



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA-UNESP  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
INSTITUTO DE QUÍMICA – Araraquara



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

INVESTIGAÇÃO ESTRUTURAL E ATIVIDADE  
TUBERCULOSTÁTICA DE COMPLEXOS MONONUCLEARES E  
BINUCLEARES DE PALÁDIO(II)



Araraquara-SP  
2010

---

---

---

---

**CRISTIANA DA SILVA**

**INVESTIGAÇÃO ESTRUTURAL E ATIVIDADE TUBERCULOSTÁTICA DE  
COMPLEXOS MONONUCLEARES E BINUCLEARES DE PALÁDIO(II)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de Química da UNESP, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Araraquara, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, Área de concentração Química Inorgânica.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Eduardo Mauro  
Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Regina Célia Galvão Frem Di Nardo

Araraquara

2010

---

---

FICHA CATALOGRÁFICA

S586i. Silva, Cristiana da  
Investigação estrutural e atividade tuberculostática de complexos mononucleares e binucleares de paládio (II) / Cristiana da Silva. – Araraquara : [s.n], 2010  
98 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química  
Orientador: Antonio Eduardo Mauro  
Co-orientador: Regina Célia Galvão Frem Di Nardo

1. Química inorgânica. 2. Investigação estrutural. 3. Atividade tuberculostática. 4. Complexos de Pd(II). I. Título.

## DADOS CURRICULARES

### DADOS PESSOAIS

**Nome:** Cristiana da Silva

**Data de Nascimento:** 28 de julho de 1983

**Naturalidade:** Rancharia-SP

**Nacionalidade:** Brasileira

**Estado Civil:** Solteira

**Filiação:**

pai – Jose Oreste da Silva

mãe – Jandira Pilon

**Profissão:** Bacharel em Química

**Documento de Identidade:** RG 34.176.198-9

**Endereço para Correspondência:**

Av. Antonio Géa Bernar, 57 - Bairro: Jardim Vitória- CEP: 14.800-430.

Araraquara-SP

e-mail: [cristiana\\_silva28@yahoo.com.br](mailto:cristiana_silva28@yahoo.com.br)

### FORMAÇÃO

#### Básica

Ensino Fundamental I: E.E.P.S.G. "Dr. Júlio Lucant", Rancharia-SP

Ensino Fundamental II: E.E.P.S.G. "Dr. Benedicto Martins Barbosa", Rancharia-SP

Ensino Médio: E.E. "Dom Antonio José dos Santos", Rancharia-SP

#### ACADÊMICA:

#### GRADUAÇÃO

##### Bacharelado em Química

Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) – Centro de Engenharias e Ciências Exatas-Toledo-PR.

#### PÓS-GRADUAÇÃO

Mestrado em Química Inorgânica, junto ao Departamento de Química Geral e Inorgânica do Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP-Araraquara-SP, sob a orientação do Prof. Dr. Antonio Eduardo Mauro e a coorientação da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Célia Galvão Frem Di Nardo.

Projeto: Investigação estrutural e atividade tuberculostática de complexos mononucleares e binucleares de paládio(II).

---

## TRABALHOS CIÊNTÍFICOS PUBLICADOS

PITARELLO, A. P.; LINDINO, C. A.; SILVA, C.; FERRI, E. A. V.; SOUZA, M. L.; BARICCATTI, R. A.; Estudo fotoquímico da dipirona na presença de  $\beta$  e  $\gamma$  ciclodextrina, *Acta Sci. Health Sci.* v. 27, n. 2, p. 171-175, 2005.

BARICCATTI, R. A.; SILVA, C.; SOUZA, M. L.; LINDINO, C. A.; ROSA, M. F.; Degradação hidrolítica e fotoquímica da amoxicilina na presença de  $\beta$  e  $\gamma$  ciclodextrina, *Eclética Química.* v. 33, n. 4, p.79-83, 2008.

## APROVAÇÃO DE PESQUISA EM INICIAÇÃO CIENTÍFICA

### XV EAIC-ENCONTRO ANUAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E VI ENCONTRO DE PESQUISA DA UEPG

Tema: “**Fotofísica e Fotoquímica da amoxilina**”, realizado no campus da UEPG – Ponta Grossa-PR

Participação como congressista e, ainda, da Sessão de Exposição Oral, sendo aluna autora, apresentando a pesquisa de iniciação científica.

Período de 22 a 25 de agosto de 2005.

### **Aprovação de Projeto de pesquisa no ano de 2006 pelo PIBIQ/UNIOESTE/PRPPG.**

Orientação: Prof. Dr. Reinaldo Aparecido Bariccatti

Participou do **Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em Fotoquímica e Eletroquímica Ambiental**, aprovado pela Resolução 011/2004-CEPE de 16/03/2004 a 29/10/2007, liderado pelo professor Dr. Maurício Ferreira da Rosa, conforme o protocolo nº 010004/2003.

## TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS

SILVA, C.; MAURO, A. E.; MORO, A. C.; GODOY NETTO, A. V.; STEVANATO, A.; FREM, R. C. G.; PAVAN, F.; LEITE, C. Q. F: Preparação de complexos binucleares de Pd(II) com possíveis aplicações biológicas frente ao Bacilo de Koch. IN: **17- Encontro da SBQ-Regional Interior Paulista Waldemar Saffioti**, Araraquara-SP, 18 a 20 de outubro de 2009.

SILVA, C.; MAURO, A. E.; MORO, A. C.; GODOY NETTO, A. V.; STEVANATO, A.; FREM, R. C. G.;ALMEIDA, E. T.: Comportamento térmico e aspectos estruturais de complexos mono e binucleares de Pd(II) contendo os ligantes pirazol e trifenilfosfinas. IN: **17- Encontro da SBQ- Regional Interior Paulista Waldemar Saffioti**, Araraquara-SP, 18 a 20 de outubro de 2009.

MORO, A. C.; MAURO, A. E.; SILVA, C.; GODOY NETTO, A. V.; URBACZEK, A. C.; QUILLES, M. B.; CARLOS, I. Z.: Investigação dos ciclometalados de Pd(II) como agentes antitumorais. IN: **17- Regional Interior Paulista Waldemar Saffioti**, Araraquara-SP, 18 a 20 de outubro de 2009.

PAZINATO, J.; BARICCATTI, R. A.; SILVA, C.; Estabilidade da Ampicilina com ciclodextrina beta e gama. IN: **XVI Encontro de Química da Região Sul**, Blumenau-SC, 13 a 15 de novembro de 2008.

---

SILVA, C.; CHAPLA, V. M.; CAMPOS, S. D.; Substituição e modificação do cimento odontológico a base de fosfato de zinco. IN: **XV Encontro de Química da Região Sul**, Ponta Grossa, 15 a 17 de novembro 2007.

SILVA, C.; BARICCATTI, R. A.; SOUZA, M. L.: Fotofísica e Fotoquímica da Amoxicilina, IN: **XVEAIC- Encontro Anual de Iniciação Científica e VI Encontro de Pesquisa da UEPG**, Ponta Grossa-PR, 22 a 25 de agosto de 2006.

SOUZA, M. L.; BARICCATTI, R. A.; SILVA, C.: Estudo de complexação da amoxicilina em ciclodextrina, IN **XVEAIC- Encontro Anual de Iniciação Científica e VI Encontro de Pesquisa da UEPG**, Ponta Grossa-PR, 22 a 25 de agosto de 2006.

SILVA, C.; CAMPOS, S. D.; SHIRMANN, J. G.: Análise da Qualidade de Méis de Diferentes Florações, IN: **XIV Encontro de Química da Região Sul**, Erechim-RS, 08 a 10 de novembro de 2006.

SILVA, C.; CAMPOS, S. D.; VORPAGEL, A. J.: Propriedades dos vinagres com diferentes substâncias fermentadas, IN: **XIV Encontro de Química da Região Sul**, Erechim-RS, 08 a 10 de novembro de 2006.

SILVA, C.; BARICCATTI, R. A.; SOUZA, M. L.; SCHIRMANN, J. G.: Estabilidade de amoxicilina em ciclodextrina, IN: **XIV Encontro de Química da Região Sul**, Erechim-RS, 08 a 10 de novembro de 2006.

SILVA, C.; BARICCATTI, R. A.; SOUZA, M. L.: Fotoestabilidade de amoxicilina em gama ciclodextrina, IN: **2 Congresso de Ciências Farmacêuticas de Cascavel e 2 Simpósio em Ciência e Tecnologia de Alimentos do Mercosul**, Cascavel-PR, 11 a 14 de julho de 2006

SILVA, C.; BARICCATTI, R. A.; SOUZA, M. L.: Estudo fotocinético da dipirona na presença de gama- ciclodextrina, IN: **III Jornada Científica da Unioeste**, Marechal Cândido Rondon-PR, 15 a 17 de junho de 2005.

SILVA, C.; BARICCATTI, R. A.; SOUZA, M. L.: Estudos fotofísicos e fotocinético da Amoxicilina e seu Complexo em beta ciclodextrina, IN: **XIII Encontro de Química da Região Sul**, Florianópolis-SC, 02 a 04 de novembro de 2005

SILVA, C.; CAMPOS, S. D. Influência da Floração na Acidez de Méis, IN: **EPE-Quì- Encontro Paranaense de Estudantes de Química**, Toledo-PR, 16 de agosto de 2005.

