ₂	104
H ₂ O	118
PH	76,4
As-H	58,6
S-H	81,1
Se-H	66,1

- **Etapa 3: formação da ligação H-C-Pd e liberação de H-X para a formação do ciclopaladado**

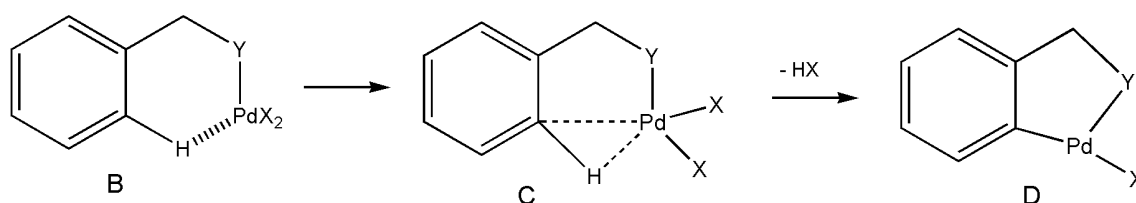


Figura 19: Etapa de formação do ciclopaladado.

A terceira e última etapa desse caminho reacional sugere a formação de uma segunda ligação agóstica, a H-C-Pd (figura 19). O intermediário C é o resultado da afinidade que o carbono adquire de se coordenar ao paládio após a coordenação dos átomos Y e H. Um rearranjo na esfera de coordenação do metal que passa de um composto pentacoordenado para um tetracoordenado resulta no ciclopaladado D e liberação de HX como consequência do enfraquecimento da ligação C-H.

► Etapas com a formação dos complexos π e σ

As etapas seguidas por esse caminho diferem bastante daquelas anteriores pois aqui não é considerada a formação de ligação agóstica em nenhum dos intermediários. A segunda etapa deste caminho (sendo a primeira etapa aquela da figura 17) considera que a ligação π do tipo η^6 -C₆H₅ do anel aromático no intermediário B é suficiente para que o carbono se torne apto a se coordenar ao paládio, formando um complexo intermediário C do tipo σ que favorece a eliminação do hidrogênio como H-X e geração do ciclopaladado D (figura 20)²².

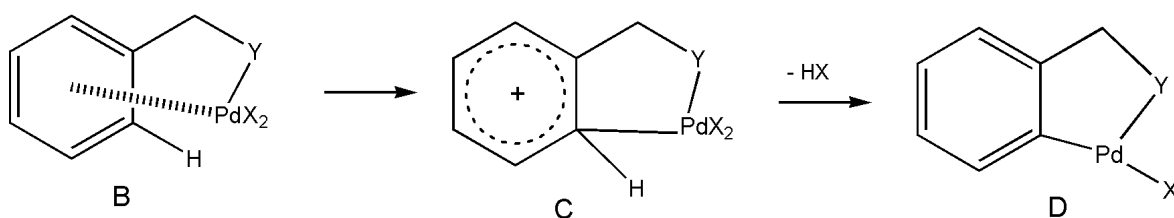


Figura 20: Etapas com a formação dos complexos π e σ .

Como pode ser visto na figura 20, esse caminho com a formação dos complexos π e σ é o mais se assemelha ao mecanismo de substituição eletrofílica de compostos orgânicos.

Após a formação do ciclopaladado através da *ortho*-metalação, é possível variar a natureza do anel *ortho*-metalado por meio da reação de transciclometalação que é um caso especial de ativação da ligação C-H (figura 21).

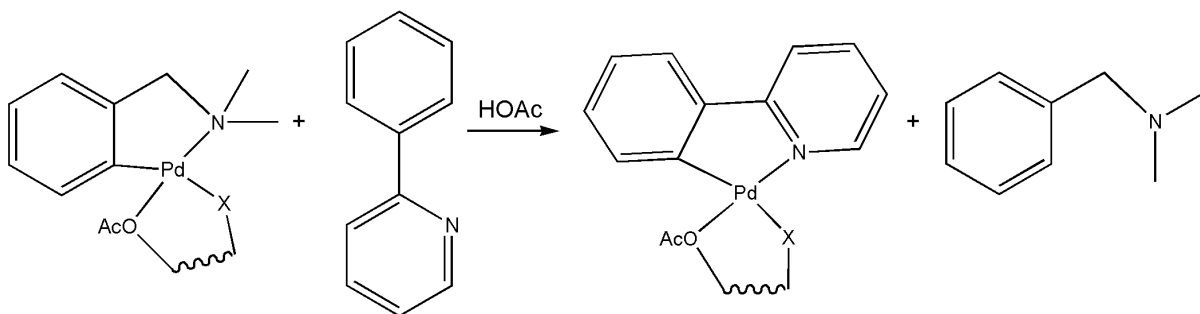


Figura 21: Exemplo de uma reação de transciclometalação.

Nesta reação ocorrem tanto o processo de formação como o de clivagem da ligação Pd-C que são diferenciados por reação dissociativa e associativa, respectivamente.

A etapa dissociativa é promovida pela protonação do átomo Y do complexo original que agora se encontra descoordenado. Como a ligação Pd-C monodentada é mais facilmente clivada em meio ácido, então é observada a dissociação dessa ligação. Estudos cinéticos sugerem que a dissociação do ligante originalmente ligado acontece concomitantemente com a formação do sal de paládio precursor, o que resulta em uma nova ciclometalação com a nova molécula orgânica escolhida para fazer a transciclometalação (2-fenilpiridina na figura 21). A troca entre as moléculas orgânicas, neste caso aminas, será mais eficiente quanto menos básica e mais mole for a molécula escolhida para substituir a original¹⁸.

1.4- Compostos de coordenação com atividade biológica

A presença de complexos metálicos ou organometálicos na natureza, mais precisamente no meio biológico, demonstra o papel que os elementos inorgânicos desempenham nas mais variadas funções fisiológicas. Embora a ocorrência e disponibilidade desses elementos presentes no organismo vivo seja bastante inferior à quantidade de matéria orgânica, na forma de traço, sua insuficiência ou excesso são capazes de desarmonizar toda a fisiologia do organismo humano, causando doenças e, em alguns casos, a morte (tabela 3)²³.

Tabela 3: Alguns sintomas característicos da deficiência de elementos químicos em humanos.

Elemento deficiente	Sintoma típico da deficiência
Ca	Crescimento esquelético retardado
Mg	Câimbras musculares
Fe	Anemia, desordem do sistema imune
Zn	Dano na pele, crescimento atrofiado, maturidade sexual retardada
Cu	Fraqueza da artéria, desordem no fígado, anemia secundária
Mn	Infertilidade, crescimento esquelético prejudicado
Mo	Retardação do crescimento celular, propensão para cáries
Co	Anemia perniciosa
Ni	Depressão de crescimento, dermatite
Cr	Sintomas de diabetes
Si	Desordem do crescimento esquelético
F	Cárie
I	Desordem da tireoide, metabolismo retardado
Se	Fraqueza muscular
As	Crescimento prejudicado em animais

O uso medicinal de compostos que possuam elementos metálicos ou semi-metálicos em sua constituição está presente na história da humanidade desde a antiguidade, sendo registrado o uso de ouro, ferro e até mesmo o arsênio. Sendo este último considerado tóxico, contrariamente ao senso comum, a primeira metalodroga foi à base de arsênio, a Salvarsan® (figure 22), utilizada no tratamento da sífilis, uma das principais causas de morte na época^{24,25}.

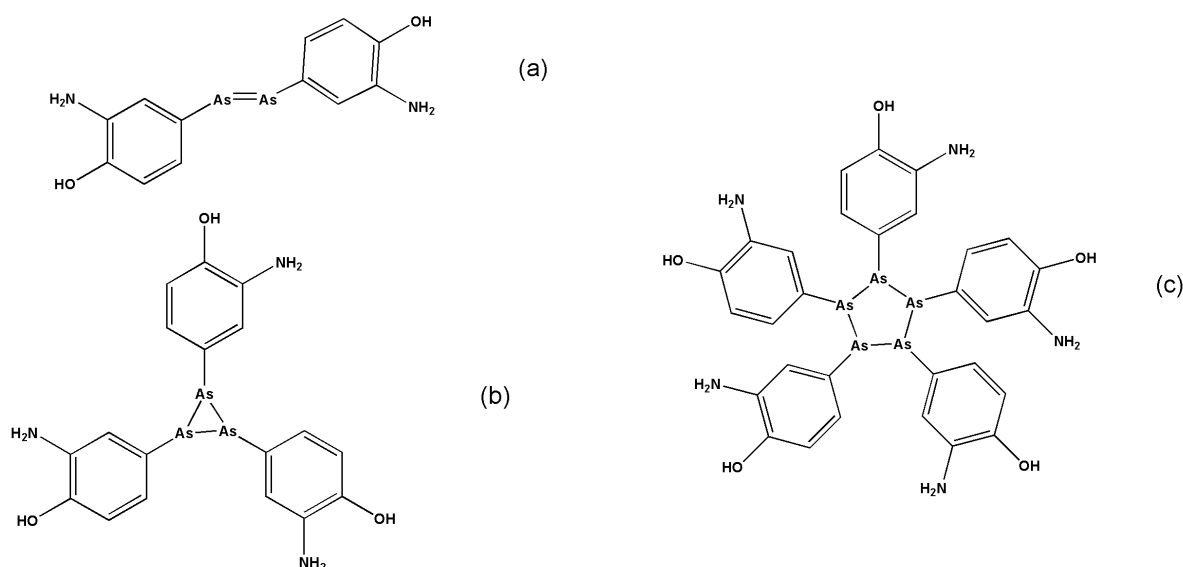


Figura 22: Estruturas do Salvarsan®. Em (a) é a estrutura proposta inicialmente momento de sua descoberta. As estruturas em (b) e (c) são o trímero e pentâmero, respectivamente.

No entanto, segundo a Organização Mundial da Saúde, atualmente, a segunda maior causa de morte na população mundial é o câncer, ficando atrás somente da doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral. O câncer é um termo genérico para um largo espectro de doenças caracterizado pelo crescimento e multiplicação anormal das células e que se espalha por todo o corpo e órgãos na forma de tumores e neoplasmas, sendo os casos de câncer de mama, pulmão e colo retal os mais comuns (figura 23).

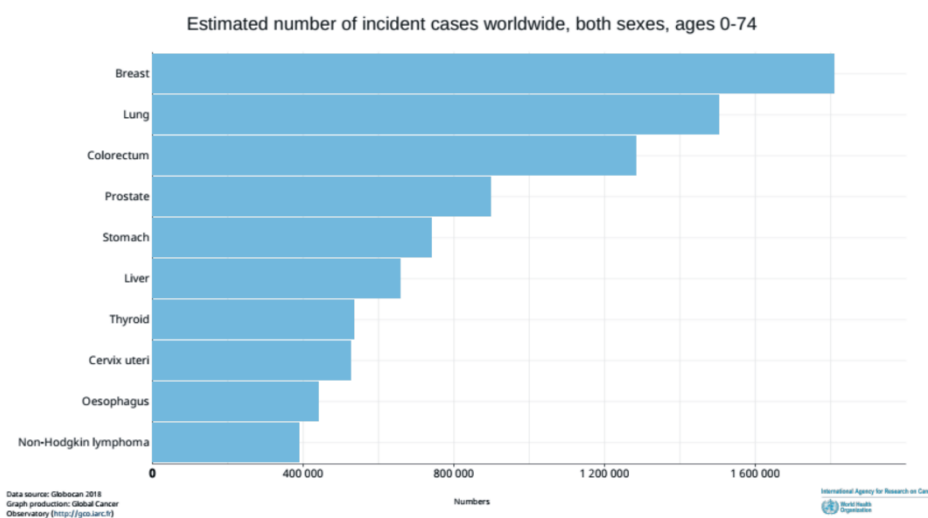


Figura 23: Estimativa do número de casos de câncer no mundo para ambos os sexos e faixa de idade 0-70 anos.

Diante dessa problemática, grande parte dos esforços dos cientistas envolvidos em pesquisas que envolve principalmente as áreas da química inorgânica medicinal e bioinorgânica estão voltados no desenvolvimento de metalodrogas para o tratamento do câncer. O fator motivacional para essa busca foi o uso clínico da primeira substância puramente inorgânica, a *cis*-diaminodicloroplatina(II) ou comumente abreviada como cisplatina (figura 24).

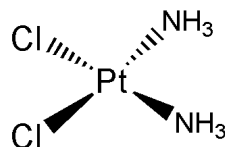


Figura 24: Estrutura da *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]

A descoberta da atividade antitumoral da cisplatina estava completamente fora do escopo da pesquisa em que seus compostos precursores estavam envolvidos. Os

estudos do professor de biofísica Barnett Rosenberg e colaboradores, em 1960, acerca do efeito do campo elétrico no crescimento celular da bactéria *E. coli* conduziram à descoberta da atividade de inibição da replicação celular dessas bactérias, sendo observado uma alteração no formato e alongamento dos microrganismos. A partir dessa constatação, uma série de experimentos foram conduzidos a fim de compreender o modo como as substâncias presentes no meio reacional poderiam estar se combinando.

O meio reacional era constituído de uma cela com eletrodo de platina, havia oxigênio, íons NH_4^+ e Cl^- , sendo constatado que estavam presentes também íons de Pt^{4+} provenientes de uma possível oxidação do eletrodo. Assim, reações com o composto $[\text{NH}_4]_2[\text{PtCl}_6]$ foram realizadas, porém sem a constatação até então observada. Apenas ao utilizar íons Pt^{2+} e com a formação do *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ e *cis*- $[\text{PtCl}_4(\text{NH}_3)_2]$ é que foi confirmada a inibição da divisão das bactérias. Dessa forma, Rosenberg propôs o uso desses compostos em estudos *in vivo* em ratos com portadores das linhagens celulares sarcoma 180 e leucemia L1210, sendo então observada uma atividade inibitória dessas células pelos isômeros *cis* estudados^{26,27}.

A cisplatina se tornou a principal droga empregada para o tratamento do câncer, sendo utilizada tanto sozinha ou em combinação com outras substâncias. Embora a aplicação da cisplatina seja bastante difundida, a mesma possui muitos inconvenientes tais como baixa seletividade, toxicidade e pequeno espectro de ação antitumoral, o que motivou as pesquisas para o desenvolvimento dos derivados da cisplatina, ou compostos de segunda e terceira geração (figura 25).

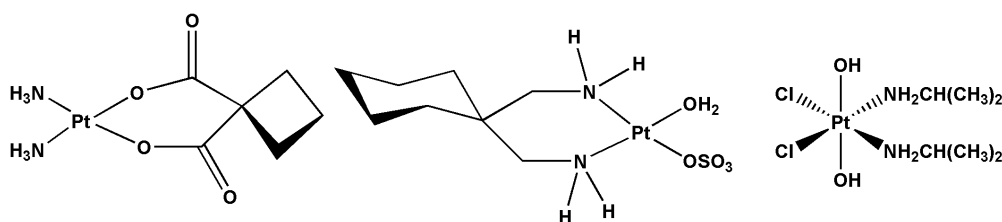


Figura 25: Fármacos de segunda e terceira geração derivados da cisplatina.

Mesmo com o desenvolvimento desses derivados, ainda são observadas muitas as desvantagens. Desde a introdução da cisplatina para o uso clínico, a estratégia de utilizar complexos metálicos com ligantes que possuam um histórico de atividade biológica bem fundamentado tem sido um passo chave para o surgimento de novas metalodrogas. Os objetivos principais dessa estratégia é a superação dos

efeitos indesejados relativos à substância puramente orgânica, e o aumento do seu potencial de ação. Os avanços mais bem reportados na química bioorganometálica envolvem complexos da família do ferroceno, sendo até o momento os compostos mais promissores para o uso clínico, constituindo uma grande diversidade de atividade biológica. Em relação ao tratamento do câncer, a substância orgânica vendida como Tamoxifeno[®] e utilizada como fármaco no tratamento do câncer de mama tem sido investigada na racionalização de novas drogas antitumorais. Seus análogos organometálicos são os mais promissores (figura 26).

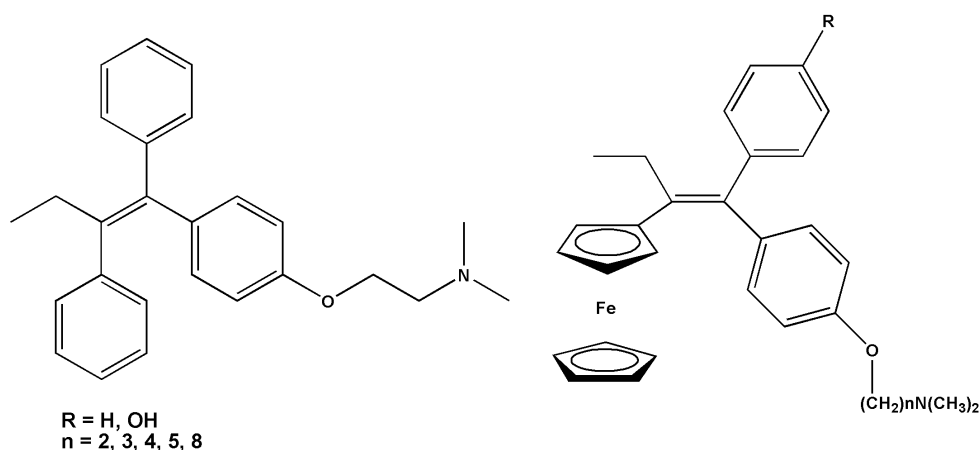


Figura 26: Estrutura do Tamoxifeno[®] e seus análogos organometálicos da família do ferrocifeno.

Estudos do mecanismo de ação do Tamoxifeno[®] frente às células do câncer de mama permitiram que modificações bastante específicas fossem feitas a partir dos análogos organometálicos. As células tumorais da mama podem ser divididas em duas categorias principais dependendo da presença ou ausência do receptor de estrogênio: ER(+) e ER(-). Cerca de dois terços dos casos de câncer de mama são células do tipo ER(+), o que permite tratar esses casos com drogas que sejam moduladores do receptor de estrogênio (SERMs), tal como o próprio Tamoxifeno[®], aumentando significativamente as chances de cura para os pacientes desse grupo de células. No entanto, como o mecanismo de ação proposto para a ação antiproliferativa do Tamoxifeno[®] consiste da competição pela ligação ao receptor do subtipo ER α , inibindo a transcrição do DNA no tecido tumoral, a expressão desse receptor vai se tornando cada vez mais reduzida com a ação do Tamoxifeno[®], causando a ineficiência da droga com o passar do tempo. A proposta trazida com a família do ferrocifeno permite um mecanismo de ação diferente, ainda investigado (figura 27), mas que se

mostra superior àquele do seu análogo orgânico. Além disso, alguns desses análogos têm se mostrado ativos também contra células do tipo ER(-).

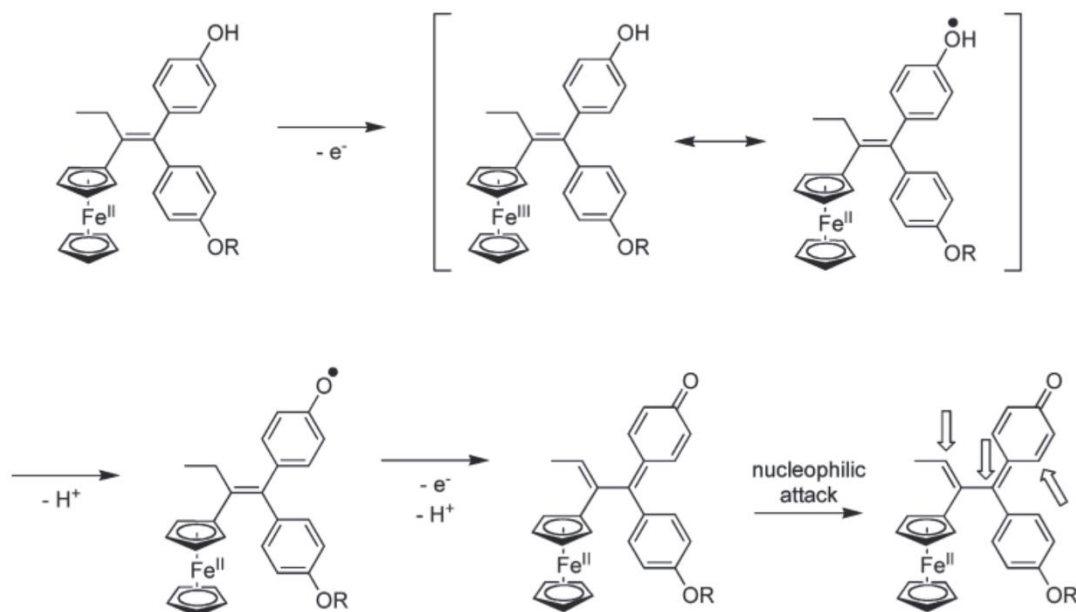


Figura 27: Mecanismo de ação do hidroxi-ferrocifeno proposto por Jaouen e colaboradores.

R é o fragmento $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Fonte: Adaptado de Gasser; Ott; Metzler-Nolte, 2011.

Como pode ser visto na figura 27, o mecanismo de ação proposto para o hidroxi-ferrocifeno está intimamente relacionado com a habilidade que o fragmento ferroceno possui de ser continuamente oxidado e reduzido, permitindo sua atuação como uma espécie de antena redox, proporcionando reações em posições específicas da molécula, como mostrado pelas setas, além de garantir que o potencial de oxirredução do composto seja biologicamente acessível^{28,29}.

A malária, uma doença muito comum até poucas décadas atrás, pode ser tratada com o uso da Cloroquina[®]. No entanto, o parasita *Plasmodium falciparum* causador da doença tende a adquirir resistência ao medicamento, o que motivou a pesquisa por seu análogo organometálico ferroquina que apresenta um melhor desempenho no tratamento atribuído tanto a baixa resistência como ao menor IC₅₀, quando comparado ao seu análogo orgânico³⁰. A ferroquina encontra-se em fase IIb dos testes clínicos, uma das substâncias organometálicas mais promissoras a se tornar um fármaco (figura 28).

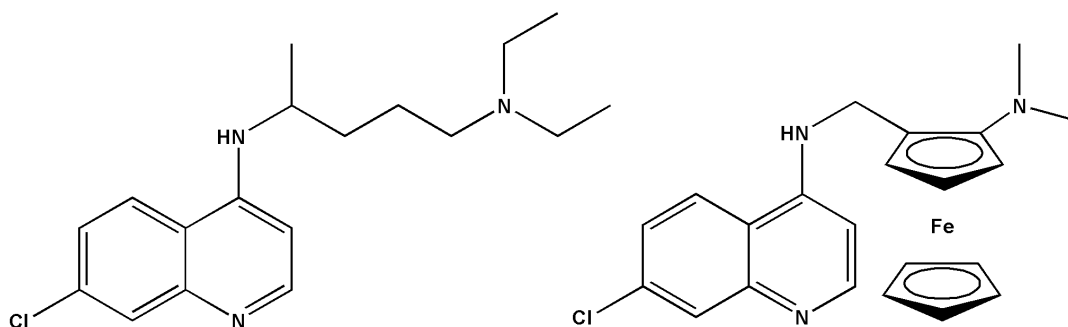


Figura 28: Estrutura da Cloroquina® e seu análogo organometálico ferroquina.

Estudos acerca do mecanismo de ação da Cloroquina® sugerem que a inibição da biocristalização da hemozoína é a principal rota de atuação da substância. Contudo, experimentos com a ferroquina permitiu inferir um mecanismo de ação completamente diferente daquele da Cloroquina®. De modo semelhante ao ferrocifeno, o mecanismo de ação proposto para a ferroquina envolve as propriedades redox do sistema ferroceno (ferro(II)/ferro(III)), além disso, a presença de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre N-H e o grupo amino terminal dobra a molécula numa conformação que a torna mais lipofílica do que seria na conformação aberta, contribuindo para a atividade da ferroquina³¹. Além da atividade antimalarial da ferroquina, estudos muito recentes constataram também a sua atividade anticâncer, onde a inibição da akt kinase e atuação no lisossomo são os principais mecanismos de ação³².

Outra estratégia bastante promissora para a obtenção de novos metalofármacos consiste na utilização de metais quimicamente semelhantes a platina. Os íons platina(II) e paládio(II), por exemplo, por serem do mesmo grupo na tabela periódica, formam complexos com estruturas e propriedades comparáveis. Os complexos de paládio(II) com constituição semelhante à da cisplatina, também apresentam limitações, principalmente a alta reatividade. A inconveniência dessa propriedade está na incapacidade desses complexos de chegarem íntegros no interior da célula ou mesmo no interior do núcleo celular, de modo a não atuarem diretamente nas fitas do DNA, tal como a cisplatina³³. Os complexos de paládio(II) tendem a ser menos estáveis do ponto de vista cinético, sendo cerca de 10^5 vezes mais reativos do que os análogos de Platina, propensos a sofrerem hidrólise antes mesmo de atingirem o alvo celular. Dessa forma, uma alternativa para contornar essa alta reatividade é a formação de ciclometalados de paládio(II), por meio de ligantes quelantes, que

tendem a tornar esses complexos mais estáveis cineticamente e muitas vezes mais ativos do que a cisplatina³⁴. Os compostos organometálicos ciclometalados formados por metais do grupo d⁸ (níquel, platina, paládio) da tabela periódica são extensivamente estudados em virtude do seu caráter versátil no que concerne a suas propriedades e aplicações, especialmente a aplicação biológica. Suas propriedades químicas, estruturais e de composição tornam possível a aplicação, e na literatura está bem reportada a atividade biológica que esses compostos possuem, como: antitumoral, antibacteriana, dentre outras³⁵.