LINDINO, C. A.; SILVA, C.; SOUZA, M. L.; BARICCATTI, R. A.: Estudo fotocinético da Dipirona de  $\gamma$ - ciclodextrina, IN: **EPE-Quì- Encontro Paranaense de Estudantes de Química**, Toledo-PR, 16 de agosto de 2005.

### **CURSOS DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA, PARTICIPAÇÃO EM CONGRESSOS, ENCONTROS, SEMINÁRIOS.**

#### **17-Encontro da SBQ- REGIONAL Interior Paulista Waldemar Saffioti.**

Realizado na Universidade Estadual Paulista –UNESP, compos de Araraquara-SP.

Data:18 a 20 de outubro de 2009.

---

**XVEAIC- Encontro Anual de Iniciação Científica e VI Encontro de Pesquisa da UEPG.**

Realizado na Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa-PR.

Data: 22 a 25 de agosto de 2006.

Carga Horária: 28 horas.

**XIII-ENCONTRO DE QUÍMICA DA REGIÃO SUL**

Realizado na Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC de

Data: 02 a 04 de novembro de 2005.

Carga Horária: 16 horas.

**XII ENCONTRO DE QUIMICA DA REGIAO SUL**

Realizado na Universidade do Centro Oeste-UNICENTRO-PR. Campos de Guarapuava-PR.

Período: 10 a 12 de novembro de 2004.

Carga Horária: 48 horas.

**EPEQUÍ - ENCONTRO PARANAENSE DE ESTUDANTES DE QUÍMICA**

Realizado na Universidade Estadual do Oeste do Paraná- (UNIOESTE) campos de Toledo-PR

Período: 15 de abril a 19 de agosto de 2005

Carga Horária: 40 horas.

**VIII SEMANA ACADÊMICA DE QUÍMICA**

Realizado na Universidade Estadual do Oeste do Paraná- (UNIOESTE) campos de Toledo-PR

Período: 15 a 19 de agosto de 2005.

Carga Horária: 22 horas.

**IX SEMANA ACADÊMICA DE QUÍMICA E WORKSHOP DE EDUCAÇÃO EM QUÍMICA.**

Incluindo o Mini Metais dos minérios às panelas”e Química Supramolecular e Nanotecnologia.

Realizado na Universidade Estadual do Oeste do Paraná- (UNIOESTE) campos de Toledo-PR

Tema: “Os desafios da formação profissional em Química

Período: 14 a 18 de agosto de 2006.

Carga Horária: 52 horas.

**VII SEMANA DE QUIMICA. – Temas: OS CAMINHOS DA QUIMICA: ENSINO EXTENSAO E PESQUISA.**

Realizado na Universidade Estadual do Oeste do Paraná- (UNIOESTE) campos de Toledo-PR

Período: 13 a 17 de setembro de 2004.

Carga Horária: 40 horas.

**VI SEMANA DA QUÍMICA DA UNIOESTE-TOLEDO-PR**

Realizado na Universidade Estadual do Oeste do Paraná- (UNIOESTE) campos de Toledo-PR

Data: 10 a 14 de novembro de 2003

Carga Horária: 40 horas.

---

---

## **II – SEMANA DO MEIO AMBIENTE**

Realizado na Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) campos de Toledo-PR

Período: 02 a 06 de junho de 2003.

Carga Horária: 20 horas.

## **PARTICIPAÇÃO EM CURSOS**

**Cores e sabores- a Química dos Alimentos industrializados**, no dia 10 de novembro de 2004, com carga horária total de 8 horas, ministrada durante XII Encontro de Química da Região Sul, realizado na UNICENTRO, Guarapuava-PR.

## **ATIVIDADES EXTRACURRICULARES**

Participou da comissão organizadora do I Encontro Paranaense de Estudantes de Química e de VIII Semana Acadêmica, realizado na Universidade Estadual do Oeste do Paraná-UNIOESTE, Campus de Toledo, totalizando 40 horas.

## **ESTÁGIOS, BOLSA E AUXÍLIOS**

Estágio docente em Química Inorgânica II-UNESP (março de 2009 a junho de 2009)

Bolsa de Iniciação Científica (IC) concedida pela PIBIQ/UNIOESTE/PRPPG.

Bolsa de Mestrado (MS) concedida pela CNPq e CAPES.

---

---



**CRISTIANA DA SILVA**

**INVESTIGAÇÃO ESTRUTURAL E ATIVIDADE TUBERCULOSTÁTICA DE  
COMPLEXOS MONONUCLEARES E BINUCLEARES DE PALÁDIO(II)**

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

Araraquara, 23 de março de 2010.