1.5- Ciclopaladados com atividade biológica

Complexos ciclometalados de paládio(II) contendo o ligante fosfínico 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno coordenado em ponte (μ -dppf) têm sido bastante estudados por apresentarem atividade antitumoral e baixa toxicidade às células saudáveis. Por exemplo, o complexo $[\text{Pd}_2(\text{C}^2, \text{N-S}(-)\text{dmpa})_2(\mu\text{-dppf})\text{Cl}_2]$ (figura 29) é conhecido por sua capacidade de inibir a enzima Catepsina B, além de possuir também atividade antitumoral *in vivo*.³⁶

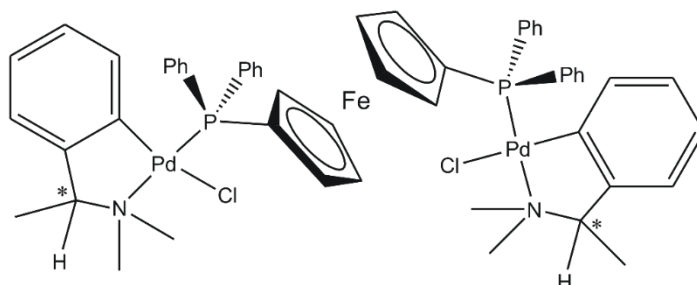


Figura 29: Representação esquemática do complexo $[\text{Pd}_2(\text{C}^2, \text{N-S}(-)\text{dmpa})_2(\mu\text{-dppf})\text{Cl}_2]$.

A resposta biológica desses complexos ciclometalados de paládio(II) está fortemente associada com a presença de ligantes difosfínicos em sua constituição. Estudos com complexos ciclometalados contendo o ligante 1,2-etanobis(difenilfosfina), coordenado em ponte, mostraram que esses compostos também apresentam propriedade citotóxica e de inibição da enzima Catepsina B, além de se mostrarem seletivos frente às células tumorais³⁷.

Quase uma década após o último grande exemplo de atividade biológica dessa classe de compostos ter sido estudada, a atividade desses complexos ciclometalados de paládio(II) contendo o ligante dppf continua sendo investigada até o momento,

mostrando também que os mesmos têm a capacidade de intercalar com as fitas do DNA³⁸, caracterizando uma atividade genotóxica. O complexo $[\text{Pd}_2\{(\text{C,N})\text{-C}_{12}\text{H}_8\text{NH}_2\}_2(\mu\text{-dppf})\text{Cl}_2]$, mostrado na figura 30 a seguir, foi capaz de intercalar com o DNA através dos fragmentos difosfínicos presentes na molécula de complexo.

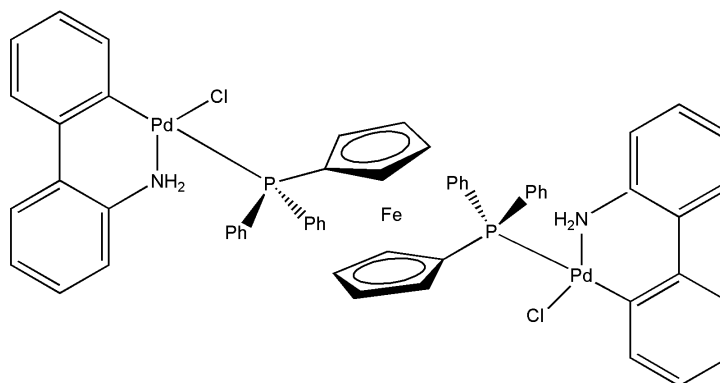
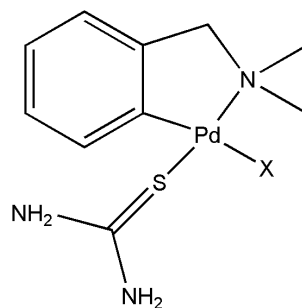


Figura 30: Representação do complexo $[\text{Pd}_2\{(\text{C,N})\text{-C}_{12}\text{H}_8\text{NH}_2\}_2(\mu\text{-dppf})\text{Cl}_2]$.

Essa intercalação através do fragmento difosfínico (e também por interações hidrofóbicas do derivado amina) mostra a importância que esses fragmentos possuem na atividade genotóxica do composto. Além disso, a interação que esse complexo mostrou com o soro da albumina bovino, suportada pela análise de docking, evidencia a grande afinidade que complexos dessa natureza têm frente a biomoléculas.

A versatilidade dos compostos ciclometalados de paládio(II) é observada também frente às aplicações microbiológicas³⁹. Ensaio *in vitro* contra a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* utilizando complexos do tipo $[\text{Pd}(\text{C}^2,\text{N-dmba})(\text{X})(\text{tu})]$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{I}$ e $\text{tu} = \text{tiuréia}$) (figura 31) apresentaram resultados melhores do que a substância orgânica Pirazinamida comumente utilizada para o tratamento da tuberculose.



$\text{X} = \text{Br}$ e I

Figura 31: Representação do complexo $[\text{Pd}(\text{C}^2,\text{N-dmba})(\text{X})(\text{tu})]$.

Nos exemplos de ciclopalladados derivados de ligantes aromáticos nitrogenados com atividade biológica, mostrados até o momento, e os tantos outros reportados na

literatura, grande parte da natureza dos derivados nitrogenados pode ser classificada como benzilamina (dmba, dmpa), anilina (difenilamina) ou piridina (2-fenilpiridina). No entanto, as oximas representam uma importante classe de derivado nitrogenado na constituição de um ciclopaladado, e essa importância é verificada nos avanços alcançados na área de compostos catalíticos onde esses compostos possibilitam reações de acoplamento C-C, tais como Mizoroki-Heck, Suzuki-Miyaura, Sonogashira, dentre outras. Embora a classe de ciclopaladado derivado de oxima tenha uma tendência natural em proporcionar reações de caráter catalítico, muito pouco tem sido investigado acerca do potencial biológico que esses compostos possam vir a apresentar, tendo em vista os exemplos promissores com derivados nitrogenados obtidos até o presente momento. Diante dessa perspectiva, com o objetivo de contribuir para essa investigação, no presente trabalho serão abordados estudos de ciclopaladados derivados do benzaldeído-oxima e 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno a fim de avaliar seu potencial biológico antitumoral e bactericida. Na figura 32 seguir é mostrada a proposta de modificação baseada em um dos melhores resultados já reportado na literatura³⁶.

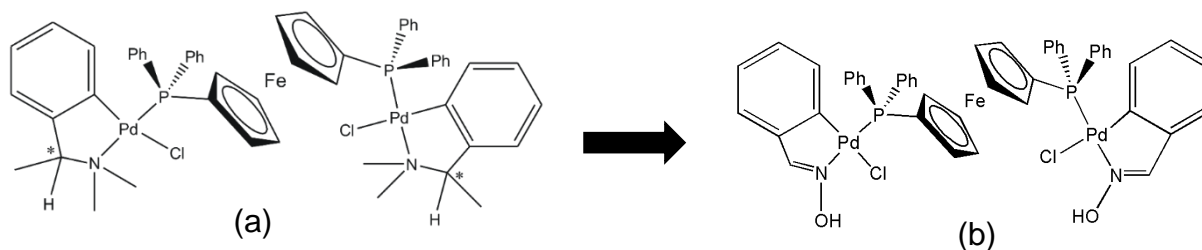


Figura 32: Em (a), molécula utilizada como protótipo para a obtenção do derivado com benzaldeído-oxima, mostrado em (b).

Com a utilização do benzaldeído-oxima para a obtenção de novos complexos, pretende-se investigar a hipótese da formação de anéis ciclometalados mais estáveis decorrente da maior aromaticidade promovida pelo benzaldeído-oxima, aumentando assim a estabilidade cinética desses complexos de paládio.

OBJETIVOS

- Sintetizar dois novos complexos de Paládio(II) de fórmulas $[\text{Pd}(\eta^1\text{-C}^2\text{-bzox})(\kappa^2\text{-dppf})\text{Cl}]$ e $[\{\text{Pd}(\kappa^2\text{-C}^2, \text{N-bzox})\text{Cl}\}_2(\mu\text{-dppf})]$, onde bzox = benzaldeído-oxima e $\text{dppf} = [\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_6)_2\}_2]$;
- Caracterizar os complexos por meio das técnicas de análise elementar (C,H,N), espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de RMN, difração de raios X em monocristal e condutância molar.
- Realizar ensaios antitumorais com células MCF-7, A549 e MRC-5.
- Investigar a atividade microbiológica frente a bactérias *gram* positivas e *gram* negativas.

PARTE EXPERIMENTAL

2. Parte experimental

2.1- Solventes e Reagentes

Os solventes e reagentes, listados nos quadros 1 e 2, respectivamente, foram obtidos comercialmente e utilizados sem a necessidade de purificação prévia. As siglas utilizadas para simplificar os nomes dos compostos estão mostradas no quadro 3.

Quadro 1. Solventes utilizados em todos os procedimentos experimentais.

Solvente	Fórmula	Procedência
Acetona	CH ₃ C(O)CH ₃	Neon
Ácido acético	CH ₃ COOH	Tedia
Clorofórmio	CHCl ₃	Synth
Clorofórmio-d	CDCl ₃	Sigma-Aldrich
Metanol	CH ₃ OH	Synth
Diclorometano	CH ₂ Cl ₂	Tedia
Dimetilformamida	(CH ₃) ₂ NC(O)H	Sigma-Aldrich
Éter etílico	CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	Q.M. Reagentes
Éter de petróleo	---	Qhemis
Pentano	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃	Synth

Quadro 2. Reagentes utilizados nas sínteses.

Reagente	Fórmula	Procedência
1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno	Fe[η ⁵ -C ₅ H ₄ P(C ₆ H ₅) ₂] ₂	Sigma-Aldrich
benzaldeídoxima	C ₇ H ₇ NO	Fluka Chemie
N,N-dimetilbenzilamina	C ₉ H ₁₃ N	Sigma-Aldrich
Cloreto de paládio(II)	PdCl ₂	Sigma-Aldrich
Cloreto de lítio	LiCl	Sigma-Aldrich

Quadro 3. Siglas utilizadas na simplificação dos nomes dos compostos.

Composto	Fórmula	Sigla
1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno	Fe[η ⁵ -C ₅ H ₄ P(C ₆ H ₅) ₂] ₂	dppf
Benzaldeído-oxima	C ₇ H ₇ NO	bzox
N,N-dimetilbenzilamina	C ₉ H ₁₃ N	dmba
----	[PdCl(η ¹ -C ² -bzox)(κ ² -dppf)]	Pd-dppf
----	[{Pd(κ ² -C ² ,N-bzox)Cl} ₂ (μ-dppf)]	Pd-2

2.2- Metodologia

Os reagentes sólidos foram pesados em balança analítica com precisão de 1,0 mg. Enquanto que os reagentes líquidos foram medidos utilizando uma pipeta automática com capacidade de até 1000 µL.

2.2.1- Sínteses

Para a obtenção do dímero precursor $[Pd(\eta^2-C^2,N-dmba)(\mu-Cl)]_2$, a síntese foi feita seguindo o procedimento experimental descrito na literatura⁴⁰.

A reação de transciclometalação para obtenção do composto $[Pd(\eta^2-C^2,N-bzox)(\mu-Cl)]_2$ a partir do dímero precursor também foi realizada em um sistema de refluxo, em uma mistura de solvente $CHCl_3:CH_3COOH$ (1:1), por 24h. As sínteses dos novos complexos foram realizadas em condições ambientes, sem a necessidade de atmosfera inerte ou aquecimento.

2.2.2- Recristalização

A recristalização dos novos complexos foi feita utilizando solvente CH_2Cl_2 , à temperatura ambiente. Os cristais foram obtidos através da evaporação lenta do solvente, utilizando a vidraria tubo de ensaio como superfície apropriada para crescimento dos cristais.

2.2.3- Ensaios microbiológicos

Os complexos Pd-dppf e Pd-2 foram testados contra *Escherichia coli* DSM 30083, *Acinetobacter baumannii* DSM 30007, *Pseudomonas aeruginosa* DSM 50071, *Bacillus subtilis* DSM 402, *Staphylococcus aureus* DSM 20231, and *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 (MRSA) em microplacas de microtitulação, de acordo com as diretrizes CLSI⁴¹. *E. coli*, *A. baumannii*, *S. aureus*, e *B. subtilis* cresceram em um meio de Mueller Hinton, *P. aeruginosa* em um cation-adjusted Mueller Hinton II. Os compostos foram dissolvidos em DMSO 1,25 , 2,5 , 5 ou 10 mg/mL da solução de estoque. As diluições em série no meio de cultura foram preparadas com o Tecan Freedom Evo 75 liquid handling workstation (Tecan, Männedorf, Switzerland). As diluições, partindo de uma solução estoque de 10 mg/mL, tipicamente cobrindo uma faixa de 512 a 0.5 µg/mL. Diluições compostas foram inoculadas com 5×10^5

bactérias/mL de culturas exponenciais tardias crescidas no mesmo meio. Os volumes dos ensaios foram de 200 µL por poço. As células foram incubadas por 16-18 horas a 37°C.

Os ensaios foram conduzidos pela Profa. Dra. Julia Bandow da Universidade de Bochum (Ruhr-Universität Bochum, RUB), na Alemanha.

2.2.4- Ensaios de citotoxicidade

A citotoxicidade foi avaliada frente a linhagens celulares MCF-7 (adenocarcinoma mamário), A549 (adenocarcinoma de pulmão) e MRC-5 (fibroblastos pulmonar normal). As células foram descongeladas e cultivadas em meio DMEM (Vitrocell®) enriquecido com 10% de soro fetal bovino (SFB) e acrescido de sulfato de gentamicina (50 mg/L) e anfotericina B (2 mg/L), incubadas à 37°C com 5% de CO₂ até atingir a confluência celular. Após a confluência celular as células foram retiradas por tripsinização, com posterior contagem. Uma concentração de 2,5x10⁵ células/mL foram semeadas em microplacas de 96 orifícios, com volume final de 100 µL, e incubadas por 24h à 37°C com 5% CO₂ para permitir a adesão celular. E então, as células foram expostas aos compostos em diferentes concentrações por 48h. Após o período de tratamento foram adicionados 50 µL de uma solução de MTT 1 mg/mL em PBS, e depois de 3h o conteúdo da placa foi removido e 100 µL de álcool isopropílico adicionado a cada orifício para solubilizar os cristais formados. A leitura da absorbância foi realizada no leitor ELISA Stat Fax 4200. O valor de IC₅₀ foi determinado utilizando as curvas de dose-resposta no GraphPad Prism. Cada ensaio foi realizado em triplicata.

Os ensaios foram conduzidos pela Débora Eduarda Soares Silva do Instituto de Química da UNESP-Ar.

3- Caracterização dos compostos

3.1- Difração de raios X em monocristal

Os cristais do complexo Pd-2 foram medidos com o difratômetro Xcalibur II da Rigaku Oxford, com detector CCD Sapphire II. Os cristais do complexo Pd-dppf foram medidos com o difratômetro SuperNova da Rigaku Oxford, com detector CCD Atlas S2. Em ambos os casos, a coleta e redução dos dados foi realizada com o programa CrysAlis PRO (Agilent (2014). *CrysAlis PRO*. Agilent Technologies Ltd, Yarnton, Oxfordshire, Inglaterra) e o refinamento com o programa ShelXL⁴². A correção de absorção foi realizada com o programa Scale3 Abspack (Oxford Diffraction (2006). *CrysAlisCCD and CrysAlisRED, including ABSPACK*. Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, Oxford, Inglaterra). Os dados do refinamento das estruturas cristalinas foram tratados com o programa WinGX.

As medidas foram realizadas pelo Dr. Daniel Sigmund da Universidade de Bochum (Ruhr-Universität Bochum, RUB), na Alemanha.

3.2- Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho

As análises foram realizadas no equipamento NICOLET IS5, módulo de transmissão iD1 Transmission - Thermo Scientific. Varredura de 4000-400 cm^{-1} , background 32 scan, análise da amostra com 32 scan, resolução 2 cm^{-1} . Amostras foram diluídas em KBr para espectroscopia Merck e prensadas em pastilhador por 1 min, pressão de 10 toneladas.

As medidas foram feitas pelo técnico do laboratório Rafael Romano Domenegueti.

3.3- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

As análises de RMN de ^1H foram feitas no espectrômetro da Bruker Avance III HD 600 (14,1 T), operando a 600 MHz para hidrogênio. O espectro de RMN de ^{31}P foi realizado no espectrômetro Bruker Avance III (9,4 T) operando a 400 MHz para hidrogênio. Como solvente foi utilizado clorofórmio deuterado (CDCl_3) para a dissolução das amostras.

As medidas foram feitas pelo Dr. Nivaldo Boralle no IQ-UNESP-Ar.

3.4- Condutância molar do composto Pd-dppf

A medida de condutância molar foi realizada utilizando um condutivímetro Digmed-DM31, à temperatura ambiente, utilizando uma solução de KCl 12% como padrão. O composto $[\text{PdCl}(\eta^1\text{-C}^2\text{-bzox})(\kappa^2\text{-dppf})]$ foi solubilizado em DMF, gerando uma solução de concentração $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$.

4. Sínteses

4.1- Síntese do dímero $[\text{Pd}(\eta^2\text{-C}^2,\text{N-bzox})(\mu\text{-Cl})_2]$ precursor

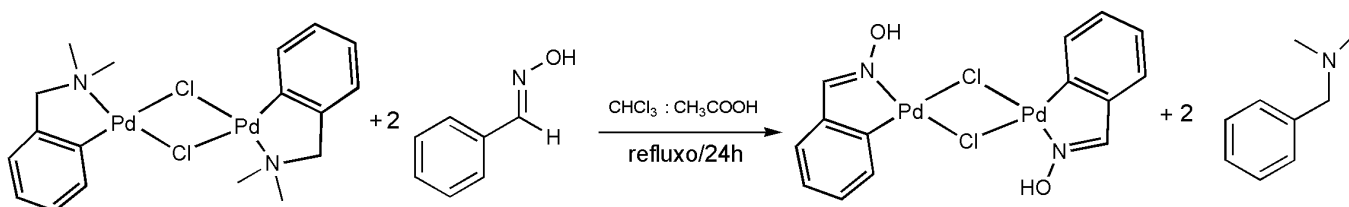


Figura 33: Esquema reacional da reação de transciclometalação para obtenção do dímero precursor $[\text{Pd}(\eta^2\text{-C}^2,\text{N-bzox})(\mu\text{-Cl})_2]$.

Para a obtenção do dímero precursor $[\text{Pd}(\eta^2\text{-C}^2,\text{N-bzox})(\mu\text{-Cl})_2]$ foi feita uma reação entre o dímero $[\text{Pd}(\eta^2\text{-C}^2,\text{N-dmba})(\mu\text{-Cl})_2]$ e o benzaldeído-oxima, numa proporção molar 1:2. Assim, 0,9 mmol do dímero de dmba foi parcialmente solubilizado em 20 mL de $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COOH}$ (1:1), formando uma suspensão. Em seguida, 2,0 mmol de benzaldeído-oxima foram completamente solubilizados em 10 mL de $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COOH}$ (1:1), formando uma solução incolor. A suspensão com $[\text{Pd}(\eta^2\text{-C}^2,\text{N-dmba})(\mu\text{-Cl})_2]$ foi aquecida até próximo dos 75°C para total solubilização do sólido em suspensão. Com isso, a solução de benzaldeído-oxima foi lentamente gotejada àquela do $[\text{Pd}(\eta^2\text{-C}^2,\text{N-dmba})(\mu\text{-Cl})_2]$, e a solução final foi mantida em refluxo por 24h a 50°C . Após o tempo reacional, foi notado o surgimento de um precipitado amorfo de cor verde musgo que foi isolado do meio reacional por filtração, lavado com $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COOH}$ (1:1), éter etílico e pentano, respectivamente. O rendimento em massa da reação foi de 67%.

Nesta reação de transciclometalação, mostrada na figura 33, o CH_3COOH utilizado participa da reação ao protonar o nitrogênio do N,N-dimetilbenzilamina, transitoriamente descoordenado quando as espécies estão no meio reacional. Essa

protonação inibe a coordenação pelo mesmo nitrogênio, impedindo a formação do ciclometalado original e facilitando a clivagem da ligação Pd-C, dissociando N,N-dimetilbenzilamina. A partir dessa etapa, estudos mecanísticos sugerem a formação de um sal de paládio e uma nova ciclometalação com o benzaldeído-oxima. Além disso, o CH₃COOH também devolve o próton na posição *orto* do N,N-dimetilbenzilamina. Enquanto que o CHCl₃ atua unicamente como solvente da reação.

4.2- Síntese dos novos compostos

4.2.1- Síntese do complexo [PdCl(η¹-C²-bzox)(κ²-dppf)] (Pd-dppf)

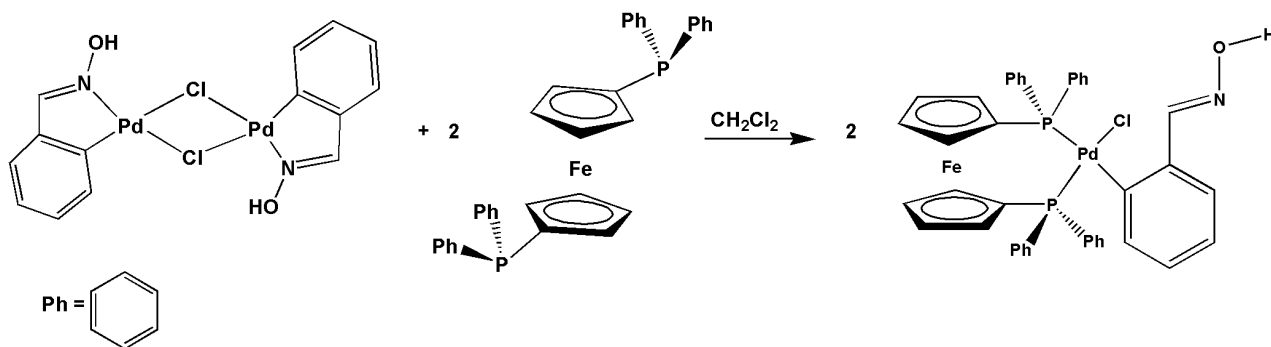


Figura 34: Esquema reacional para a obtenção do complexo [PdCl(η¹-C²-bzox)(κ²-dppf)].

A síntese do complexo Pd-dppf foi feita numa proporção molar 1:2 entre o dímero precursor $[\text{Pd}(\eta^2\text{-C}^2,\text{N-bzox})(\mu\text{-Cl})]_2$ e o dppf. Para esta reação, 0,076 mmol de $[\text{Pd}(\eta^2\text{-C}^2,\text{N-bzox})(\mu\text{-Cl})]_2$ foi parcialmente solubilizado em 10 mL de CH₂Cl₂. Em seguida, 0,21 mmol de dppf foi dissolvido em 10 mL de CH₂Cl₂, gerando uma solução de cor amarela. Esta solução foi gotejada à suspensão inicial e, à medida que era adicionada, o precipitado da suspensão era solubilizado e formava-se uma solução de cor laranja escuro que foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por duas horas. Após o tempo reacional, foi observado, em baixíssima quantidade, o surgimento de um sólido preto característico de Pd⁰. A reação foi deixada em repouso por 24h a fim de que todo o sólido preto pudesse precipitar. A suspensão foi filtrada, e a água mãe proveniente da filtração teve o solvente evaporado até a concentração da solução próximo do 1 mL. Com essa solução final, foi realizada uma extração em CH₃(CH₂)₃CH₃ para isolar o seu soluto, obtendo um sólido de cor laranja escuro. A massa obtida foi de 0,0687 g com rendimento em massa de 55,27 %.

A proporção molar de 2:1 entre o dppf e o dímero de bzox é adequada para a obtenção do complexo onde razão entre o ciclometalado e o dppf é de 1:1. Nesse complexo, o ligante dppf atua clivando o dímero nas posições *cis* do átomo de paládio, coordenando de forma quelante (κ^2 -dppf).

4.2.2- Síntese do complexo $[\{Pd(\kappa^2-C^2,N-bzox)Cl\}_2(\mu-dppf)]$ (Pd-2)

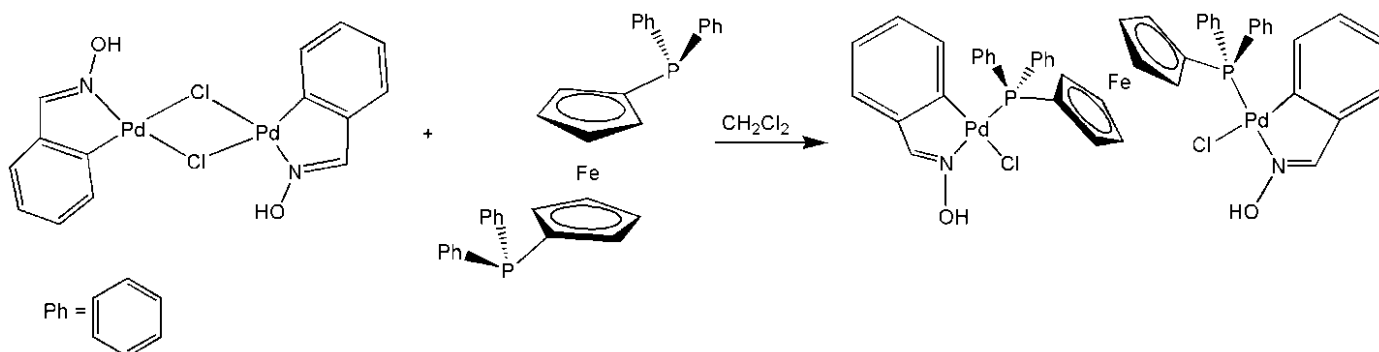


Figura 35: Esquema reacional para a obtenção do complexo $[\{Pd(\kappa^2-C^2,N-bzox)Cl\}_2(\mu-dppf)]$.

A síntese do complexo Pd-2 foi feita numa proporção molar 1:1 entre o dímero precursor $[Pd(C^2,N-bzox)(\mu-Cl)]_2$ e o dppf. Para esta reação, 0,076 mmol de $[Pd(C^2,N-bzox)(\mu-Cl)]_2$ foi suspenso em 10 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida, 0,117 mmol de dppf foi solubilizado em 5 mL de CH_2Cl_2 , formando uma solução de cor amarelo foi gotejada lentamente à suspensão anterior, formando uma solução de alaranjada. A solução final foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por duas horas. Após o tempo reacional, foi observado, em pequena quantidade, o surgimento de um sólido preto característico de Pd^0 . A reação foi deixada em repouso por 24h a fim de que todo o sólido preto pudesse precipitar. A suspensão foi filtrada, e a água mãe proveniente da filtração teve o solvente evaporado até a concentração da solução próximo de 1 mL. Com essa solução final, foi realizada uma extração em $CH_3(CH_2)_3CH_3$ para isolar o seu soluto, obtendo um sólido de cor marrom alaranjado. O rendimento em massa obtido foi de 49,89%.

A proporção molar de 1:1 entre o dppf e o dímero de bzox promove a obtenção de um complexo em que o dppf atua em ponte (μ -dppf), sendo inserido nos dois fragmentos do dímero de bzox, simultaneamente, formando um complexo simétrico.

5. Resultados e discussão

5.1- Análise elementar (C,H,N)

Foram realizadas medidas de análise elementar (C,H,N) para os complexos Pd-dppf e Pd-2. Os resultados estão resumidos no quadro 4 a seguir.

Quadro 4: Resultados da análise elementar (C,H,N) dos complexos Pd-dppf e Pd-2.

Pd-dppf			
Fórmula proposta	C ₄₁ H ₃₄ ClN ₂ O ₂ P ₂ PdFe		
(%) Teórico	C = 60,32	H = 4,20	N = 1,72
(%) Experimental	C = 59,54	H = 4,21	N = 1,75
Pd-2			
Fórmula proposta	C ₄₈ H ₄₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ P ₂ Pd ₂ Fe		
(%) Teórico	C = 53,46	H = 3,74	N = 2,60
(%) Experimental	C = 53,46	H = 3,95	N = 2,59

Os valores teóricos foram calculados de acordo com a equação:

$$\% E = \frac{MM_E}{MM_T} \times 100$$

Onde MM_E é a massa molar do elemento a ser determinado e MM_T é a massa molar do complexo.

Os dados da análise elementar (C,H,N) confirmam as fórmulas propostas para cada complexo sintetizado.

5.2- Elucidação da estrutura cristalina/molecular por difração de raios X em monocristal do complexo $[\text{PdCl}(\eta^1\text{-C}^2\text{-bzoX})(\kappa^2\text{-dppf})]$ (Pd-dppf)

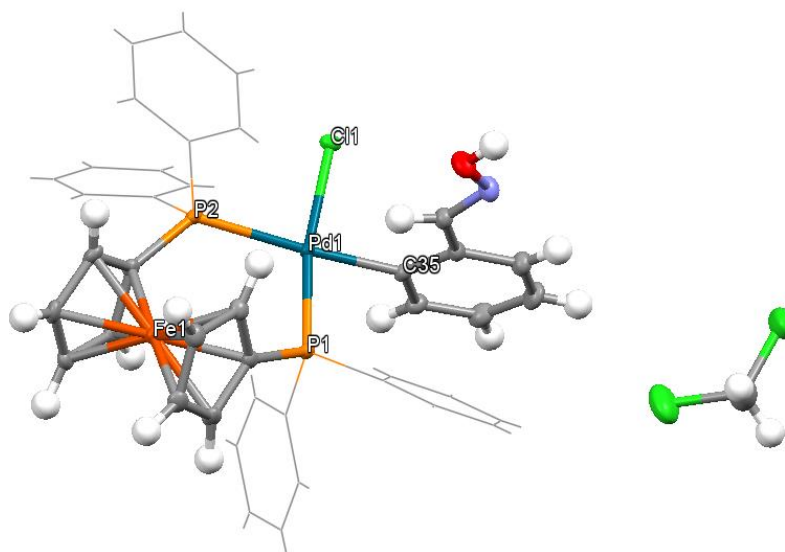


Figura 36: Unidade assimétrica do complexo Pd-dppf composta por uma molécula de complexo e uma de solvato CH_2Cl_2 . As elipsóides térmicas estão representadas com probabilidade de 50%. Os anéis aromáticos das fosfinas aparecem no modo “wireframe” para maior clareza.

A estrutura cristalina/molecular do Pd-dppf revela um complexo dinuclear heterometálico, composto de um átomo de paládio e outro de ferro. A estrutura molecular do complexo coincide com a unidade assimétrica, onde nesta está presente uma molécula de solvato CH_2Cl_2 . O átomo de paládio encontra-se em um ambiente quadrado planar distorcido, onde o ângulo que mais se distancia de $90,00^\circ$, é aquele formado pelos átomos $\text{P1-Pd1-P2} = 101,90^\circ$. Para os demais grupos de átomos, temos que: $\text{P1-Pd1-C35} = 84,84^\circ$, $\text{C35-Pd1-Cl1} = 85,93^\circ$ e $\text{Cl1-Pd1-P2} = 87,96^\circ$. A coordenação bidentada do ligante dppf promove a formação de um anel quelato de 6 membros, o que justifica o maior ângulo observado. Além disso, os ângulos das diagonais são $168,58^\circ$ e $171,35^\circ$ para P1-Pd1-Cl1 e P2-Pd1-C35 , respectivamente, confirmando a natureza irregular do quadrado. O comprimento da ligação Pd-P *trans* ao clorido é de $2,251 \text{ \AA}$, enquanto que aquele *trans* ao carbono é de $2,407 \text{ \AA}$. Essa diferença é causada pela influência *trans* relativa a cada um desses ligantes. É sabido que, quanto maior o efeito *trans* que uma espécie possui, maior será o enfraquecimento ou diminuição da ordem da ligação *trans* a essa espécie, como

observado para o maior comprimento da ligação Pd-P *trans* ao átomo de carbono do anel aromático do benzaldeído-oxima.

O átomo de ferro está coordenado por dois ligantes η^5 -ciclopentadienil (Cp) numa conformação alternada (ou estrelada). O ângulo de torção formado pelo eixo $Cg_1\text{---}Fe\text{---}Cg_2$, onde Cg é a centroide relativa a cada anel Cp, e os respectivos átomos de carbono ligados diretamente ao átomo de fósforo de cada fosfina é $-38,40^\circ$, ou seja, $C1\text{---}Cg_1\text{---}Fe\text{---}Cg_2\text{---}C6 = -38,40^\circ$. De acordo com os estudos conformacionais do dppf no estado sólido⁴³, a conformação mais adequada para esse caso em particular é a *synclinal* estrelada, sendo ângulo de torção ideal para essa conformação de $36,00^\circ$ ou $-36,00^\circ$ (figura 37).

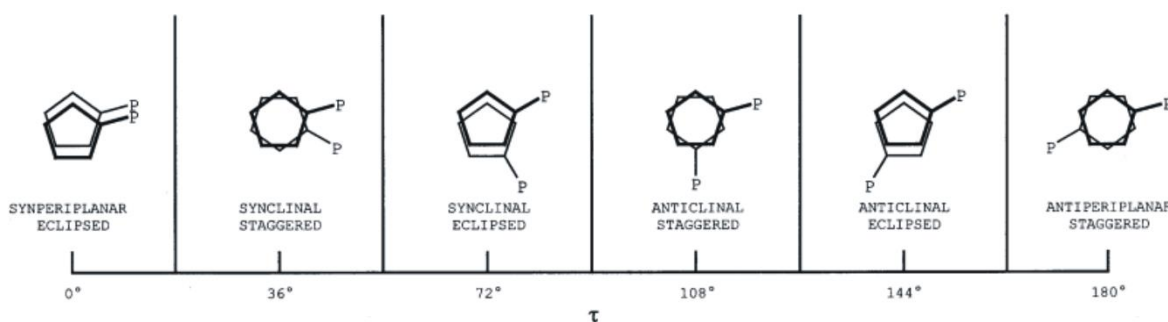


Figura 37: Valores de ângulos de torção para o fragmento ferroceno da dppf.

O ligante benzaldeído-oxima se coordena monodentado através apenas do carbono em decorrência da descoordenação do átomo de nitrogênio, perdendo assim o anel ciclometalado e fazendo com que o complexo Pd-dppf permaneça como um complexo unicamente organometálico. Essa descoordenação do átomo de nitrogênio pode ser interpretada como um resultado da transfobia decorrente da presença de dois átomos de fósforo ligantes, com elevado efeito *trans*, posicionados numa posição *trans* aos átomos ligantes do benzaldeído-oxima. Como a ligação química Pd-C possui uma natureza mais covalente do que a Pd-N, em decorrência da maior capacidade que o carbono possui de ser um ligante forte do tipo σ -doador/ π -aceitador, então é provável que a ligação Pd-N seja mais facilmente clivada devido a transfobia. A descoordenação do átomo de nitrogênio do benzaldeído-oxima permite que o ligante clorido, com um fraco efeito *trans* comparado ao nitrogênio, entre na esfera de coordenação do complexo, e que haja a formação de uma ligação de hidrogênio Pd-H anagóstica entre o hidrogênio do benzaldeído-oxima e o centro metálico de paládio(II) (figura 38), estabilizando o complexo no estado sólido.

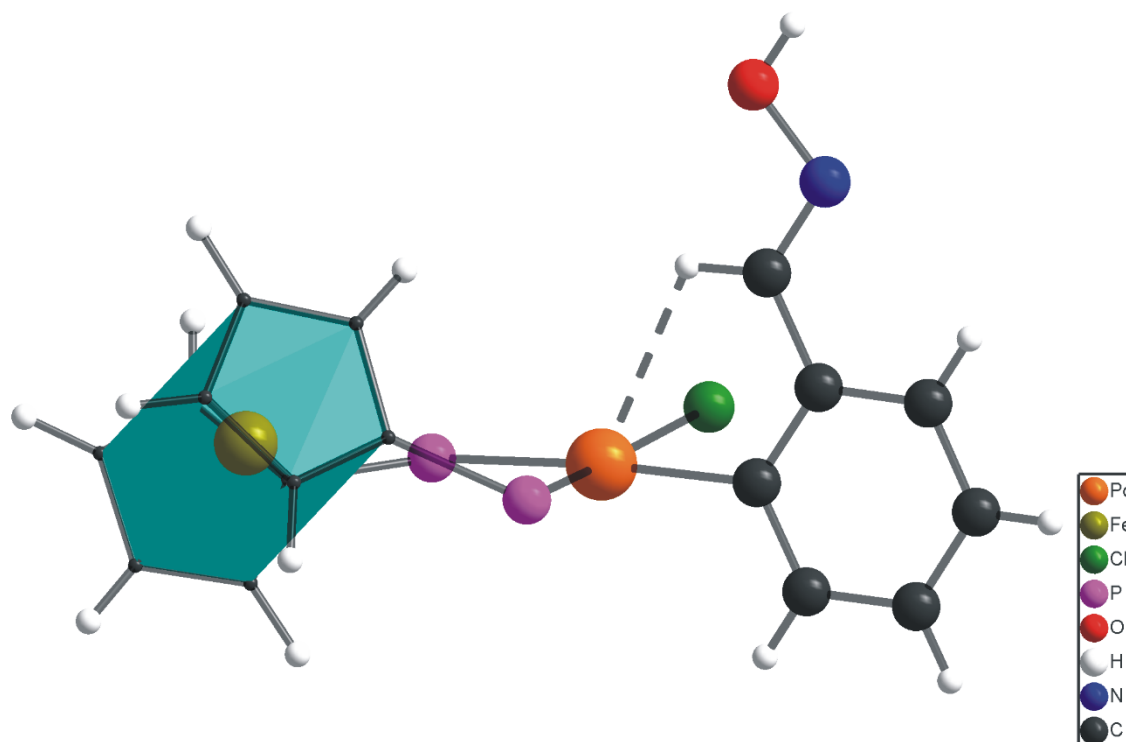


Figura 38: Interação anagóstica (ligação fragmentada) entre o hidrogênio imínico e o átomo de Pd(II). Os anéis fenílicos da difosfina foram apagados para maior clareza na visualização.

Essa interação tem um comprimento de (Pd-H) = 2.762 Å e ângulo Pd-H-C = 111.76°, caracterizando uma ligação anagóstica, de acordo com a quadro 5 mostrada a seguir^{44,45}.

Quadro 5: Parâmetros de comprimento e ângulo que definem a ligação como agóstica ou anagósticas.

	M...H-C agóstica	M...H-C anagóstica
Distância M...H (Å)	1.8 a 2.3	2.3 a 2.9
Ângulo MHC (°)	90 a 140	110 a 170

Os dados cristalográficos básicos para o complexo Pd-dppf são mostrados no quadro 6 a seguir.

Quadro 6: Dados cristalográficos básicos do complexo Pd-dppf.

$C_{42}H_{36}Cl_3FeNOP_2Pd$	$Z = 4$
$M_r = 901.26$	$F(000) = 1824$
Monoclinic, $P2_1/n$	$D_x = 1.552 \text{ Mg m}^{-3}$
$a = 14.0633 (2) \text{ \AA}$	Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
$b = 21.5851 (2) \text{ \AA}$	$\mu = 9.74 \text{ mm}^{-1}$
$c = 14.4271 (2) \text{ \AA}$	$T = 173 \text{ K}$
$\beta = 118.277 (2)^\circ$	$0.22 \times 0.20 \times 0.12 \text{ mm}$
$V = 3856.84 (11) \text{ \AA}^3$	$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.037$

No cristal, as moléculas de complexo se reconhecem por interações de hidrogênio clássicas e não clássicas. As interações de hidrogênio clássicas são do tipo $\text{O—H}\cdots\text{Cl} = 2.430 \text{ \AA}$, mostradas na figura 39 a seguir.

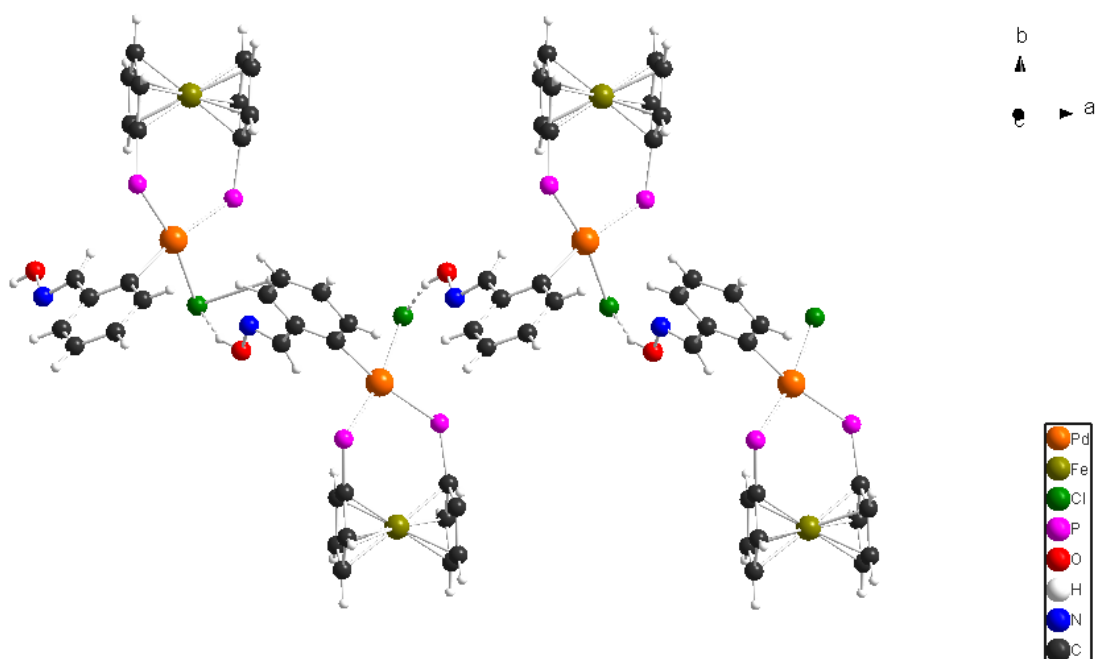


Figura 39: Interações de hidrogênio clássicas $\text{O—H}\cdots\text{Cl}$ no cristal do complexo Pd-dppf vistas pela perspectiva do eixo cristalográfico c. Os anéis aromáticos das difosfinas e as moléculas de solvato foram apagados para maior clareza de visualização.

As interações de hidrogênio não clássicas são do tipo $\text{C—H}\cdots\text{O} = 2.571 \text{ \AA}$, estas ocorrem entre o hidrogênio fenílico da fosfina de um complexo e o oxigênio da benzaldeído-oxima da molécula de complexo vizinha, mostradas na figura 40 a seguir. Essas interações de hidrogênio clássicas e não clássicas formam um polímero unidimensional de interações de hidrogênio.

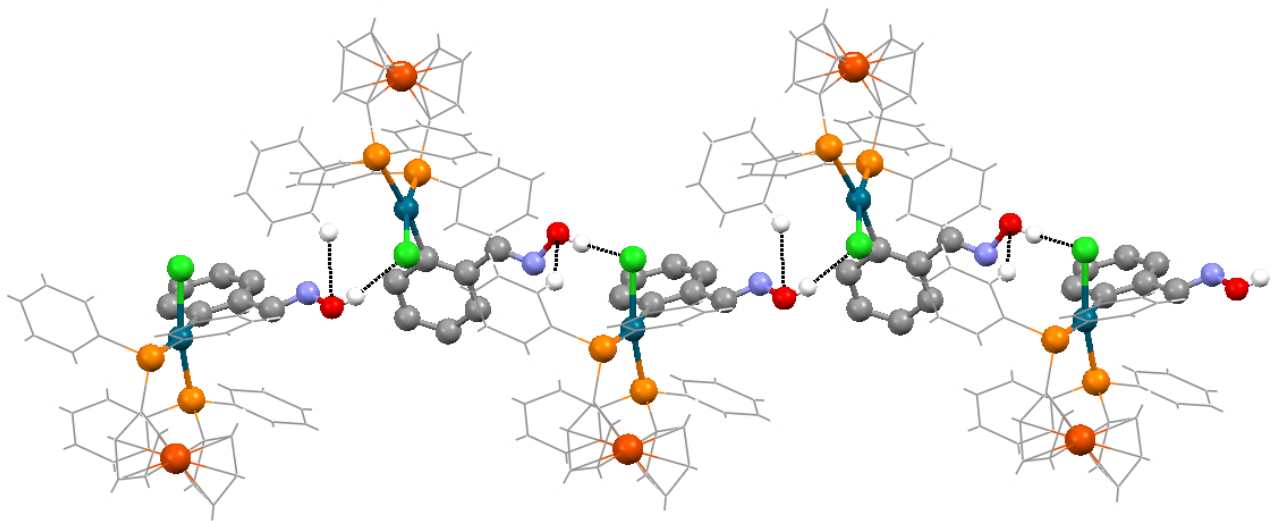


Figura 40: Interações de hidrogênio no cristal do complexo Pd-dppf, vistas pela perspectiva do eixo cristalográfico *c*. Para maior clareza, os anéis aromáticos das difosfinas e do ferroceno estão representados no modo “wireframe”, e as moléculas de solvato foram apagadas.

Além disso, as moléculas de solvato CH_2Cl_2 encontram-se entre as cadeias de polímeros, auxiliando o empacotamento no estado sólido, porém sem realizar interações de hidrogênio (figura 41).

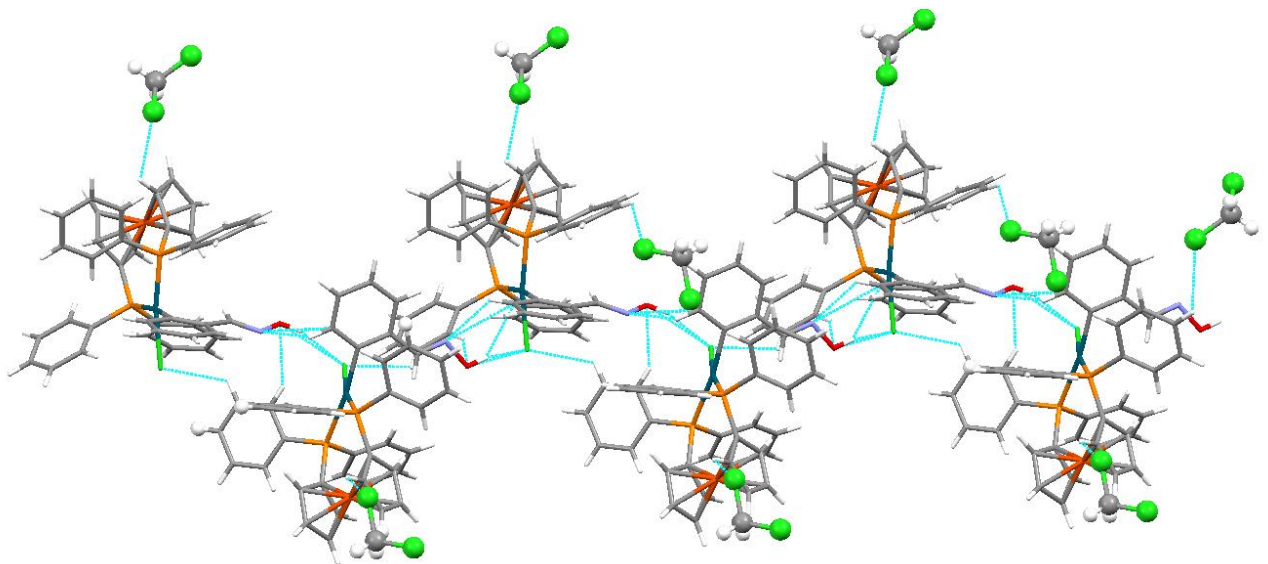


Figura 41: Representação do posicionamento das moléculas de solvato CH_2Cl_2 na estrutura cristalina do Pd-dppf. Não existem interações de hidrogênio efetivas entre as moléculas de complexo e as de solvato (muito acima do limite da soma dos raios de van der Waals).

5.3. Elucidação da estrutura cristalina/molecular por difração de raios X em monocristal do complexo $[\{Pd(\kappa^2-C^2,N-bzox)Cl\}_2(\mu-dppf)]$ (Pd-2)

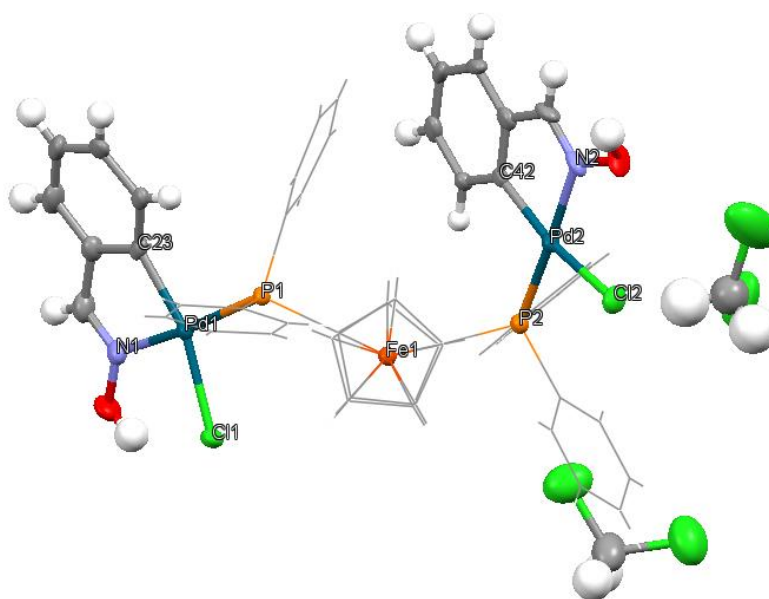


Figura 42: Unidade assimétrica do complexo Pd-2 composta de uma molécula de complexo e duas de solvato CH_2Cl_2 . As elipsóides térmicas estão representadas com probabilidade de 50%. Os anéis aromáticos das fosfinas e ciclopentadienos aparecem no modo “wireframe” para maior clareza.

A estrutura cristalina/molecular do complexo Pd-2 revela a existência de uma espécie trinuclear heterometálica composta por dois átomos de paládio e um de ferro. A estrutura molecular do complexo coincide com a unidade assimétrica, onde nesta estão presentes duas moléculas de solvato CH_2Cl_2 .

Os átomos de paládio encontram-se em um ambiente quadrado planar distorcido, e os ângulos que mais se distanciam de $90,00^\circ$ são $P1-Pd1-Cl1 = 98,72^\circ$ e $P2-Pd2-Cl2 = 96,83^\circ$. Para as diagonais, temos que:

$P1-Pd1-N1 = 175,73^\circ$ e $C23-Pd1-Cl1 = 167,58^\circ$ (fragmento designado como 1)

$P2-Pd2-N2 = 173,02^\circ$ e $C42-Pd2-Cl2 = 164,29^\circ$ (fragmento designado como 2)

Os ângulos que mais se distanciam de $180,00^\circ$ são aqueles em que estão presentes os átomos de carbono C23 e C42 dos respectivos anéis ciclometalados. A formação do anel ciclometalado de cinco membros promove um tensionamento das ligações químicas feitas pelos átomos constituintes do anel, e esse tensionamento se reflete nos ângulos das diagonais do quadrado irregular.