**Banca Examinadora**



Prof. Dr. Antônio Eduardo Mauro (Orientador)  
Instituto de Química – UNESP, Araraquara



Prof. Dr. Clélia Mara de Paula Marques  
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia – UFSCar, São Carlos



Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida  
Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL, Alfenas

---

## Dedico este trabalho

À minha mãe, Jandira, que é a pessoa mais importante, e que admiro nesta vida!!!!!! Pois desde cedo, foi minha mãe e meu pai!!!!

Pelo carinho, amor, dedicação e também pelas cobranças de cada dia, para ser uma pessoa cada vez melhor!!!

À minha irmã e meu primo, Patrícia e Marcelo, que mesmo longe, sempre me incentivaram neste mestrado!!!

Ao meu orientador, Mauro, o qual serei eternamente grata pelos ensinamentos de química e de vida. Sua dedicação e entusiasmo tornaram possível a realização deste trabalho e foram fundamentais para minha formação.



## AGRADECIMENTOS

Meu muito obrigada.....

À minha mãe, Jandira, e meu pai, Jose!!!!!! Pelo carinho e por eles existirem!!!

À minha irmã Patrícia pelo carinho e incentivo por todos os anos da minha vida!!! Ao meu primo Marcelo pela amizade, carinho e por ter sempre ajudado a acreditar em mim.

À família Pilon pelo carinho, atenção, incentivo, obrigada!!! E também pelo convívio familiar...

À minha melhor amiga, Eliezs!! Que sempre acreditou em mim, e me incentivou a correr atrás dos meus sonhos, seja ele qual for!!!! Te adoro amiga, mesmo longe, você está no meu coração!!!

Meu agradecimento especial para a pessoa que incentivou, Paula!!! Que hoje estou formada e terminando o mestrado, graças as suas aulas de química que me incentivaram seguir esta profissão!! Também, ao amigo Luizinho e Jorge Paulo que sempre me ajudaram a estudar para o vestibular, meu muito obrigado!!!! Não vou esquecer, dos meus amigos (ratos de biblioteca de Rancharia-SP), que sempre uns aos outros ajudaram e incentivaram até todos seguirem suas profissões: Rozeli, Henrique, Juliana, Jorge e Andressa.

Agora quero agradecer aos amigos de graduação, que adoro e tenho muitas saudades: Elaine, Silvana, Ivonete, Luciano, Heveline, Luciana, Vanessa, Jupe, Juzinha. Agradeço também aos meus ex-orientadores, que foram importantes na minha formação da graduação: Sílvia e Reinaldo.

É lógico a minha amiga de coração Vanessa que incentivou a prestar aqui na unesp e hoje não me arrependo de ter escolhido fazer o mestrado aqui, adoro você!!

Ao Prof. Dr. Mauro, que me recebeu de braços abertos neste mestrado, que mesmo não me conhecendo foi um professor dedicado, atencioso, presente. E sempre me incentivou em todos os momentos...Agradeço de coração!!! A Profa. Dra Regina Célia Galvão Frem Di Nardo, pela orientação!! Obrigada!!

Quero agradecer a três pessoas especiais que conheci aqui, minhas três irmãs de coração: Adriana, Alessandra e Patrícia. A Adriana me ensinou que tem hora de estudar e tem hora de sair, beber, dançar...fazer festa..kkk adoro você!! A Alessandra que foi a pessoa que mais me ajudou nesta pós-graduação, que sempre foi atenciosa, carinhosa...te admiro muito...e continue sempre assim....A Patrícia, que é sempre bem simpática, atenciosa e que ajuda todas as pessoas ao seu redor, continue assim!!! Obrigada irmãs do coração, eu nunca vou esquecer de vocês!!

---

---

Aos amigos de festas, churrascos, cervejadas e baladas de Araraquara: Adriana, Alessandra, Aline, Andréa, Donizete, Fernando, Jupe, Juzinha, Luciana, Maíke, Mari, Néia, Nycolas, Rodrigo, Stela e Vanessa. Obrigada pelos dias de descontração!!!

A Profa. Barbara, obrigada pelo incentivo e paciência em suas aulas de inglês.

Aos amigos do grupo de Química de Coordenação e Organometálicos: Alessandra, Alexandre, Adriano, Antonio, Katinha, Natália (Baby), Carol, Filipe, Douglas, Gislaíne, Rodrigo, Sílmara Shara e Treu, que de uma forma ou de outra me auxiliaram, pela convivência e pelos momentos de descontração.

Às funcionárias Irene e Valéria pela atenção, auxílio e convívio no Departamento de