O posicionamento dos ligantes entorno dos átomos de paládio ocorre através do efeito anti-simbiótico denominado de *transfobia*⁴⁶. Esse efeito é caracterizado pela preferência que os átomos dos ligantes com maior efeito *trans* (P1, C23, P2 e C42) têm de estarem em geometria *cis*, permitindo que os átomos ligantes de menor efeito *trans* (N1, Cl1, N2 e Cl2) fiquem em geometria *trans* em relação àqueles de maior efeito *trans*.

O ligante dppf coordena em ponte aos dois fragmentos de complexos de paládio. Seu átomo de ferro está coordenado por dois ligantes η^5 -Cp que adotam uma conformação eclipsada. O ângulo de torção formado pelo eixo Cg₁---Fe---Cg₂, onde Cg é a centroide relativa a cada anel Cp, e os respectivos átomos de carbono ligados diretamente ao átomo de fósforo de cada fosfina, é 141,62°, caracterizando uma conformação anticlinal eclipsada. O valor de ângulo ideal¹² para essa conformação é 144,00° (figura 37).

Uma característica importante do complexo Pd-2 é que o mesmo pode ser considerado como simétrico já que, cristalograficamente, não existe uma diferença considerável entre os dois fragmentos de complexos de paládio. Além disso, o ligante dppf encontra-se na simetria *D*_{5h} que é a sua forma mais estável do ferroceno na fase gasosa e em baixa temperatura⁴⁷.

Os dados cristalográficos básicos do complexo Pd-2 são mostrados no quadro 7 a seguir.

Quadro 7: Dados cristalográficos básicos do complexo Pd-dppf.

C₅₀H₄₄Cl₆FeN₂O₂P₂Pd₂	Z = 4
<i>M_r</i> = 1248.16	<i>F</i>(000) = 2496
Monoclinic, Cc	<i>D_x</i> = 1.680 Mg m⁻³
<i>a</i> = 26.0924 (14) Å	Mo <i>K</i>α radiation, λ = 0.71073 Å
<i>b</i> = 10.7346 (5) Å	<i>V</i> = 4933.6 (4) Å³
<i>c</i> = 17.8670 (9) Å	<i>T</i> = 173 K
β = 99.652 (6)°	0.20 × 0.17 × 0.14 mm
μ = 1.44 mm⁻¹	R[F²>2σ(F²)] = 0.038

No cristal, as moléculas de complexo se reconhecem através de interações de hidrogênio clássicas e não clássicas. As interações de hidrogênio clássicas são do tipo O—H•••N = 2.533 Å. Enquanto que as não clássicas são do tipo C—H•••O = 2.452 Å (figura 43).

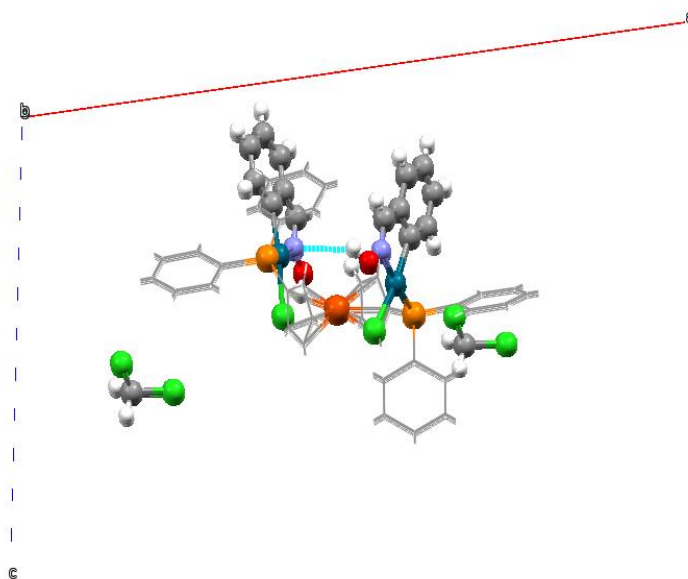


Figura 43: Interações de hidrogênio na estrutura do complexo Pd-2. Os anéis Cp e fosfínicos estão representados no modo “wireframe” para maior clareza de visualização.

Essas interações formam um polímero unidimensional de interações de hidrogênio que se propaga através do plano formado pelos eixos cristalográficos *a* e *c* (figura 44).

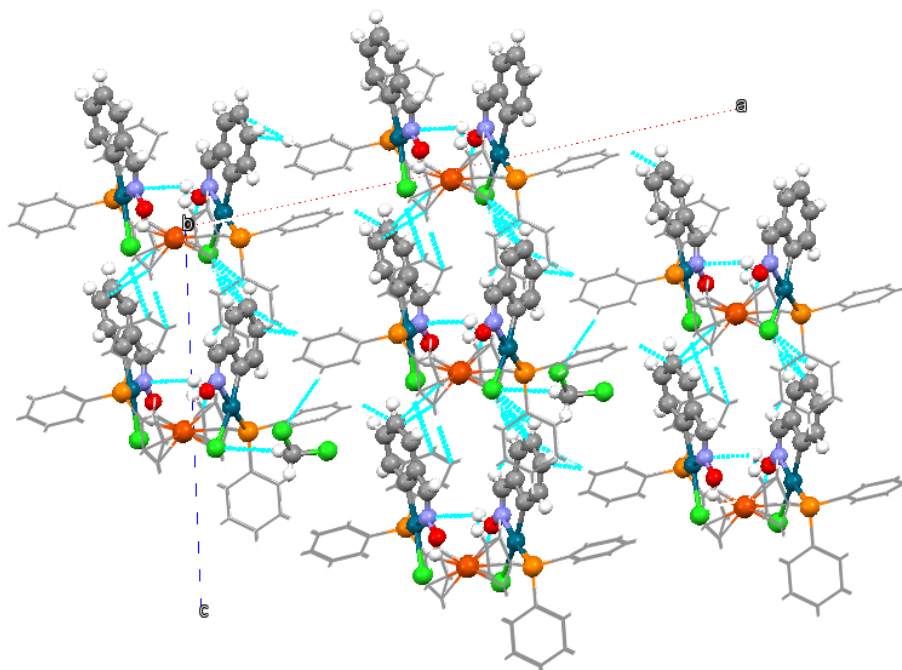


Figura 44: Plano de propagação do polímero no Pd-2, visto pela perspectiva do eixo cristalográfico *b*.

Essas cadeias poliméricas se repetem por todo o cristal. As moléculas de solvato estão entre essas cadeias, porém sem realizar interações de hidrogênio efetivas. Além disso, não são observadas interações entre diferentes cadeias poliméricas, já que as distâncias interatômicas estão muito acima da soma dos raios de van der Waals (figura 45).

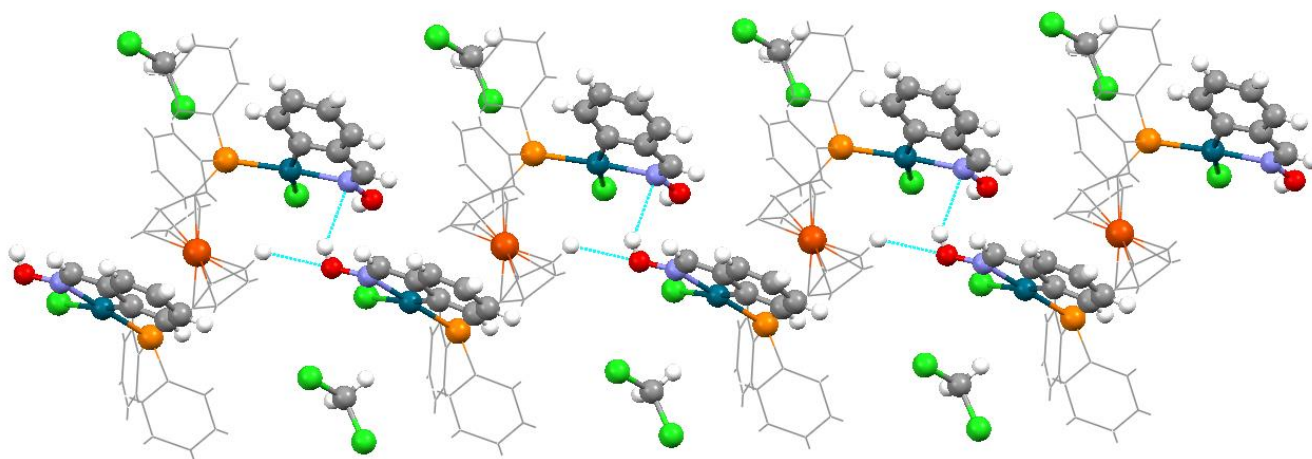


Figura 45: Seção da estrutura cristalina do Pd-2, visto através da perspectiva do eixo cristalográfico *b*.

5.4. Espectroscopia na região do infravermelho

5.4.1. Complexo $[\text{PdCl}(\eta^1\text{-C}^2\text{-bzox})(\kappa^2\text{-dppf})]$ (Pd-dppf)

Inicialmente, é conveniente considerar as principais bandas de absorção para o ligante benzaldeído-oxima. De acordo com a literatura, as principais bandas são¹⁵:

$$\nu (\text{O-H}) = 3200 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu (\text{C=N}) = 1634 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu (\text{C=C}) = 1550 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu (\text{N-O}) = 984 \text{ cm}^{-1}$$

$$\gamma (\text{C-H}) = 755/691 \text{ cm}^{-1}$$

onde a letra ν representa os estiramentos e γ a deformação.

Em seguida, uma análise comparativa entre o espectro de infravermelho do complexo $[\text{Pd}(\eta^2\text{-C}^2, \text{N-bzox})(\mu\text{-Cl})_2]$, utilizado como precursor, com o espectro do novo complexo $[\text{PdCl}(\eta^1\text{-C}^2\text{-bzox})(\kappa^2\text{-dppf})]$ obtido, permite fazer importantes atribuições acerca do ambiente de coordenação entorno do átomo de paládio neste novo complexo.

O espectro no infravermelho para o complexo Pd-dppf mostra que a coordenação do ligante benzaldeído-oxima não acontece através do átomo de nitrogênio imínico, e conseqüentemente não é formado o anel ciclometalado. O estiramento referente à ligação C=N é deslocado para valores de menor frequência, quando comparado ao ligante benzaldeído-oxima livre ou ao dímero precursor, sendo assim observado em 1570 cm^{-1} , o que sugere a não coordenação pelo átomo de nitrogênio. Em 1164 cm^{-1} a banda referente à ligação P-C confirma a presença do ligante dppf no complexo. A figura 46 a seguir ilustra o espectro do complexo Pd-dppf com as principais atribuições.

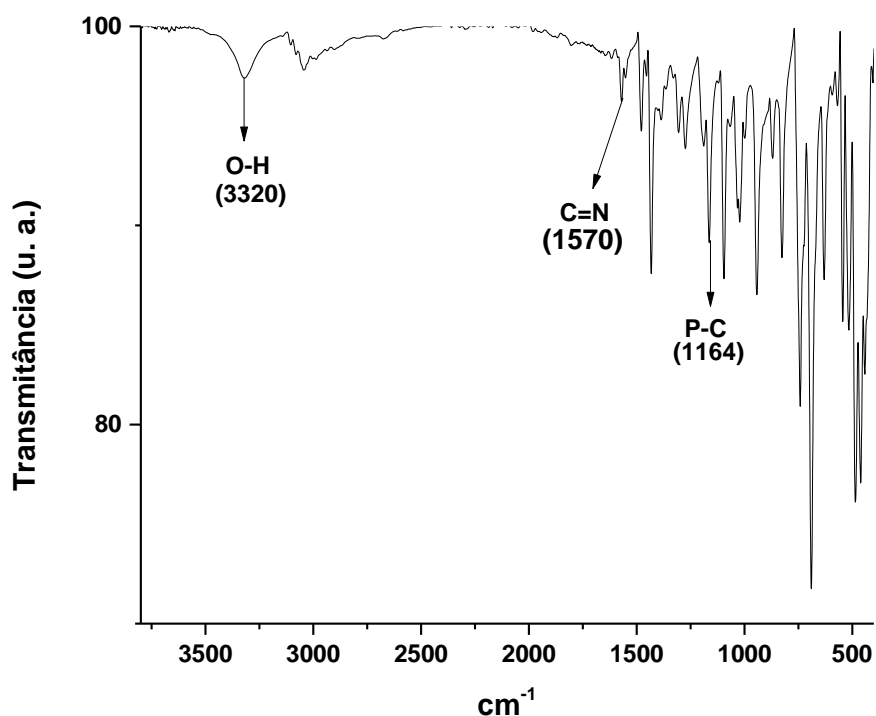


Figura 46: Espectro de infravermelho do complexo Pd-dppf.

O estiramento da ligação O-H no Pd-dppf aparece em 3320 cm⁻¹. Comparando com o mesmo estiramento no dímero precursor (3406 cm⁻¹), é razoável supor que a não coordenação pelo nitrogênio imínico no Pd-dppf confere uma maior mobilidade ou disponibilidade do O-H para realizar interações de hidrogênio, caracterizado pela diminuição na frequência do estiramento.

A seguir é mostrada a sobreposição dos espectros do complexo Pd-dppf obtido com aquele do dímero precursor.

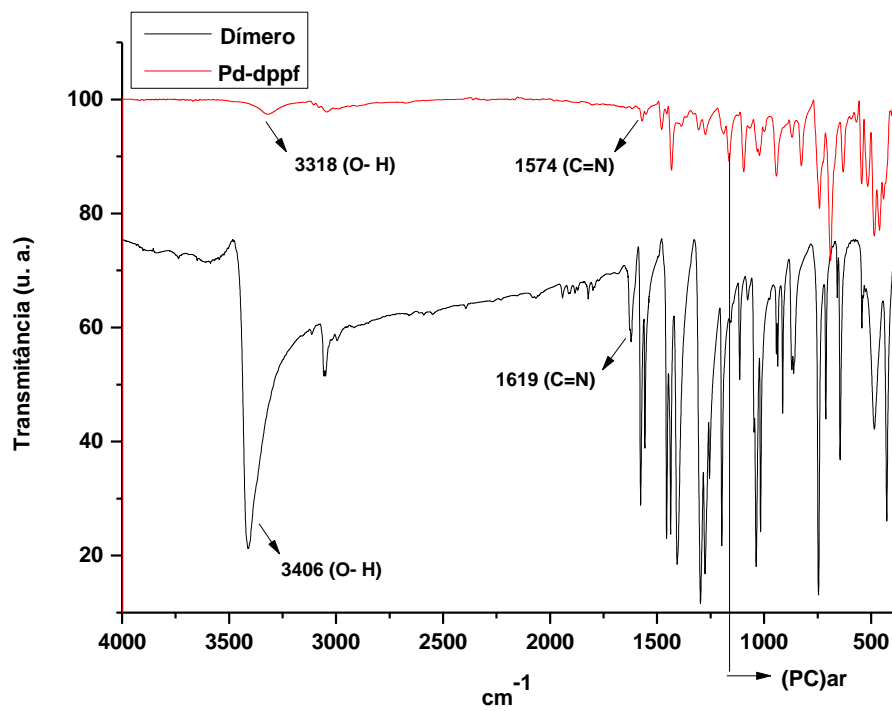


Figura 47: Sobreposição dos espectros de infravermelho do complexo Pd-dppf e do dímero precursor $[\text{Pd}(\eta^2\text{-C}^2\text{,N-bzox})(\mu\text{-Cl})_2]$.

5.4.2. Complexo $[\{\text{Pd}(\kappa^2\text{-C}^2,\text{N-bzox})\text{Cl}\}_2(\mu\text{-dppf})]$ (Pd-2)

O estiramento C=N aparece em 1642 cm^{-1} , bastante deslocado se comparado ao ligante benzaldeído-oxima livre (1634 cm^{-1}) ou até mesmo ao dímero precursor $[\text{Pd}(\eta^2\text{-C}^2,\text{N-bzox})(\mu\text{-Cl})]_2$ (1619 cm^{-1}). A coordenação através do nitrogênio imínico e formação do anel ciclometalado gera, por ressonância, um aumento na densidade eletrônica ao redor da ligação C=N. Esse aumento da densidade eletrônica se reflete na frequência do estiramento dessa ligação. O espectro do dppf com os principais estiramentos destacados é mostrado na figura 48 a seguir.

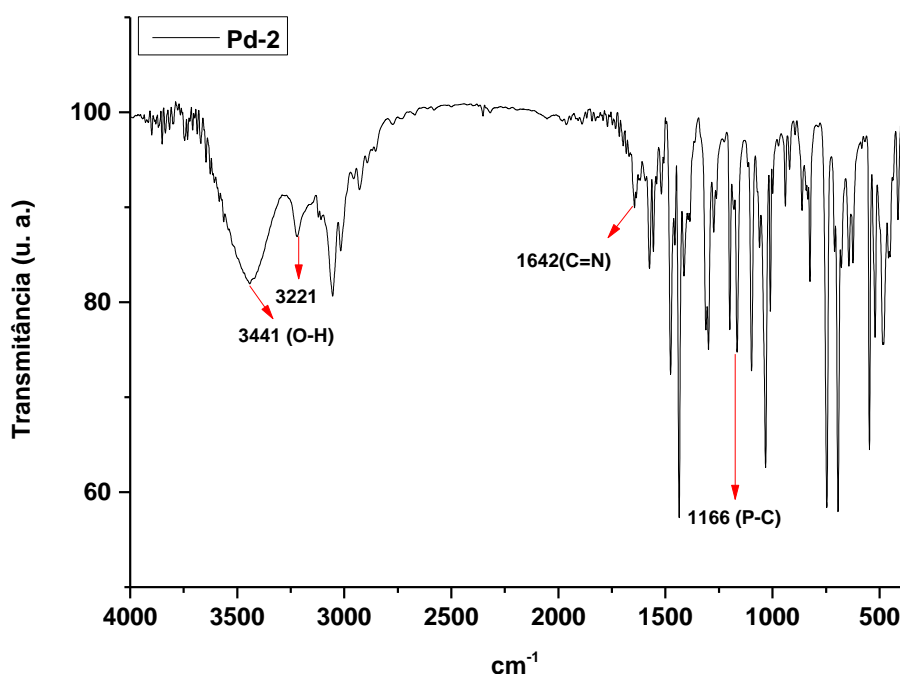


Figura 48: Espectro de infravermelho do complexo Pd-2 mostrando as principais atribuições.

Os estiramentos em 3221 e 3441 cm^{-1} são ambos atribuídos aos grupos O-H presentes no complexo Pd-2. O surgimento de dois valores diferentes para o mesmo estiramento reflete no modo como essas moléculas de complexos estão organizadas no estado sólido. A existência de duas hidroxilas não simétricas na mesma molécula de complexo dá origem aos dois estiramentos de frequências diferentes. O estiramento O-H em 3221 cm^{-1} é provavelmente aquele em que o hidrogênio da hidroxila realiza interações com a molécula de complexo vizinha, enquanto que aquele em 3441 cm^{-1} é referente ao hidrogênio da hidroxila que não faz interações de

hidrogênio. Esse comportamento é prontamente verificado no resultado da difração de raios X em monocristal.

Na figura 49 a seguir é mostrada a sobreposição dos espectros do Pd-2 e do dímero precursor, onde são destacados e comparados os principais estiramentos.

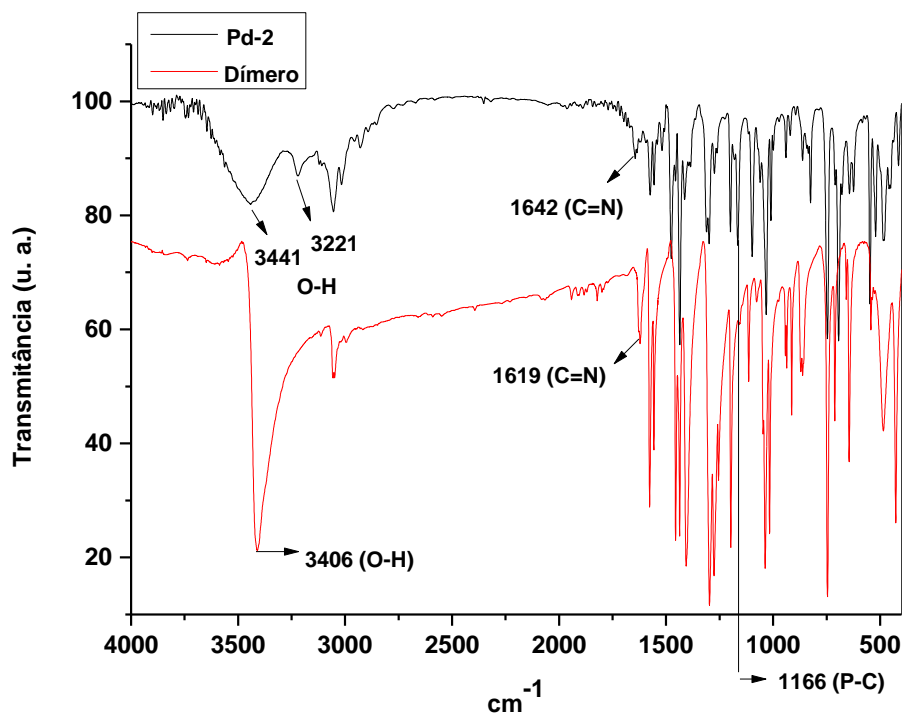


Figura 49: Sobreposição dos espectros de infravermelho do complexo Pd-2 e do dímero precursor $[\text{Pd}(\eta^2\text{-C}^2\text{,N-bzox})(\mu\text{-Cl})_2]$.

5.5. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Para o estudo do comportamento magnético em solução dos sistemas que serão obtidos, são abordadas algumas técnicas de RMN pouco rotineiras como o desacoplamento homonuclear (HOMODEC) e a espectroscopia de correlação total (TOCSY 1D).

A técnica HOMODEC consiste na irradiação em um próton específico da molécula de modo que o mesmo é abstraído do espectro, alterando o perfil de desdobramento dos demais prótons do mesmo sistema de spin. Desta forma, é possível identificar com maior precisão a posição de um determinado próton na molécula em decorrência da mudança no perfil do sinal referente ao(s) próton(s) acoplado(s) com ele.

Esse experimento é bastante útil quando se pretende diferenciar prótons que estão em um mesmo sistema de spin em que essa diferenciação não pode ser feita através das técnicas mais comuns de RMN. Um exemplo didático da aplicação do HOMODEC seria na correta atribuição dos prótons pertencentes ao sistema de spin de um benzendo 1,2-dissubstituído assimétrico, ou seja, onde R1 é diferente de R2, como mostrado na figura 50 a seguir.

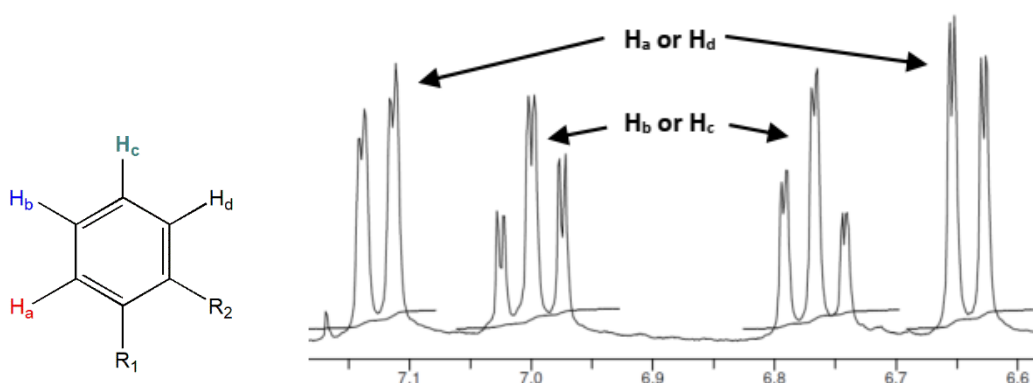


Figura 51: Padrão de ressonância de sistema benzendo 1,2-dissubstituído assimétrico.

Os prótons H_b e H_c podem ser atribuídos através do desacoplamento com os prótons H_a e H_d dependendo da mudança no perfil do desdobramento destes. Os valores de δ para os prótons H_a e H_d são facilmente determinados pelas outras técnicas comuns de RMN. É importante salientar que o fenômeno de desacoplamento

promove o deslocamento Bloch-Siegert que causa uma mudança sutil tanto na posição dos prótons residuais (não irradiados) como também na do próton irradiado.

Para conhecer precisamente o sistema de spin de uma parte da molécula, tal como o sistema de benzeno 1,2-dissubstituído, a técnica de espectroscopia de correlação total (TOCSY 1D) é empregada através da excitação de um próton desse sistema por meio de um pulso. Este pulso produz uma resposta proveniente de todos os prótons que estão conectados por acoplamento de spin àquele que foi excitado, revelando assim o sistema de spin em questão⁴⁸.

As técnicas HOMODEC e TOCSY 1D quando utilizadas em conjunto fornecem informações valiosas acerca de uma região da molécula de difícil atribuição pelas técnicas mais comuns de RMN.

5.5.1- Complexo $[\{Pd(\kappa^2-C^2,N-bzox)Cl\}_2(\mu-dppf)]$ (Pd-2)

Foram obtidos espectros de RMN de 1H , ^{13}C , ^{15}N e ^{31}P para o complexo Pd-2. As medidas foram feitas em clorofórmio deuterado ($CDCl_3$). Para facilitar a discussão dos espectros, os principais átomos foram nomeados como mostrado na figura 52.

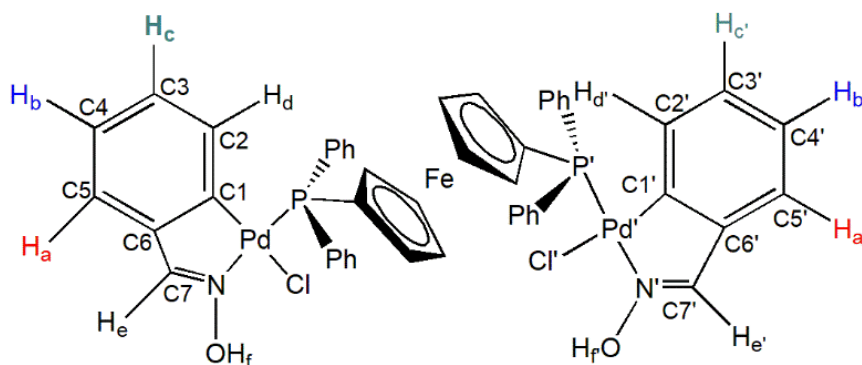


Figura 51: Esquema da molécula de Pd-2 mostrando a padronização.

O espectro de RMN de ^1H (figura 52), mostra que nesta temperatura apenas uma única espécie encontra-se em solução.

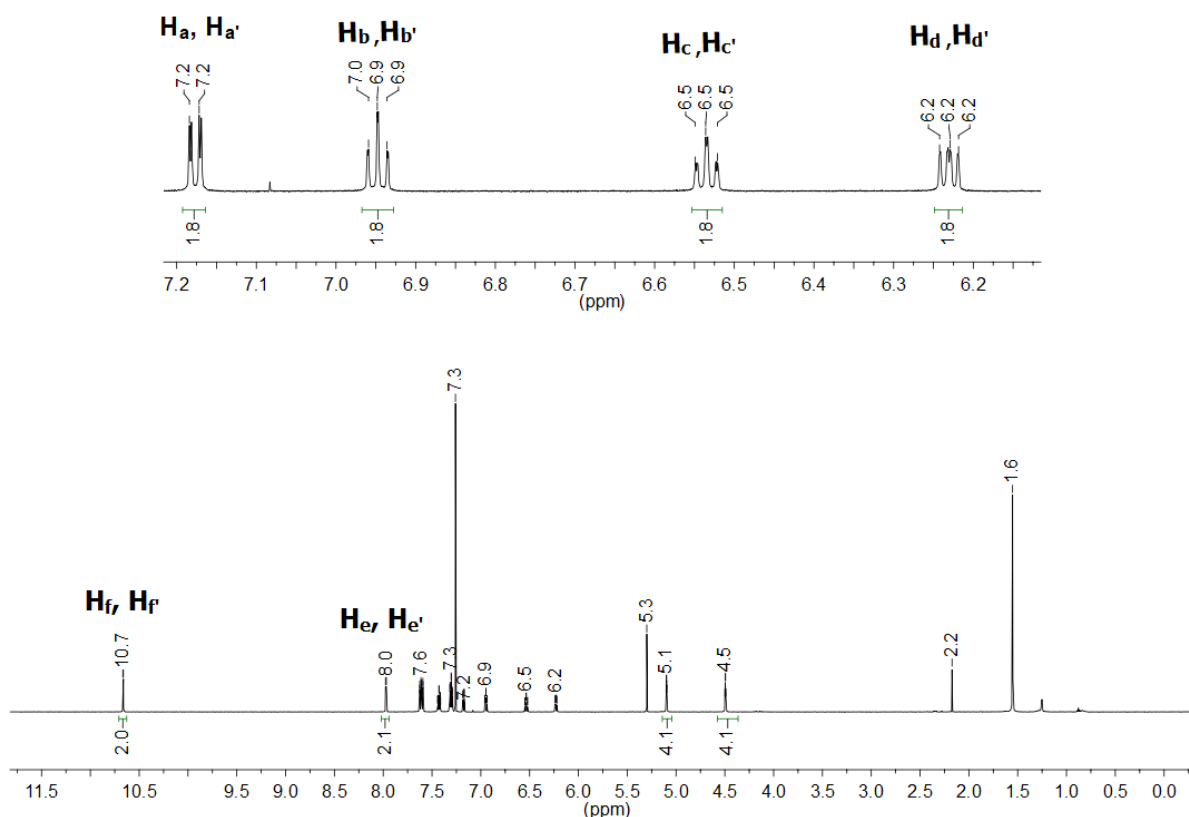


Figura 52: Espectro de RMN de ^1H do Pd-2 mostrando as atribuições dos principais hidrogênios.

O singlete em δ 10.7 e δ 8.0 são atribuídos aos prótons (H_f , H_f') e aos imínicos (H_e , H_e'), respectivamente. O hidrogênio da hidroxila do benzaldeído-oxima no Pd-2 encontra-se mais blindados em relação ao ligante livre devido a presença de interações de hidrogênio⁴. A posição dos prótons imínicos são confirmadas pelo ^{15}N - ^1H -HMBC cujo espectro mostra uma correlação N-H a duas ligações e um of δ 305.1 para os nitrogênios (N , N'). Além disso, o experimento de ^{13}C - ^1H -HSQC correlaciona os prótons imínicos com seus respectivos carbonos (C_7 , C_7') em δ 156.6.

Os hidrogênios (H_a , H_a'), (H_b , H_b'), (H_c , H_c') e (H_d , H_d') da porção aromática do benzaldeído-oxima formam um sistema de spin com um padrão de benzeno 1,2-dissubstituído resultante da ortopaladação. Os experimentos de TOCSY 1D, HOMODEC, ^{13}C - ^1H -HSQC e HMBC (^{13}C - ^1H e ^{15}N - ^1H) foram realizados a fim de identificar cada hidrogênio precisamente.

Inicialmente, os carbonos (C7, C7') δ 156,6 são correlacionados através do ^{13}C - ^1H -HMBC com os hidrogênios (H_a, H_{a'}) e (H_f, H_{f'}). Essa correlação permite atribuir (H_a, H_{a'}) como δ 7.205 e (C5, C5') como δ 137.4. Os núcleos (H_d, H_{d'}) e (C2, C2') são fixados com o experimento de ^{13}C - ^1H -HMBC que não mostra uma correlação com os hidrogênios imínicos, mas mostra a correlação com os hidrogênios δ 6.6 (2 ligações) e δ 7.0 (3 ligações). Dessa forma, as correlações de ^{13}C - ^1H -HMBC e ^{13}C - ^1H -HSQC permitem atribuir (H_d, H_{d'}) e (C2, C2') como δ 6.3 e 137.4, respectivamente (figuras 53 e 54).

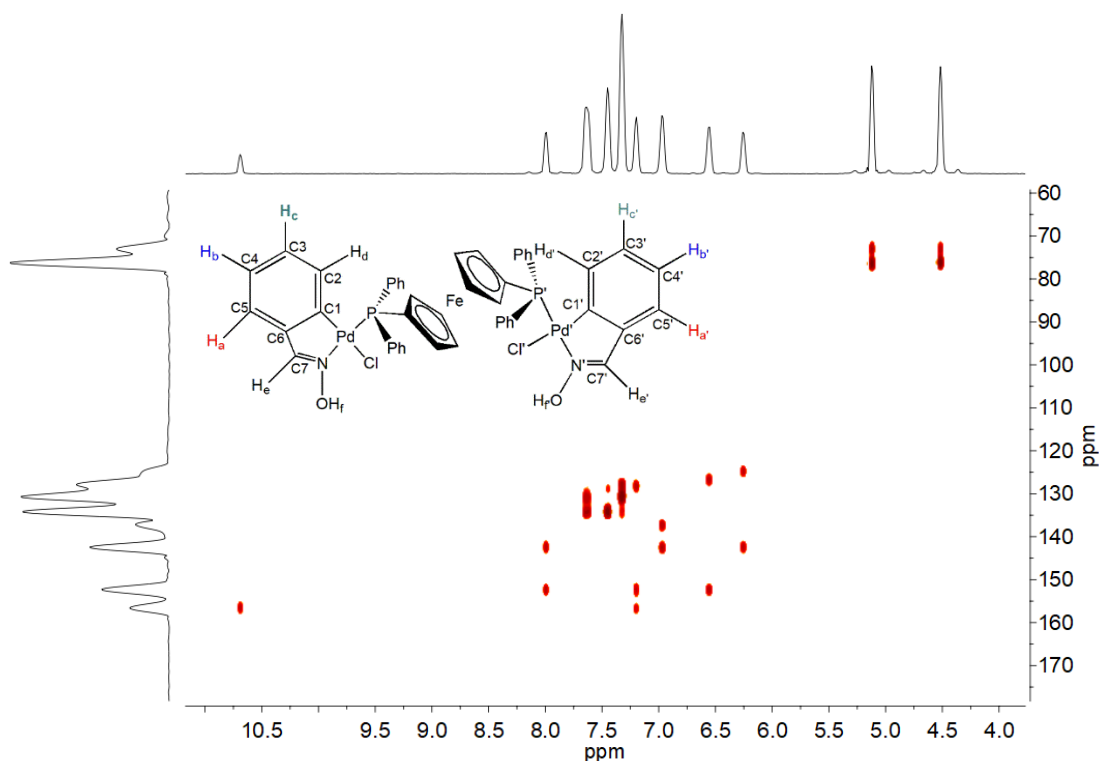


Figura 53: Espectro de ^{13}C - ^1H -HSQC do Pd-2.

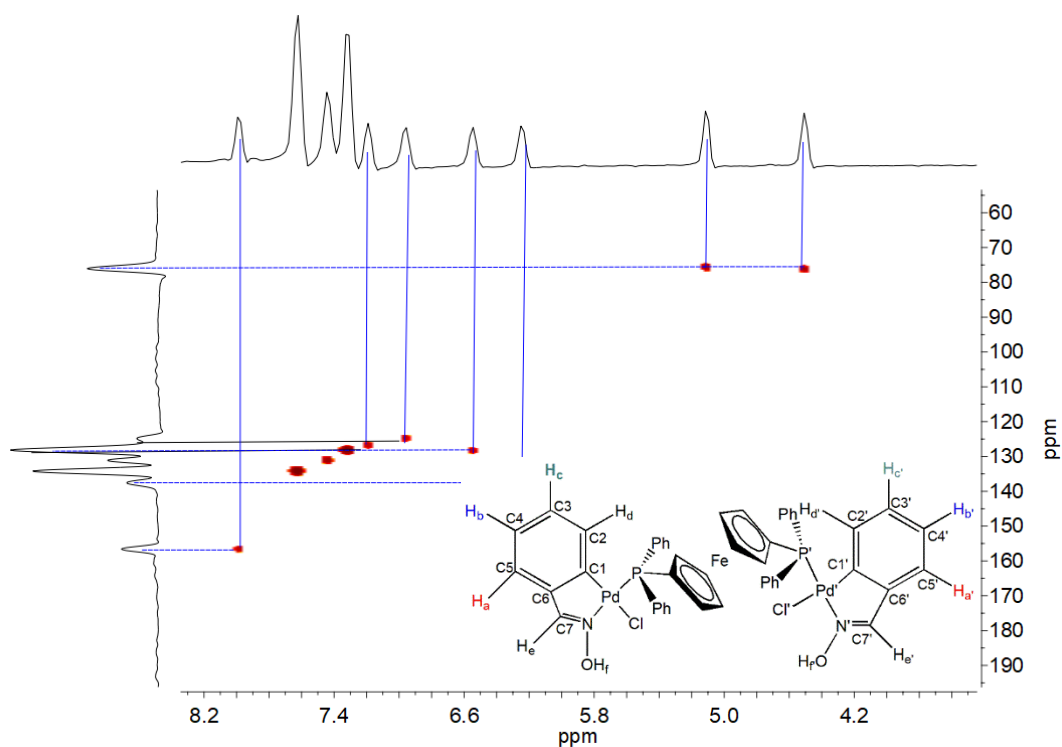


Figura 54: Espectro de ^{13}C - ^1H -HMBC do Pd-2

Os hidrogênios (H_b , $\text{H}_{b'}$) e (H_c , $\text{H}_{c'}$) apenas são atribuídos corretamente através das técnicas de TOCSY 1D e HOMODEC.

O TOCSY 1D (figura 55, topo) para os hidrogênios em δ 7.0 mostra um sistema de spin característico do benzeno 1,2-dissubstituído idêntico àquele mostrado no próprio espectro de RMN de ^1H (figura 55, base).

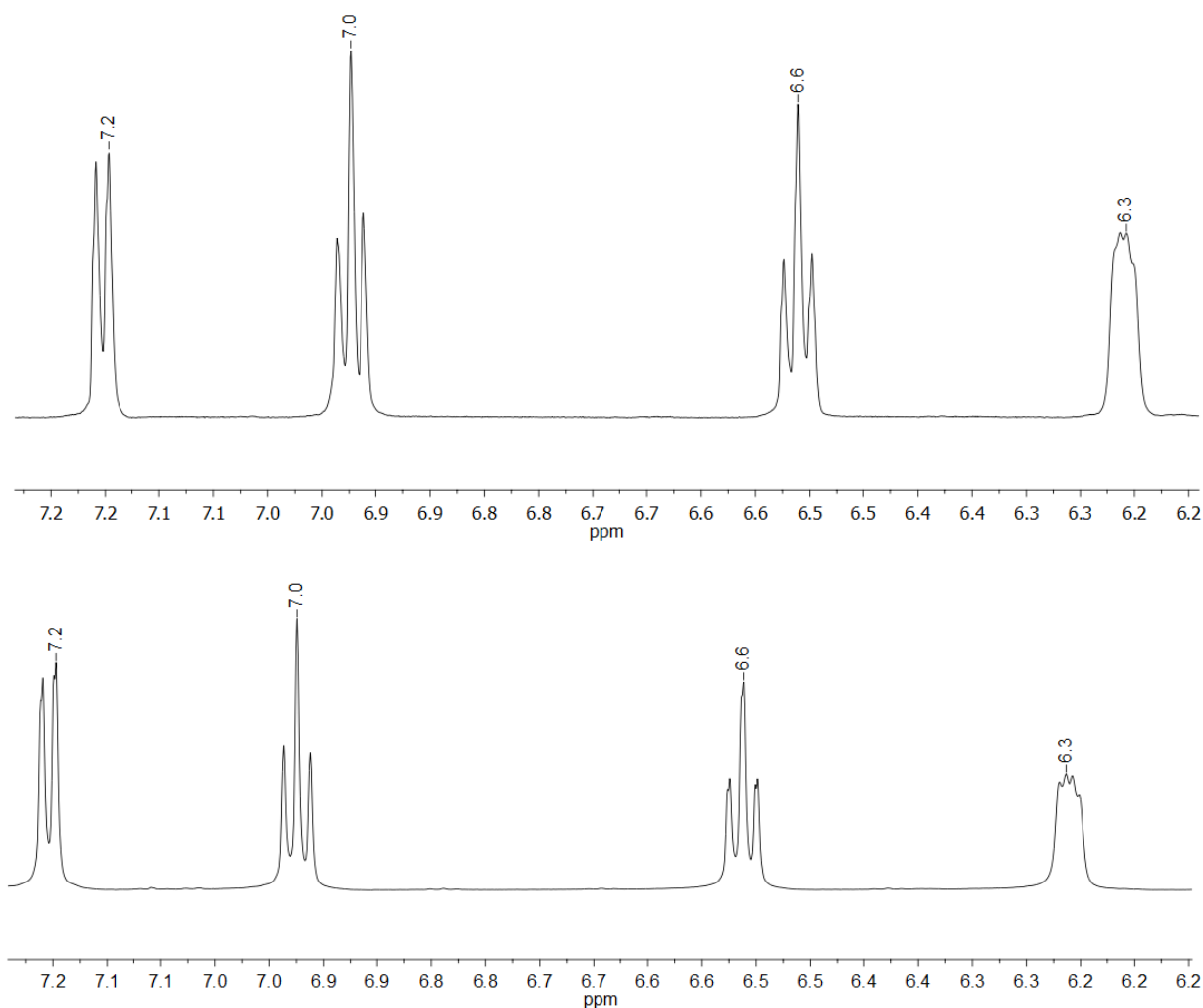


Figura 55: Espectro de TOCSY 1D (no topo) e de RMN de ^1H da porção aromática do benzaldeído-oxima (na base) do Pd-2.

Em relação ao HOMODEC para os prótons em δ 7.0 (figura 56), é mostrado o desacoplamento desses hidrogênios com os outros que estão no mesmo sistema de spin. A multiplicidade do sinal dos prótons em δ 7.2 e δ 6.6 são mudados como consequência do desacoplamento. Além disso, como a constante de acoplamento para todos os prótons desse sistema é 7.3 Hz (J_{ortho}), então os prótons em δ 7.0 são de fato ($\text{H}_b, \text{H}_{b'}$). Assim, os prótons ($\text{H}_c, \text{H}_{c'}$) são então fixados em δ 6.6. Os demais experimentos de HOMODEC para os prótons ($\text{H}_a, \text{H}_{a'}$), ($\text{H}_b, \text{H}_{b'}$) e ($\text{H}_d, \text{H}_{d'}$) estão em anexo.

Uma vez que os hidrogênios foram atribuídos, seus respectivos carbonos são encontrados através dos experimentos de ^{13}C - ^1H -HSQC e DEPTQ (quadro 6).

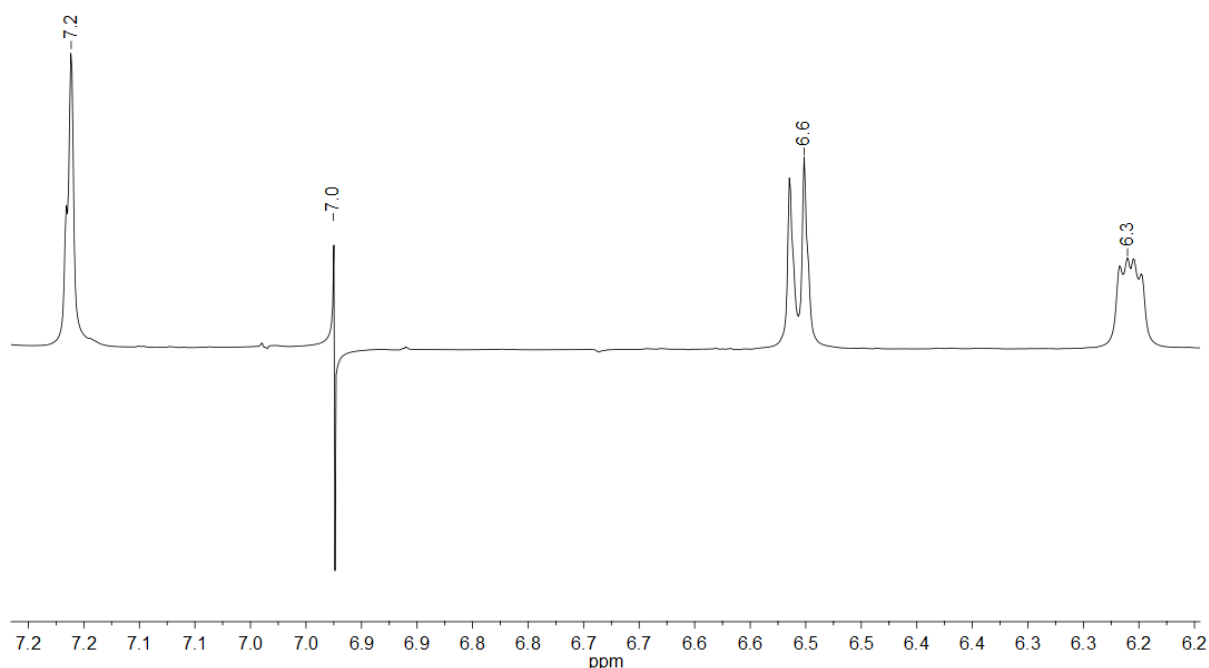


Figura 56: Experimento de HOMODEC para o próton em δ 7.0 e o padrão resultante do desacoplamento.

Os sinais no espectro de RMN de ^1H do complexo Pd-2, quando comparados aos do dppf livre, estão deslocados para maiores valores de ppm, em concordância com a coordenação do dppf. Os sinais em δ 4.5 e δ 5.1 são relativos aos anéis do Cp que integram para 8 hidrogênios, sugerindo a presença de apenas um ligante dppf que se coordena em ponte aos dois núcleos de paládio. O sinal em δ 1.6 é relativo a presença de H_2O dissolvida no solvente CDCl_3 .

O espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (figura 57), mostra um único pico em δ 31.8 para os dois núcleos de fósforos da molécula de dppf, confirmando a coordenação do ligante na forma de ponte μ -dppf (figura 51). A coordenação do dppf muda seu δ de -16.5 quando livre para δ 31.8 após a coordenação, resultando numa desblindagem dos núcleos de fósforo como consequência da doação da densidade eletrônica em decorrência da coordenação ao Pd(II). O modo de coordenação em ponte do dppf gera um elemento de simetria C_2 que é paralelo ao plano da folha e passa através do átomo de ferro, obrigando aos dois fósforos a terem o mesmo deslocamento químico e o mesmo ambiente químico.

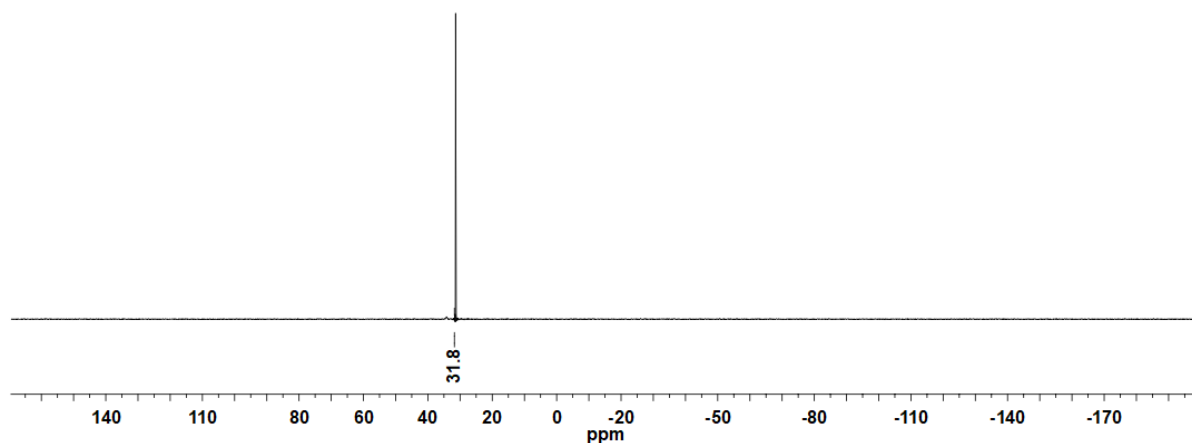


Figura 57: Espectro de RMN de ³¹P do Pd-2.

Embora o Pd-2 tenha dois fragmentos de ciclopaladados unidos por um ligante μ -dppf, esses fragmentos são completamente idênticos do ponto de vista da espectroscopia de RMN. Além do RMN de ³¹P{¹H}, o experimento de ¹⁵N-¹H-HMBC (figura 58) também confirma essa simetria onde é visto apenas um sinal para os dois nitrogênios quimicamente equivalentes em δ 304.0. Além disso, ao comparar este sinal com aquele do benzaldeído-oxima livre (δ -39.8), é possível concluir que a coordenação do nitrogênio ao Pd(II) é inquestionável.

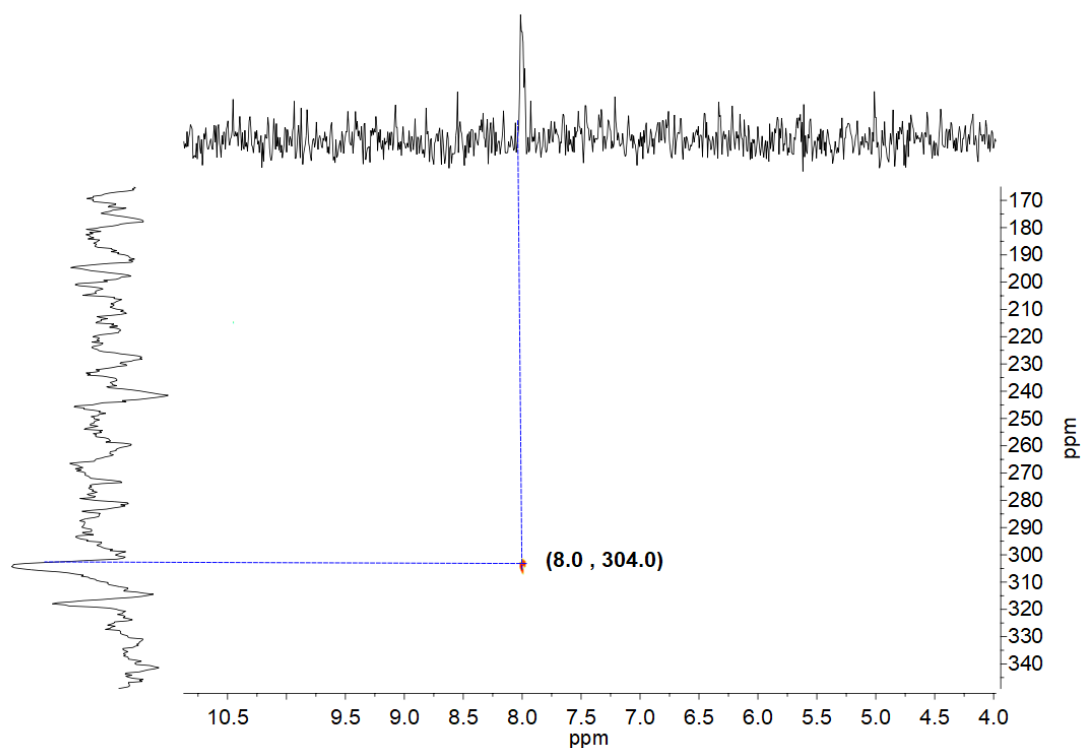


Figura 58: Espectro de ¹⁵N-¹H-HMBC do Pd-2.

O quadro 8 resume todos os sinais importantes do Pd-2.

Quadro 8: Dados do RMN de próton, carbono, nitrogênio e fósforo em CDCl₃.

Núcleo	δ e multiplicidade	Integração	Acoplamento J
(H _a ,H _{a'})	7.2 <i>dd</i>	2	7.3
(H _b ,H _{b'})	7.0 <i>td</i>	2	7.3
(H _c ,H _{c'})	6.6 <i>td</i>	2	7.6
(H _d ,H _{d'})	6.3 <i>m</i>	2	---
(H _e ,H _{e'})	8.0 <i>s</i>	2	---
(H _f ,H _{f'})	10.7 <i>s</i>	2	---
(C5,C5')	127.0	2	---
(C4,C4')	125.0	2	---
(C3,C3')	128.5	2	---
(C2,C2')	137.6	2	---
(C7,C7')	156.4	2	---
(C1,C1')	142.2	2	---
(C6,C6')	152.3	2	---
H-Cp	4.5 <i>m</i> , 5.1 <i>s</i>	8	---
H-Ph	7.3 <i>tb</i> , 7.5 <i>m</i> , 7.6 <i>m</i>	8, 4, 8	7.3
(N,N')	304.0	---	---
(P,P')	32.0, <i>s</i>	---	---

s = singlete, m = multiplete, dd = duplo dublete, td = triplo dublete

5.5.2- Complexo $[\text{PdCl}(\eta^1\text{-C}^2\text{-bzox})(\kappa^2\text{-dppf})]$ (Pd-dppf)

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear em CDCl_3 do Pd-dppf sugere um equilíbrio químico entre 4 espécies. Embora os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ mostrem apenas um único composto, os outros 3 compostos são propriamente identificados através do RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$. Esse comportamento tem sido reportado em ciclopaladados com ligantes difosfínicos⁴⁹.

Ao contrário do Pd-2, o complexo Pd-dppf possui uma estrutura molecular menos rígida em relação aos ligantes benzaldeído-oxima e clorido. Devido a sua estrutura ser mais maleável, o Pd-dppf pode facilmente apresentar um equilíbrio quando em solução. As outras duas espécies que constituem o equilíbrio químico, [C]Pd-dppf e [D]Pd-dppf, consistem de uma troca entre os ligantes em [A]Pd-dppf e [B]Pd-dppf (figura 59).

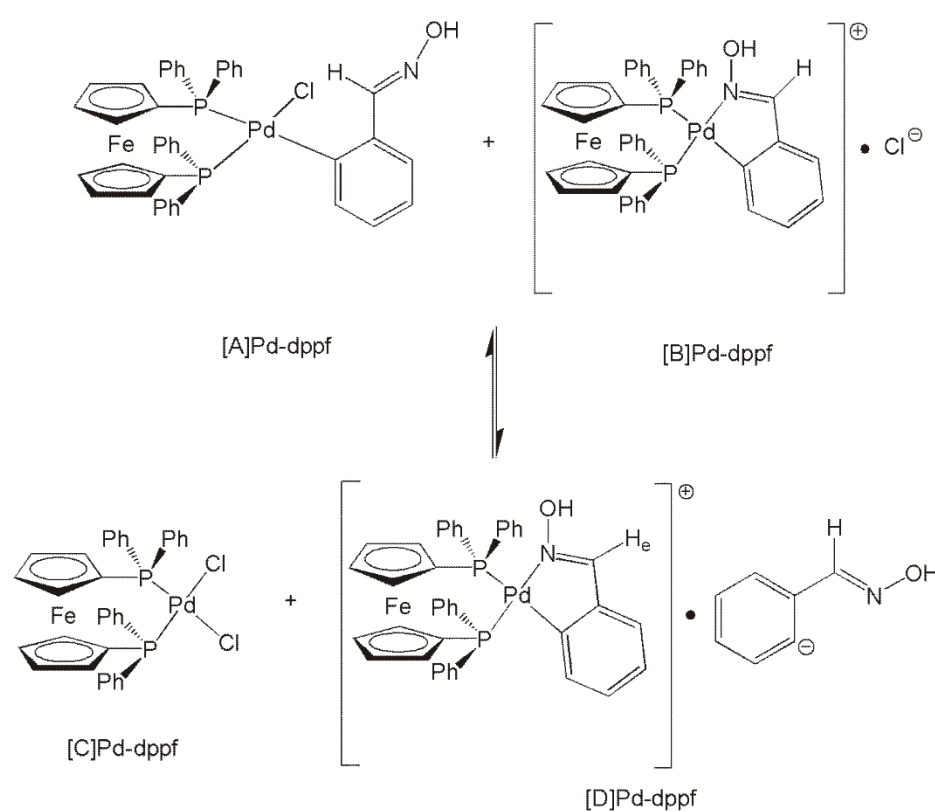


Figura 59: Equilíbrio dinâmico do Pd-dppf em CDCl_3 .

O espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (figura 60) mostra 4 sinais que são atribuídos às espécies [A]Pd-dppf, [B]Pd-dppf, [C]Pd-dppf e [D]Pd-dppf (figura 59).

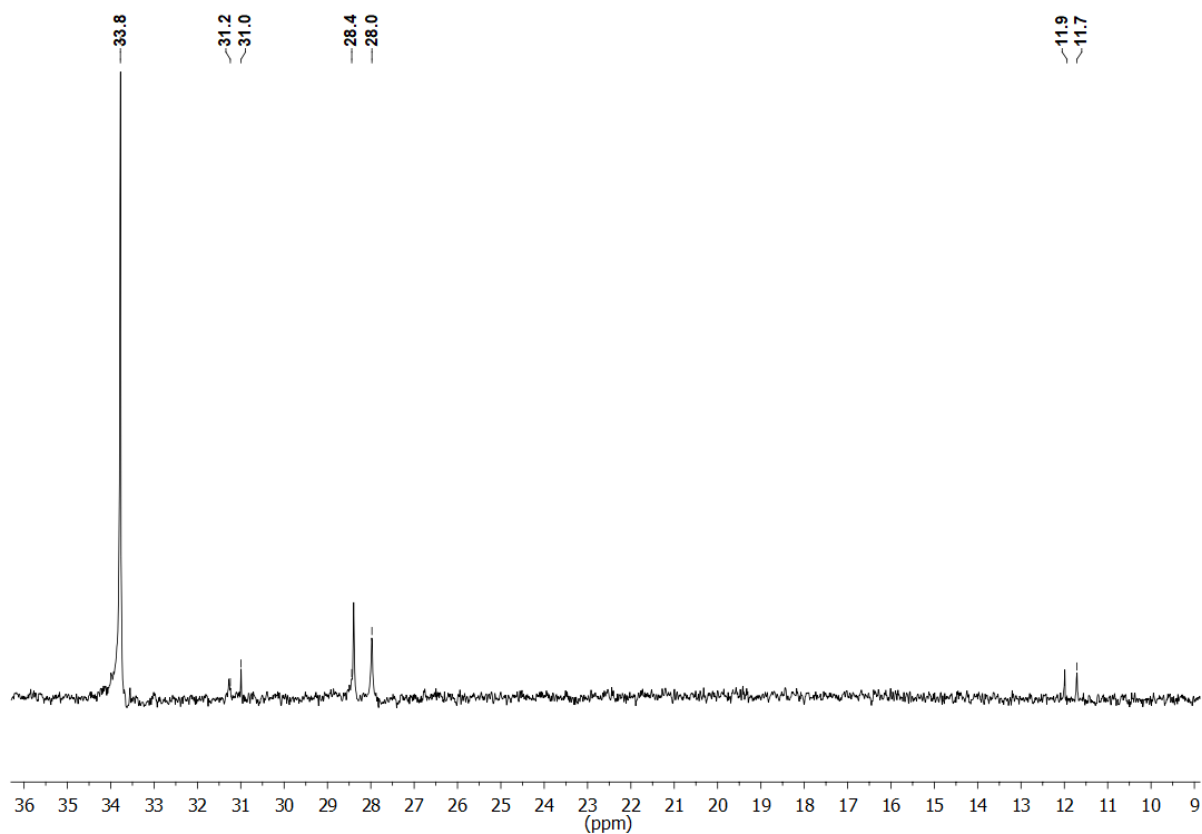


Figura 60: Espectro de RMN de ^{31}P do Pd-dppf feito em CDCl_3 .

Inicialmente, considerando o equilíbrio químico entre os isômeros [A]Pd-dppf e [B]Pd-dppf (figura 61):

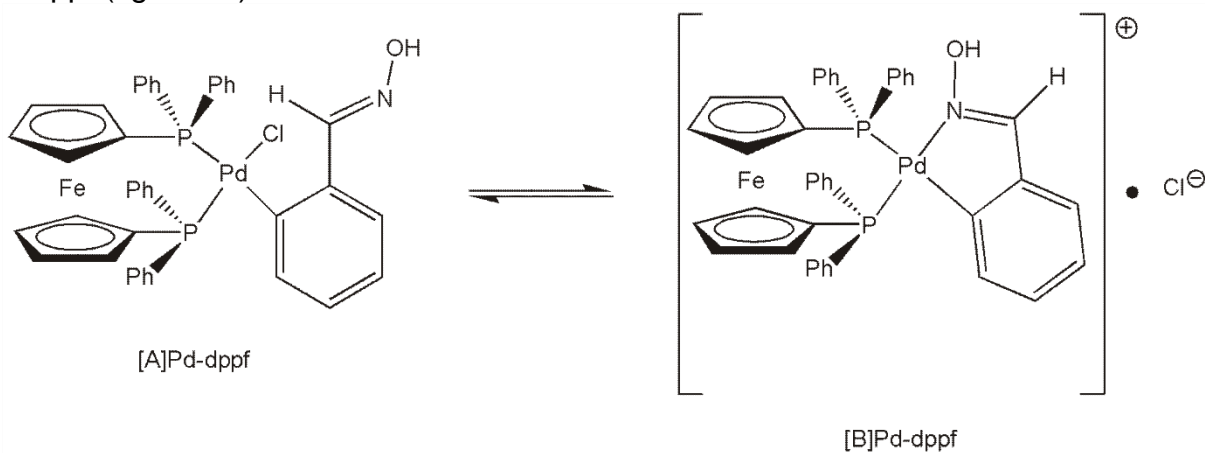


Figura 61: Equilíbrio químico entre [A]Pd-dppf e [B]Pd-dppf.

A troca entre os ligantes bezaldeído-oxima e clorido resultará na espécie [C]Pd-dppf (figura 62) que é identificada como um singlete em δ 33.8⁵⁰ condizente com a existência de dois fósforos magneticamente equivalentes que aumentam a simetria da molécula.

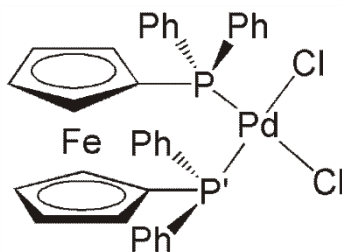


Figura 62: [C]Pd-dppf com dois fósforos equivalentes que resultam no singlete em δ 33.8. Neste caso, $P=P'$.

Os dois dubletos com a mesma constante de acoplamento J_{P-P} (28 Hz) em δ 11.9 e δ 31.1 pertencem a [B]Pd-dppf e [D]Pd-dppf, respectivamente (figura 63).

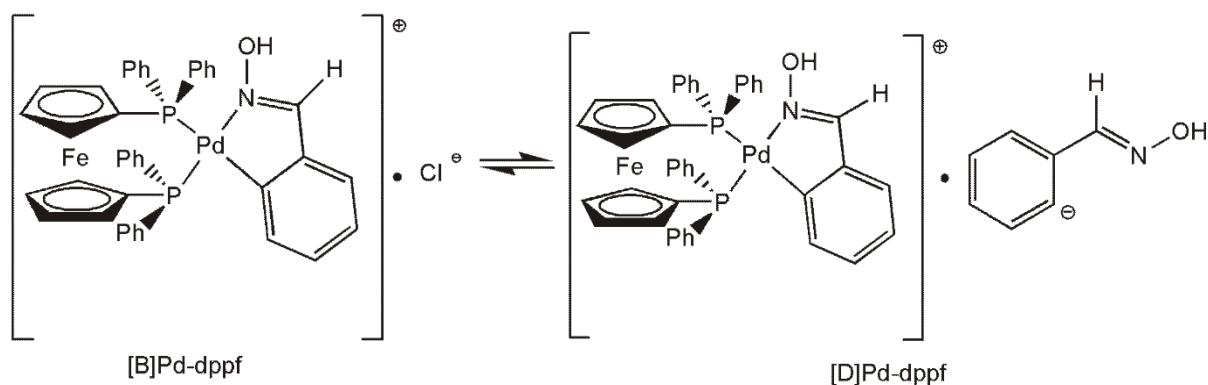


Figura 63: Equilíbrio químico entre [B]Pd-dppf e [D]Pd-dppf.

A presença do ânion do benzaldeído-oxima no [D]Pd-dppf pode causar uma anisotropia diamagnética no seu cátion complexo de modo que os dois fósforos neste complexo são deslocados para regiões de campo alto do espectro comparado com aquele no complexo [B]Pd-dppf.

Finalmente, o dubleto em δ 28.2 com J_{P-P} (42 Hz) é atribuído ao complexo [A]Pd-dppf. De acordo com a literatura, em complexos ortometalados de paládio com ligantes disfosfínicos, o sinal com a natureza do dubleto em δ 28.2 é o único e mais comumente observado⁵¹, pois existem dois fósforos magneticamente diferentes como consequência dos diferentes ligantes que estão *trans* a estes fósforos. No entanto, a presença de apenas um dubleto é verdade para complexos ciclometalados, o que

significa que o ligante do tipo Y, neste caso o nitrogênio do benzaldeído-oxima, permanece coordenado ao paládio. O complexo Pd-dppf em particular é um exemplo bastante incomum onde o anel ciclometalado se desfaz, permanecendo apenas o carbono coordenado. Essa descoordenação permite que, em solução, seja observado o equilíbrio dinâmico discutido até o momento. A elucidação da estrutura cristalina/molecular da espécie [A]Pd-dppf sugere que esta seja a mais estável e, provavelmente, a mais presente quando em solução. Isto é suscitado pelos demais experimentos de RMN que mostram apenas a presença legível de [A]Pd-dppf, mas que sugerem pela resolução dos espectros, principalmente de RMN de ^1H , a presença das outras espécies visíveis apenas no RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$.

Para melhor atribuir os sinais dos núcleos presentes no complexo Pd-dppf, uma identificação daqueles referentes ao dppf livre se faz necessária. Na figura 64 é mostrado o espectro de RMN de ^1H do dppf livre feito em clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando um equipamento na frequência de 600 MHz.

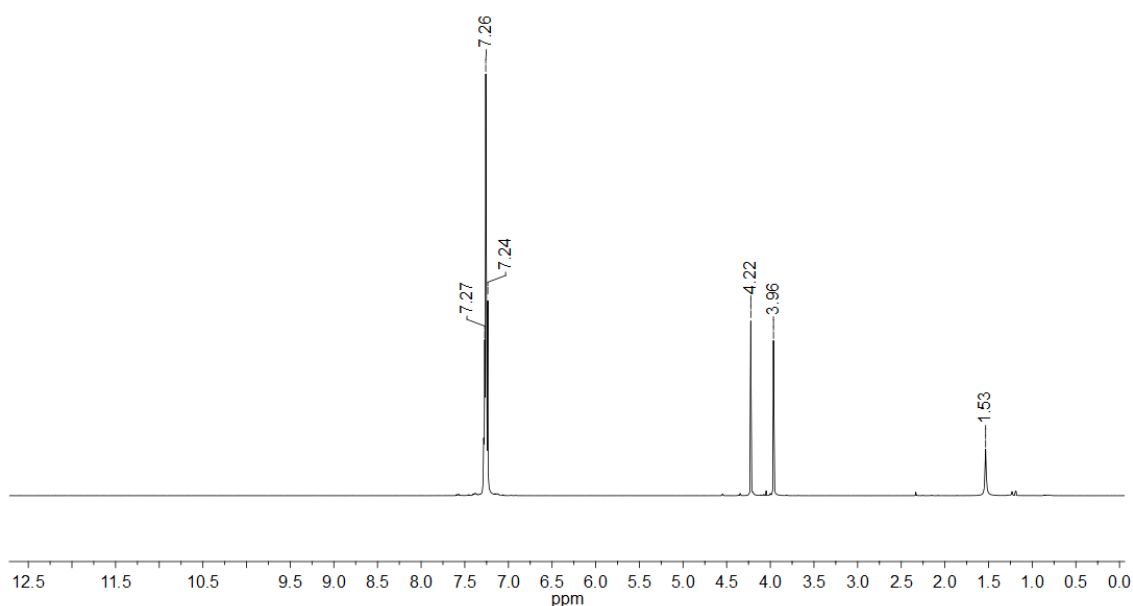


Figura 64: Espectro de ^1H RMN do dppf livre.

No espectro de RMN de ^1H do dppf livre são observados dois sinais atribuídos aos anéis ciclopentadienil em δ 3.96 e δ 4.22. Além disso, os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos dos grupos fenilas da difosfina aparecem entre δ 7.22 e δ 7.29. Os sinais em δ 7.26 e δ 1.53 pertencem ao solvente deuterado CDCl_3 e a água dissolvida no mesmo, respectivamente. Com essas atribuições, é possível verificar o efeito da coordenação do dppf ao íon Pd(II).

O espectro de RMN de ^1H do Pd-dppf que será discutido a seguir.

A discussão e atribuições dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (uni ou bidimensional) será considerada segundo padronização mostrada na figura 65 a seguir.

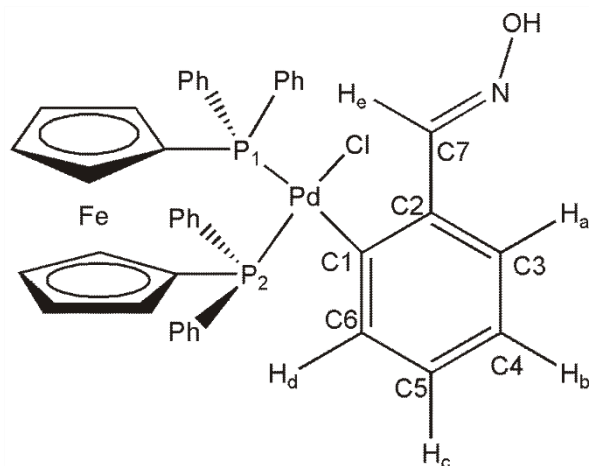


Figura 65: Estrutura molecular do Pd-dppf com os principais núcleos padronizados.

O espectro de RMN de ^1H do complexo Pd-dppf em CDCl_3 (figura 66) mostra um singlete em δ 8.2 referente ao próton imínico H_e que está correlacionado ao seu carbono C7 em δ 156.5 de acordo com o experimento de ^{13}C - ^1H -HSQC (figura 67). Este próton encontra-se pouco deslocado em relação ao ligante livre (8.1 ppm), o que sugere uma não coordenação do nitrogênio imínico, como proposto na estrutura do Pd-dppf designada como principal nos experimentos de RMN de ^1H e de ^{13}C .

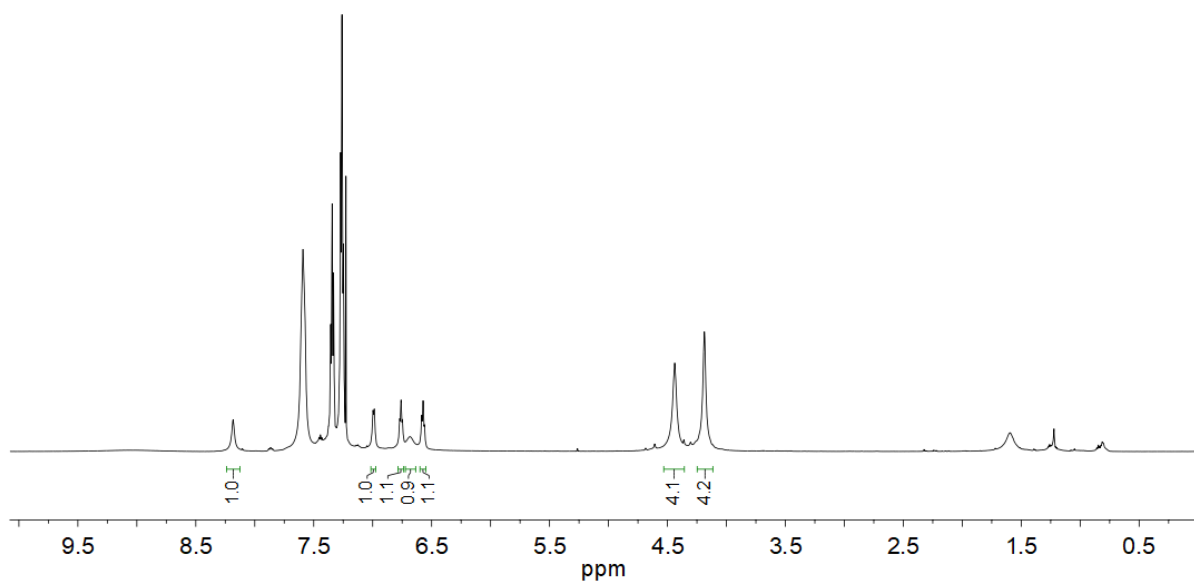


Figura 66: Espectro de RMN de ^1H do Pd-dppf.

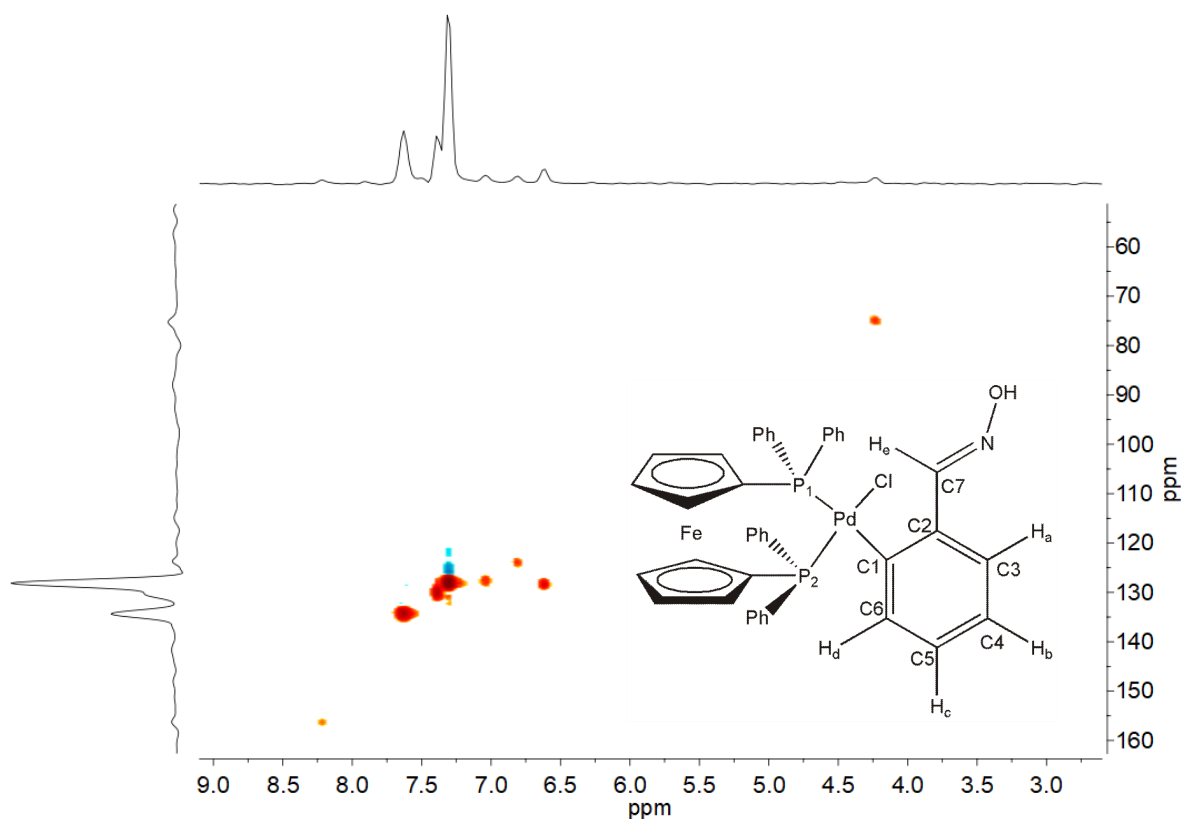


Figura 67: Espectro de ^{13}C - ^1H -HSQC do Pd-dppf.

Os hidrogênios H_a , H_b , H_c e H_d da porção aromática do benzaldeído-oxima formam um sistema de spin com um padrão próximo ao benzeno 1,2-dissubstituído na região de 6.6 a 7.0 ppm do espectro de RMN de ^1H , como resultado da ortometalação (figura 68). Os respectivos carbonos são determinados por ^{13}C - ^1H -HSQC (figura 67) porém, o par (H_c , $\text{C}5$) não pôde ser atribuído devido a uma própria limitação inerente ao sistema Pd-dppf. Os demais prótons δ 7.0 (H_a), δ 6.7 (H_b) e δ 6.6 (H_d) com seus respectivos carbonos são propriamente correlacionados. Não é possível calcular as constantes de acoplamento para esses prótons devido à pouca resolução dos sinais, provavelmente devido ao equilíbrio dinâmico entre as espécies discutido no espectro de fósforo (figura 60). Além disso, a atribuição δ 6.7 como sendo H_b só foi possível após a identificação dos demais prótons do mesmo sistema de spin através da técnica de HOMODEC (figura 69).

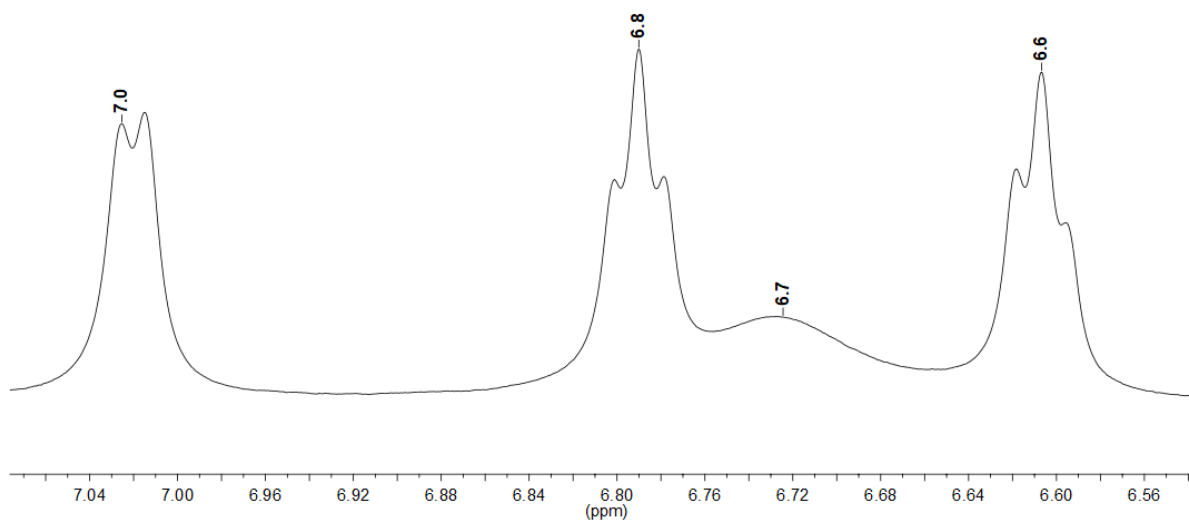


Figura 68: Região do espectro de RMN de ^1H mostrando a porção aromática do benzaldeído-oxima.

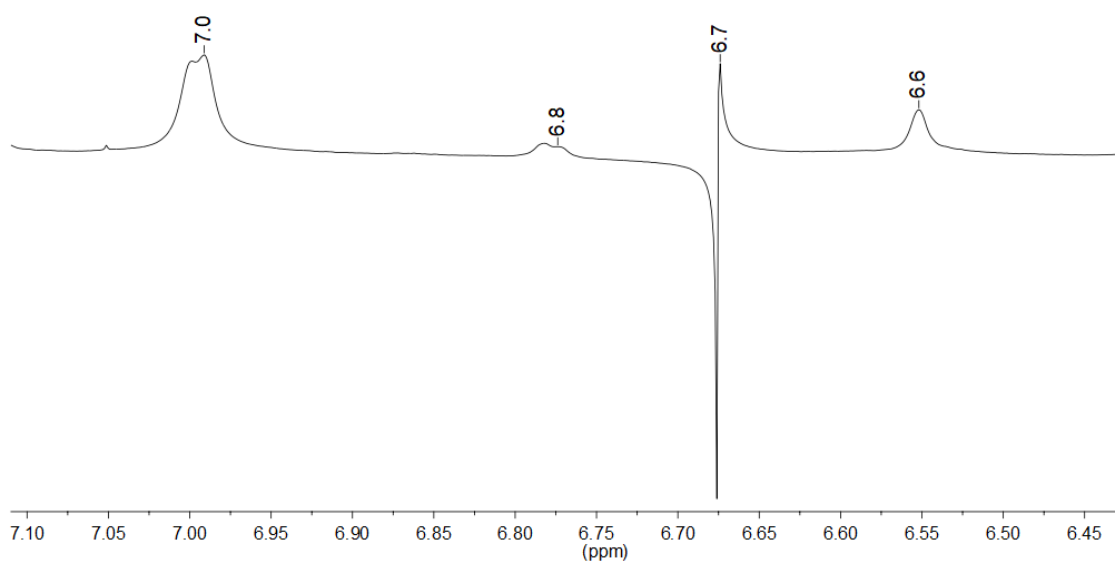


Figura 69: Técnica de HOMODEC no próton em 6.7 ppm atribuído ao H_b .

Como pode ser visto na figura 69, a aplicação do HOMODEC no próton em 6.7 ppm afeta diretamente o seu acoplamento com os demais prótons do mesmo sistema de spin de modo que a multiplicidade resultante desses demais prótons permite atribuir o sinal δ 6.7 como H_b . Com a atribuição desse próton, os demais do mesmo sistema de spin podem ser identificados. O sinal δ 7.0 referente H_a é uma consequência deste próton estar numa região mais desblindada do espectro, uma vez que o sinal de H_d encontra-se mais blindado devido aos efeitos diamagnéticos que os

grupos fenilas da difosfina exercem sobre este hidrogênio. O sinal em 6.61 ppm é então atribuído ao H_c. Em anexo estão os experimentos de HOMODEC para os demais prótons do mesmo sistema de spin do anel ortometalado e o ¹³C-¹H-HMBC.

Os hidrogênios dos anéis Cp (δ 4.2 e δ 4.5) no complexo Pd-dppf estão deslocados para regiões de campo mais baixas quando comparados aos mesmos no dppf livre (δ 4.0 e δ 4.2), sugerindo que a coordenação deste ligante ao centro metálico ocorreu pelos átomos de fósforo, desblindando os hidrogênios dos Cp.

O sinal em 1.6 ppm é atribuído a presença de H₂O dissolvida presente no CDCl₃.

O espectro de RMN de ¹³C {¹H} do Pd-dppf (figura 70) mostra dois sinais de acoplamento J²_{C-P} e J³_{C-P} entre os carbonos *orto* e *meta* do anel fenílico do dppf com seus respectivos átomos de fósforo⁵². Os outros átomos de carbono são atribuídos através dos experimentos de ¹³C-¹H-HSQC e ¹³C-¹H-HMBC (quadro 7).

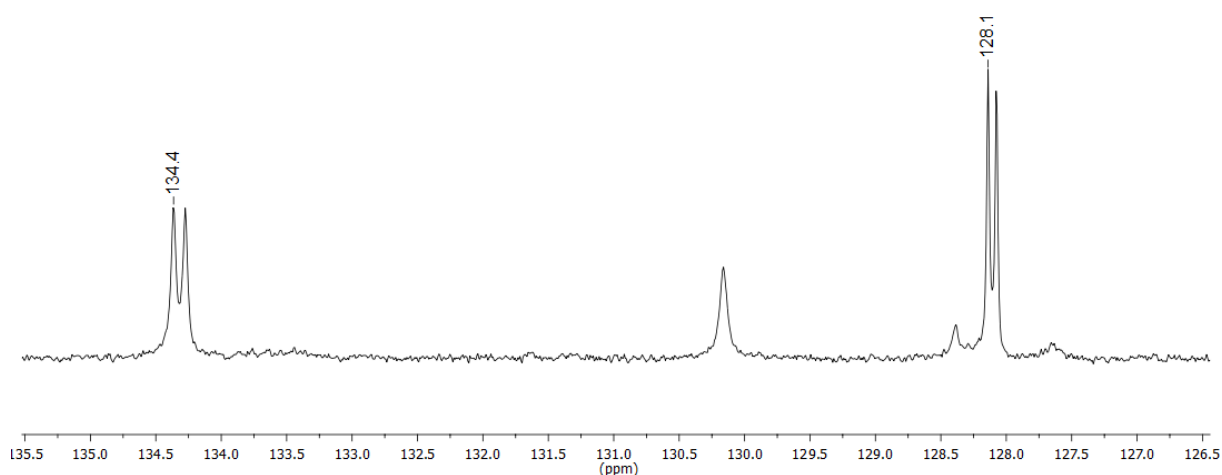


Figura 70: Porção do espectro de ¹³C {¹H} do Pd-dppf mostrando os dois dubletos resultantes de acoplamentos com os fósforos.

No quadro 9 a seguir estão resumidas todas as atribuições para o complexo Pd-dppf. Os espectros de ^{13}C - ^1H -HSQC, ^{13}C - ^1H -HMBC, RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e experimentos de HOMODEC para os demais prótons do sistema aromático do benzaldeído-oxima estão em anexo.

Quadro 9: Dados de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P obtidos em CDCl_3 .

Núcleo	δ e multiplicidade	Integração	Acoplamento J
H _a	7.0 <i>m</i>	1	
H _b	6.7 <i>m</i>	1	
H _c	6.8 <i>m</i>	1	
H _d	6.6 <i>m</i>	1	
H _e	8.2 <i>s</i>	1	
C1	q		
C2	q		
C3	127.8		
C4	124.0		
C5	---		
C6	128.1		
C7	156.5 <i>s</i>		
H-Ph	7.3 a 7.6 <i>m</i>	20	$J^2_{\text{C-P}} 13.5$ e $J^3_{\text{C-P}} 9.0$
H-Cp	4.2 <i>m</i> e 4.5 <i>m</i>	8	
P1 [A]	31.0 <i>d</i>		$J^2_{\text{P-P}} 28$
P2 [A]	12.0 <i>d</i>		$J^2_{\text{P-P}} 28$
P1 [B]	28.4		$J^2_{\text{P-P}} 42$
P2 [B]	28.0		$J^2_{\text{P-P}} 42$
P [C]	34.0 <i>s</i>		

s = singleto, d = dubleto, m = multiplete, q = carbono quaternário quaternário

O carbono C5 e os carbonos quaternários marcados como “q” não podem ser atribuídos pelos experimentos utilizados devido a uma limitação do próprio sistema. Além disso, pelas mesmas limitações, não foi possível atribuir o nitrogênio do complexo.

5.6- Condutância molar do complexo [PdCl(η^1 -C²-bzox)(κ^2 -dppf)] (Pd-dppf)

A medida de condutância molar foi realizada apenas para o complexo mononuclear de paládio. O objetivo de realizar essa medida foi para constatar a natureza de eletrólito ou não eletrólito que o complexo Pd-dppf venha a assumir em solução.

Os complexos ciclopaladados com ligantes fosfínicos, atuando de maneira quelante, podem sofrer uma ligeira mudança na esfera de coordenação do paládio quando estão em solução. Essa alteração é caracterizada pelo equilíbrio entre duas espécies de complexo, como mostrado na figura 71 a seguir.

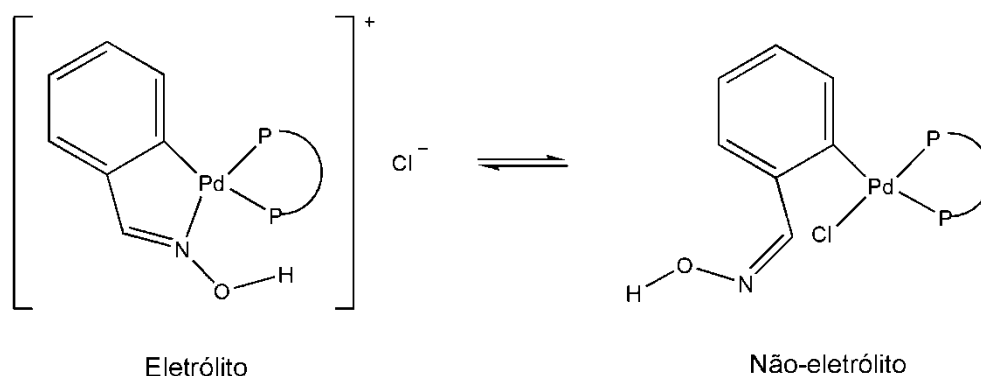


Figura 71: Possíveis espécies em solução para o complexo Pd-dppf.

Esse comportamento foi comprovado através da medida de condutância molar realizada em solvente DMF. As condições experimentais foram:

$$[] = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$$

$$T = 298 \text{ K}$$

A medida foi realizada duas vezes, sendo a primeira definida como 0h e a segunda como 48h. Sendo observados os seguintes resultados experimentais mostrados no quadro 10 a seguir:

Quadro 10: Resultados da medida de condutância molar do complexo Pd-dppf.

	DMF	[PdCl(η^1 -C ² -bzox)(κ^2 -dppf)]
κ_1 ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)	2,01	5,26
Λ_{m1} ($\text{S}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)	---	3,25
κ_2 ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)	1,65	16,85
Λ_{m2} ($\text{S}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)	---	15,2

O primeiro resultado (Λ_{m1}) mostra perfeitamente que o complexo Pd-dppf se comporta como não-eletrólito, como mostrado na figura 63 anterior. O segundo resultado (Λ_{m2}), embora tenha ocorrido um aumento na condutância molar, ainda é muito baixo para se afirmar a existência de uma espécie do tipo eletrolítica⁵³ (quadro 11).

Quadro 11: Condutância molar para complexos em DMF.

	1:1	2:1	3:1
DMF	65-90	130-170	200-240

Tomando como suporte a medida de RMN de ¹H, é muito provável que em solução a espécie não-eletrolítica seja a predominante.

5.7- Ensaio bactericida

A análise microbiológica foi realizada para os dois complexos sintetizados. Foram utilizadas bactérias *gram*-positivas e *gram*-negativas com o objetivo de determinar o MIC (Concentração Inibitória Mínima). Os resultados são mostrados no quadro 12 a seguir.

Quadro 12: Dados de MIC obtidos da análise microbiológica dos complexos sintetizados.

	Pd-dppf	Pd-2
<i>E. coli</i> ^a	> 512 µg/mL	> 512 µg/mL
<i>A. baumannii</i> ^a	> 512 µg/mL	> 512 µg/mL
<i>P. aeruginosa</i> ^a	> 512 µg/mL	> 512 µg/mL
<i>B. subtilis</i> ^b	32 µg/mL	64 µg/mL
<i>S. aureus</i> ^b	16 µg/mL	32 µg/mL
<i>S. aureus</i> (ATCC) ^b	32 µg/mL	32 µg/mL

a: Bactérias *gram*-negativas

b: Bactérias *gram*-positivas

Pd-dppf: [Pd(η^1 -C²-bzox)(κ^2 -dppf)]

Pd-2: [{Pd(κ^2 -C²,N-bzox)Cl}₂(μ -dppf)]

Pelos dados mostrados no quadro 12, é possível concluir que os melhores valores de MIC foram aqueles para as bactérias *gram*-positivas, o que revela uma menor capacidade dos compostos em atuar contra as bactérias *gram*-negativas.

5.8- Atividade antiproliferativa

A atividade antiproliferativa dos complexos Pd-2 e Pd-dppf foram determinadas frente às linhagens celulares MCF-7 (adenocarcinoma mamário), A549 (adenocarcinoma de pulmão) e MRC-5 (fibroblastos pulmonar normal). Os resultados de IC₅₀ dos complexos e do fármaco cisplatina estão resumidos no quadro 13 a seguir.

Quadro 13: Resultados dos ensaios de citotoxicidade dos compostos Pd-2 e Pd-dppf.

	IC ₅₀ (μM)		
	MCF-7	A549	MRC-5
Pd-dppf	14,48 ± 0,10	23,95 ± 3,35	3,38 ± 0,32
Pd-2	28,19 ± 2,00	> 50	16,06 ± 0,43
Cisplatina	>50	23,36 ± 0,42	19,86 ± 1,22

Para cada linhagem celular, foram realizados dois experimentos independentes (1 e 2) que comprovam a reprodutibilidade dos mesmos. Os experimentos foram realizados em triplicata. Os gráficos (viabilidade celular x concentração) de cada experimento estão em anexo.

Os resultados resumidos no quadro 13 demonstram que os complexos estudados são mais ativos frente à linhagem tumoral de mama (MCF-7), quando comparado à linhagem tumoral de pulmão (A549). Além disso, os dois complexos são mais ativos frente a MCF-7 do que o fármaco cisplatina. Vale ressaltar que o Pd-dppf é 3 vezes mais ativo do que a cisplatina. A atividade antiproliferativa do complexo Pd-dppf frente à linhagem A549 é comparável a cisplatina, entretanto, o Pd-2 não apresentou nenhum efeito na proliferação celular até 50 μM. Finalmente, considerando a linhagem não-tumoral MRC-5, os complexos apresentaram significativa atividade antiproliferativa tal como o fármaco cisplatina.

Considerações finais

Foram sintetizados dois novos complexos heterometálicos de paládio e ferro com ligantes benzaldeído-oxima, 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno e clorido. As respectivas fórmulas dos complexos são $[\text{PdCl}(\eta^1\text{-C}^2\text{-bzox})(\kappa^2\text{-dppf})]$ (Pd-dppf) e $[\{\text{Pd}(\kappa^2\text{-C}^2, \text{N-bzox})\text{Cl}\}_2(\mu\text{-dppf})]$ (Pd-2).

A caracterização por espectroscopia de RMN de ^{31}P do complexo Pd-dppf permitiu identificar a presença de 4 espécies em solução, inferindo a existência de um equilíbrio químico dinâmico. Os demais experimentos de RMN (^1H , ^{13}C - ^1H -HSQC, ^{13}C - ^1H -HMBC e HOMODEC) sugerem a predominância de apenas uma espécie em solução, a [A]Pd-dppf. Para o complexo Pd-2, os experimentos de RMN (^1H , ^{31}P , ^{13}C - ^1H -HSQC, ^{13}C - ^1H -HMBC e ^{15}N - ^1H -HMBC) confirmam a presença de uma única espécie em solução e permitiram atribuir os núcleos principais da molécula.

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho confirmou a presença dos ligantes nas moléculas dos complexos (benzaldeído-oxima e dppf) através dos seus respectivos deslocamentos no valor da frequência em decorrência da coordenação ao paládio.

A análise por difração de raios X em monocristal para o Pd-dppf mostrou a presença de uma interação de hidrogênio Pd-H de natureza anagóstica. Essa interação é decorrente da descoordenação do átomo de nitrogênio, o que permite a molécula de benzaldeído-oxima a assumir uma conformação que é perpendicular ao plano do complexo. Além disso, foi possível determinar a conformação do fragmento ferroceno como sendo estrelado. Em relação ao Pd-2, a análise por difração de raios X em monocristal permitiu determinar também a conformação do anel ferroceno como sendo eclipsado. Esses resultados, diferentes para cada complexo, refletem o ambiente de coordenação ao redor do paládio resultante do tensionamento relativo a uma coordenação monodentada ou quelante do ligante dppf.

A medida de condutância molar para o complexo Pd-dppf foi realizada a fim de determinar se a natureza da espécie majoritária em solução. De acordo com os resultados, a espécie não eletrolítica seria predominante.

Os complexos foram testados frente a bactérias *gram*-positivas e *gram*-negativas, sendo os melhores resultados de MIC para as bactérias *gram*-positivas. Além disso, ensaios de citotoxicidade com células MCF-7, A549 e MRC-5 avaliou a atividade antitumoral *in vitro* do Pd-2 e Pd-dppf, comparando-os com aqueles da cisplatina. Para a linhagem tumoral MCF-7, o melhor resultado foi para o Pd-dppf, enquanto que para a linhagem tumoral A549, o Pd-dppf e cisplatina tiveram resultados semelhantes.

REFERÊNCIAS

1. Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. 6th ed. John-Wiley & Sons, 2014.
2. Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85(22), 3533-3539.
3. Zeize, W. C. *Ann. Phys. Chem.* **1831**, 97(4), 497-541.
4. Rausch, M. et al.; *J. Chem. Educ.* **1957**, 34(6), 268-272.
5. Bandoli, G.; Dolmella, A., *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 209, 161-196.
6. Jean, Y. *Molecular Orbitals of Transition Metal Complexes*. 1st ed. Oxford University Press, **2005**.
7. Powell, P. *Principles of Organometallic Chemistry*. 2nd ed. Chapman and Hall, **1988**.
8. Shriver, D.; Weller, M.; Overton, T.; Rourke, J.; Armstrong, F. *Inorganic Chemistry*. 6th ed. Oxford University Press, **2014**.
9. Miessler, G. L.; Tarr, D. A. *Inorganic Chemistry*. 3rd ed. Prentice Hall, **2003**.
10. Bochmann, M. *Organometallics and Catalysis: An Introduction*. 1st ed. Oxford University Press, **2015**.
11. Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, 77(3), 313-348.
12. Young, D. J. *et al.*; *Dalton Trans* **2012**, 41, 12655.
13. van Staveren, D. R.; Metzler-Nolte, N. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 5931-5985.
14. Tolman, C. A.; Seidel, W. C.; Gosser, L. W. *Organometallics* **1983**, 2, 1391-1396.
15. Leeuwen, P. W. N. M. *et al.*; *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2741-2769.
16. Kaim, W.; Schwederski, B.; Klein, A. *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the chemistry of Life*. 2nd ed. John Wiley & Sons, **2013**.
17. Kleinmann, J.P. Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1544.
18. Dupont, J.; Pfeffer, M. *Palladacycles: Synthesis, Characterization and Applications*. Wiley-VCH, 2008.
19. Cope, A. C.; Friedrich, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90:4, 909-913.
20. Sajjad, M. A. *et. al. Dalton Trans* **2017**, 46, 16126-16138.
21. Harvey, B. G.; Ernst, R. D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 9, 1205-1226.

22. Omae, I. Cyclometalation Reactions: Five-Membered Ring Products as Universal Reagents. Springer, **2014**.
23. Kaim, W.; Schwederski, B.; Klein, A. Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the chemistry of Life. 2nd ed. John Wiley & Sons, **2013**.
24. Dabrowiak, J. C. Metals in Medicine. 1st ed. John Wiley & Sons, **2009**.
25. Lloyd, N. C. *et al.*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 941-944.
26. Rosenberg, B.; Camp, V.C.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H. *Nature* **1969**, 222, 385-386.
27. Rosenberg, B.; Camp, V. C.; Krigas, T. *Nature* **1965**, 205, 698-699.
28. Braga, S. S.; Silva, A. M. S. *Organometallics* **2013**, 32(20), 5626-5639.
29. Gasser, G.; Ott, I.; Metzler-Nolte, N. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3-25.
30. Eyase, F. L. *et al.*; *Am. J. Trop. Hyg.* **2011**, 85(6), 984-988.
31. Dubar, F. *et al.*; *ACS Chem. Biol.* **2011**, 6, 275-287.
32. Kondratskyi, A. *et al.*; *Sci. Rep. Archiving* **2017**, 7, 15896.
33. Köpf-Maier, P. *et al.* *Chem. Ver.* **1987**, 87, 1137-1152.
34. Overberger, C. G. *et al.*; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87:14.
35. Barry, N. P. E.; Sadler, P. J.; *ACS Nano*, **2013**, 5654-5659.
36. Bincoletto, C. *et al.*; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3047-3055.
37. Spencer, J. *et al.*; *Dalton Trans.* **2009**, 4299-4303.
38. Karami, K. *et al.*; *J. Organomet. Chem.* **2017**, 827, 1-14.
39. Moro, A. C. *et al.*; *Med. Chem. Res.* **2015**, 24, 2879-2888.
40. Ryabov, A. D. *et al.*; *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 3083-3090.
41. Albada, H. B. *et al.*; *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1753-1764.
42. Sheldrick, G. M.; *Acta Cryst. A* **2008**, 64, 112-122.
43. Bandoli, G. *et al.*; *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 209, 161-196.
44. Zins, E. *et al.*; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, 17, 9258-9281.
45. Steiner, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 48-86.
46. Vicente, J. *et al.*; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 663, 164-172.
47. Miessler, G. L.; Tarr, D. A. Inorganic Chemistry. 3rd ed. Prentice Hall, **2003**.
48. Berger, S.; Braun, S. 200 and More NMR Experiments: A Practical Course. 3rd ed. Wiley-VCH, **2004**.
49. Xu, W. *et al.*; *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, 51, 6, 1259-1266.

50. Ananias, S. R.; Mauro, A. E.; Neto, V. A. de Luca *Transition Met. Chem.* **2001**, 26, 570-573.
51. Nataro, C.; Fosbenner, S. M. *J. Chem. Educ.* **2009**, 86(12), 1412-1415.
52. Karami, K. *et al.*; *Polyhedron* **2012**, 50, 187-192.
53. Balimann, G.; Pregosin, P. S. *J. Magn. Reson.* **1976**, 22, 235-241.
54. Geary, W. J.; *Coord. Chem. Rev.* **1971**, 7, 81-122.

ANEXO

- Espectros de RMN do Pd-2

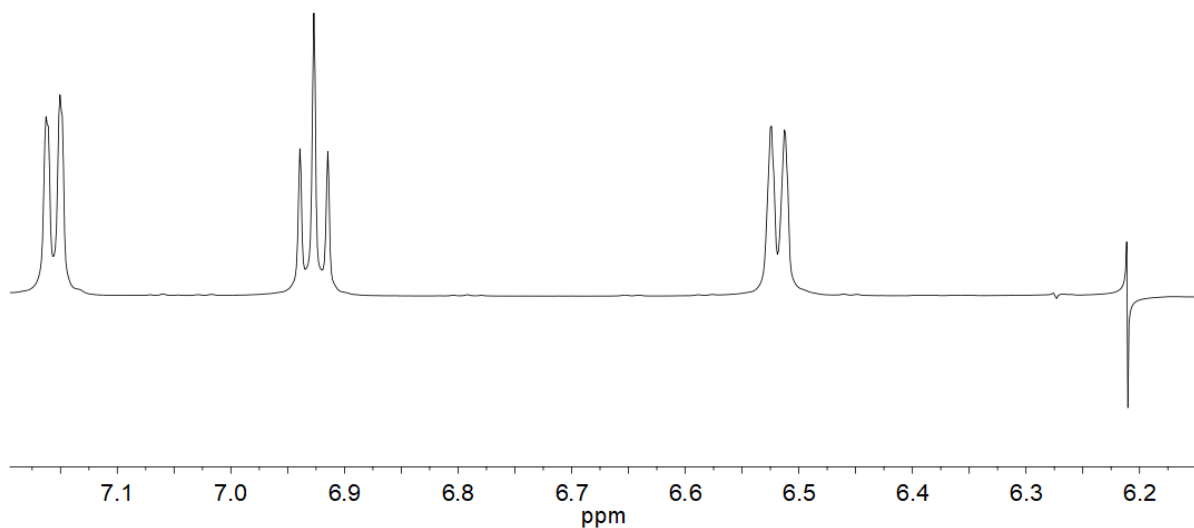


Figura A1: Experimento de HOMODEC nos prótons (H_d, H_d') feito em $CDCl_3$

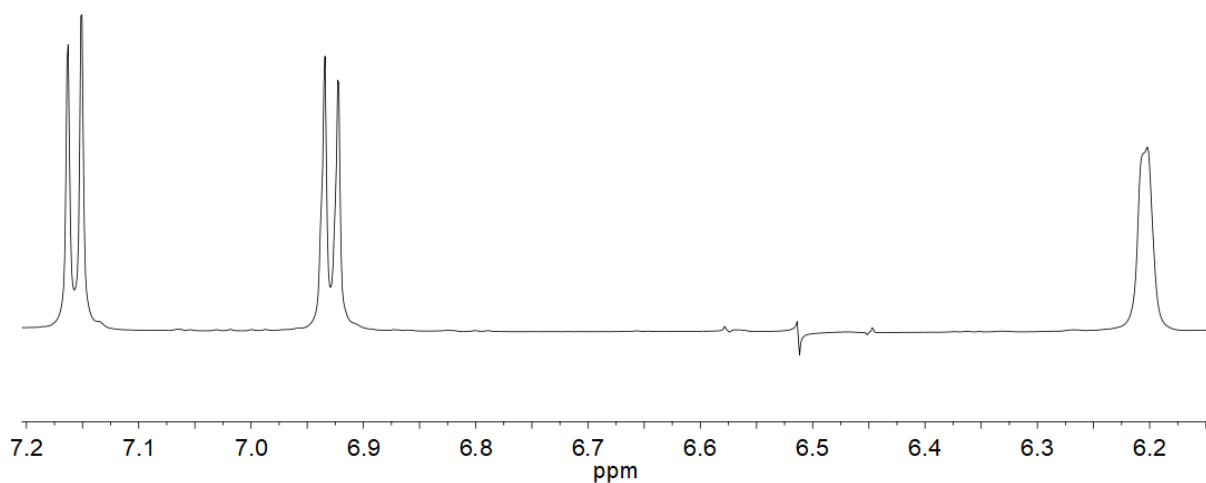


Figura A2: Experimento de HOMODEC nos prótons (H_c, H_c') feito em $CDCl_3$

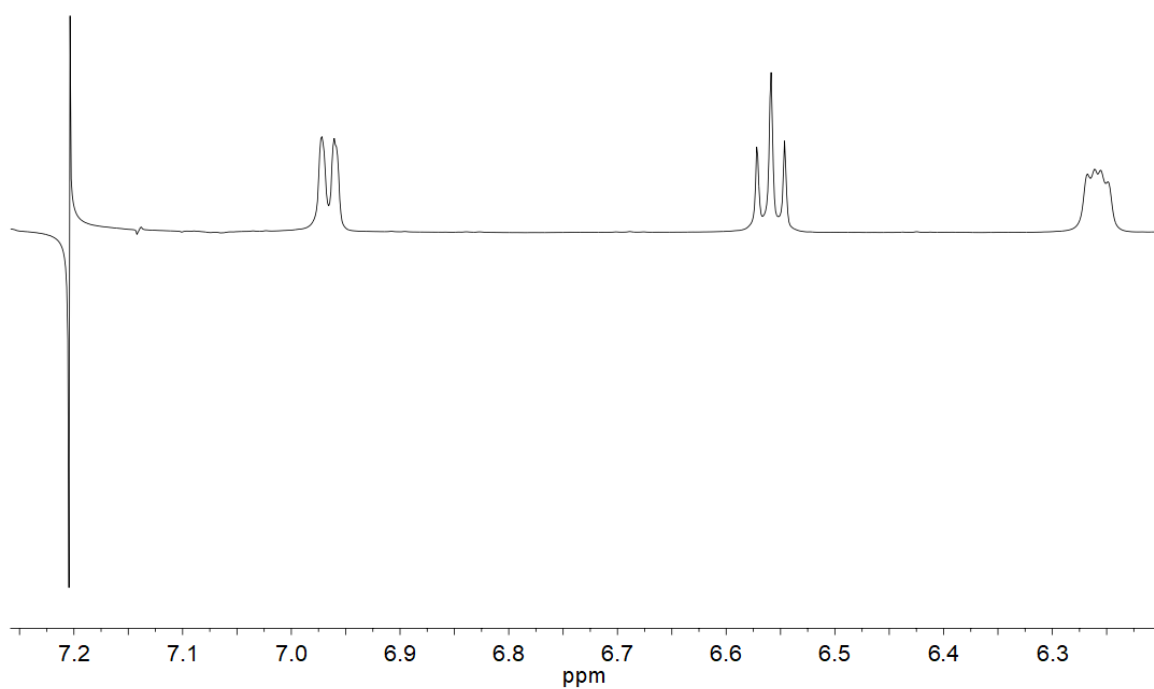


Figura A3: Experimento de HOMODEC nos prótons ($H_a, H_{a'}$) feito em $CDCl_3$

- Espectros de RMN do Pd-dppf

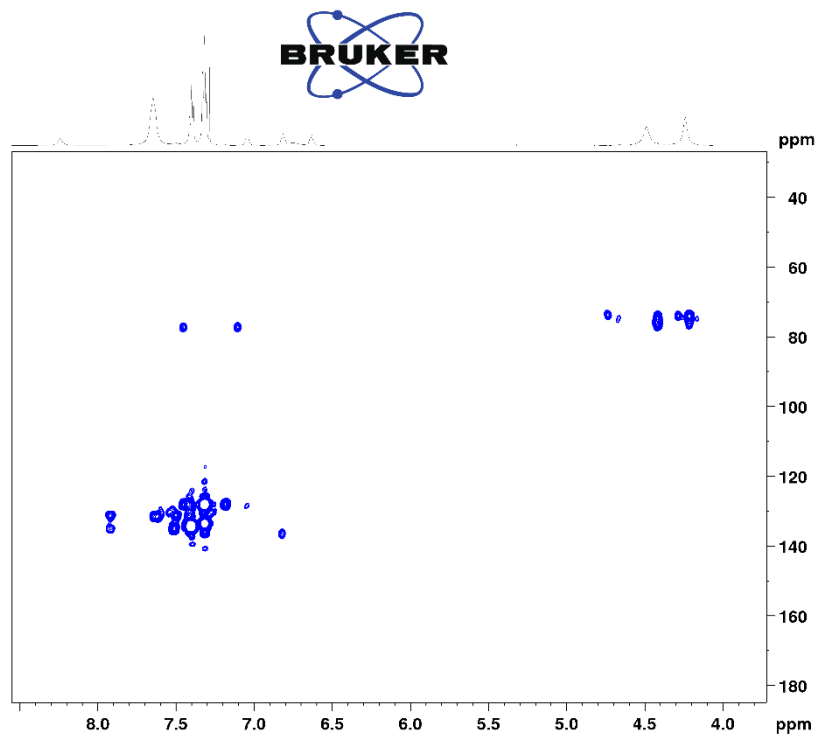


Figura A4: ^{13}C - ^1H -HMBC do Pd-dppf feito em CDCl_3 .

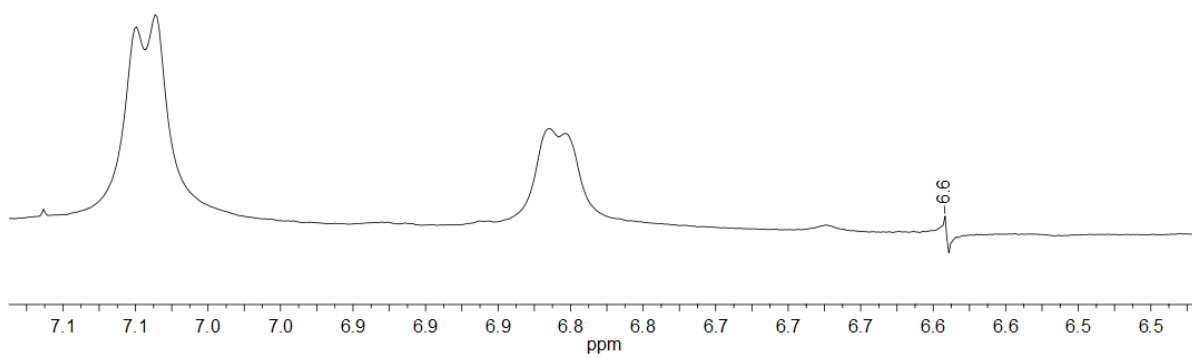


Figura A5: Experimento de HOMODEC no próton H_d feito em CDCl_3 .

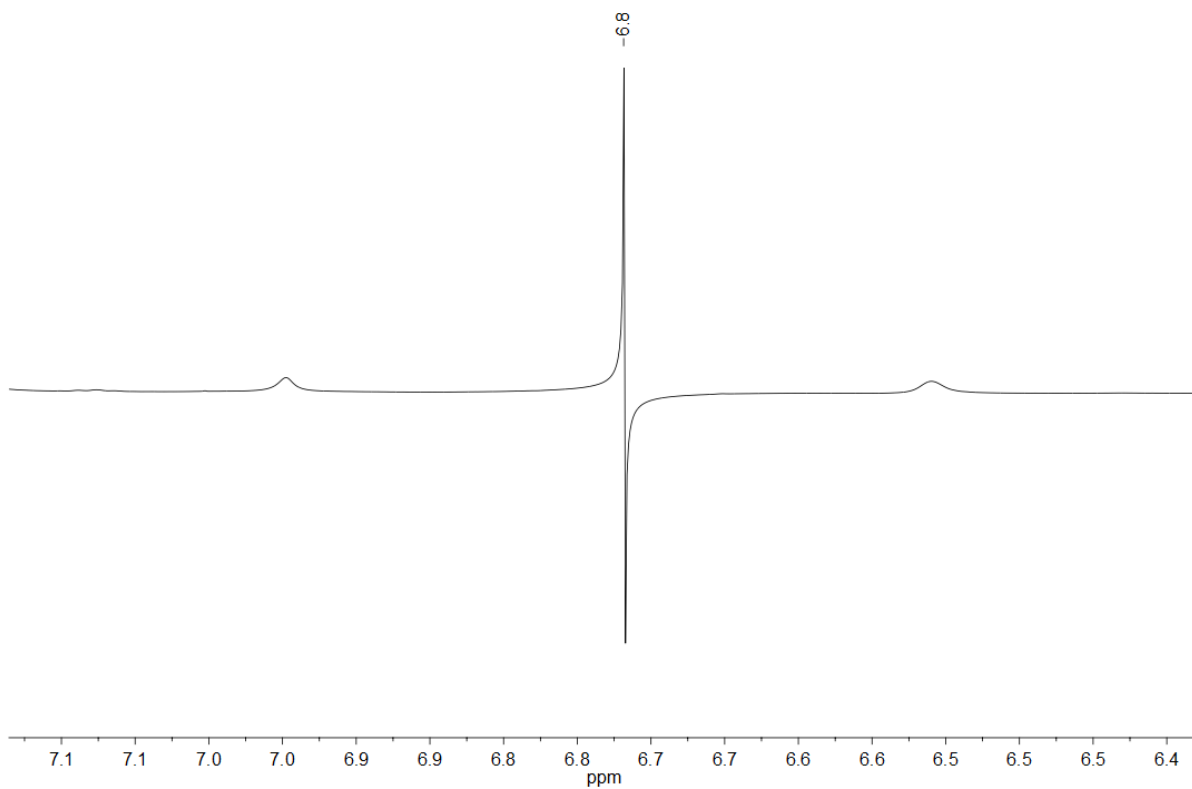


Figura A6: Experimento de HOMODEC no próton H_c feito em CDCl₃.

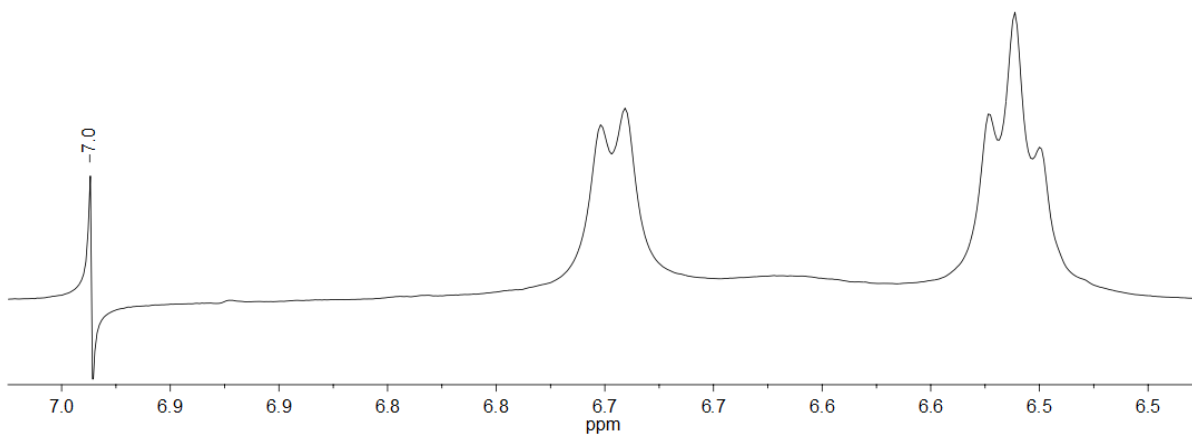
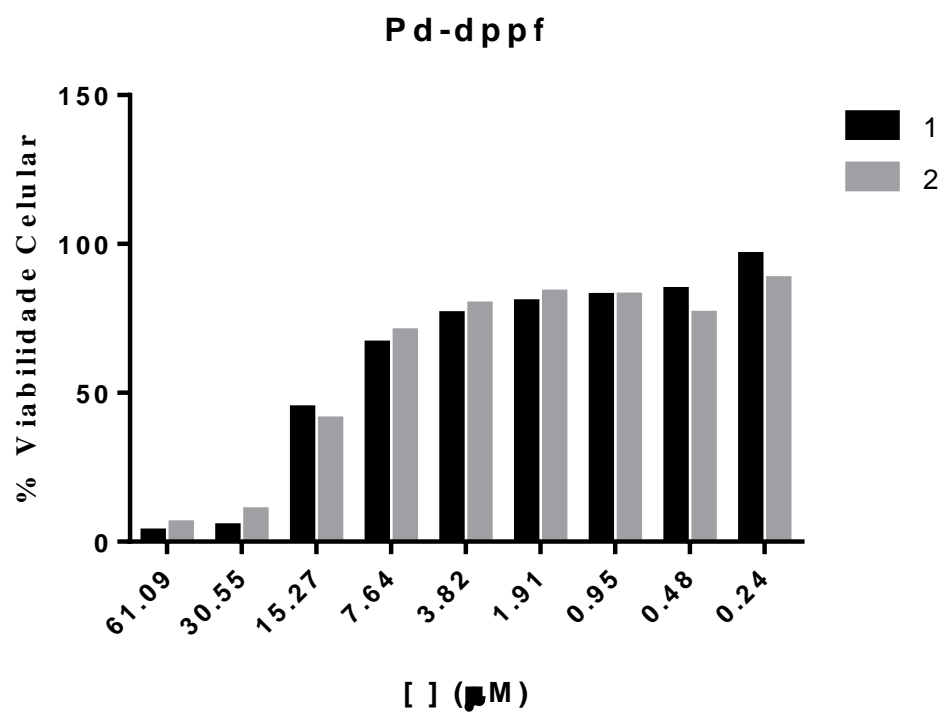
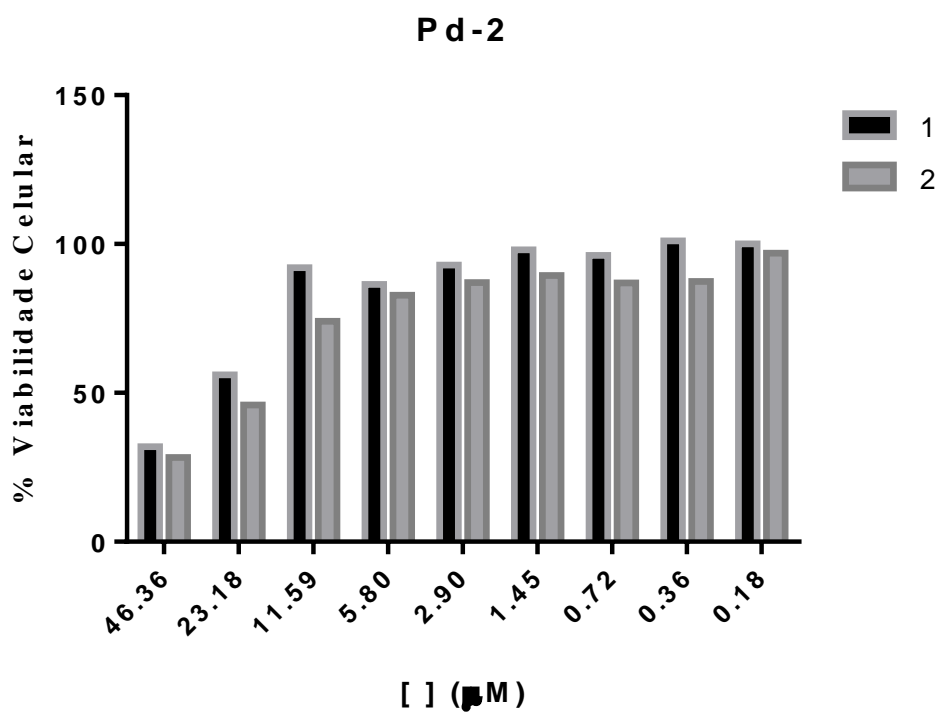


Figura A7: Experimento de HOMODEC no próton H_a feito em CDCl₃.

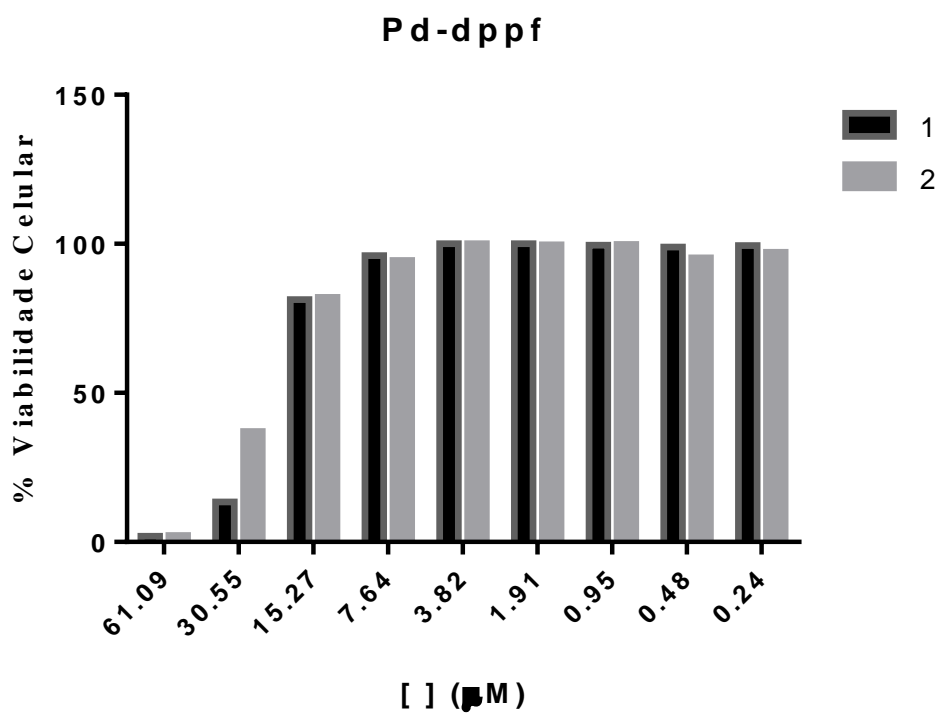
- Atividade antiproliferativa

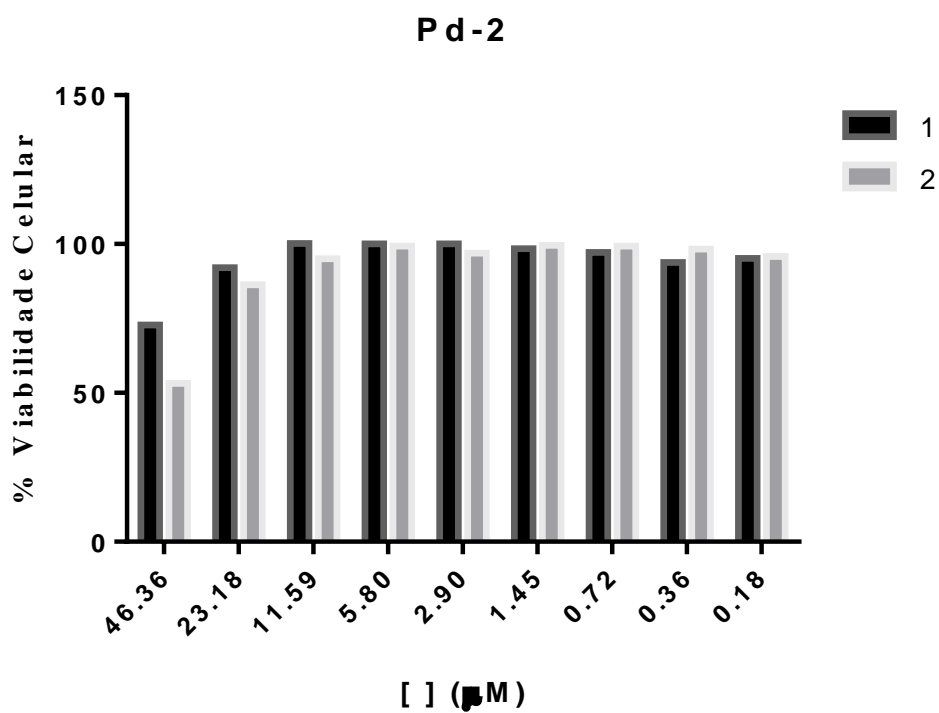
MCF-7



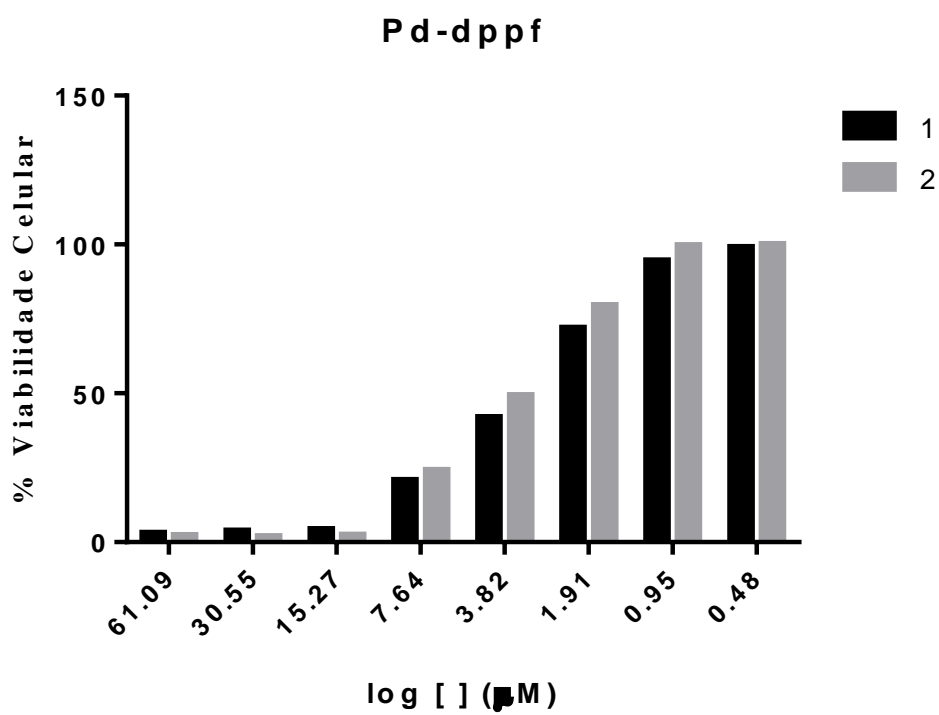


A549





MRC-5



Pd-2

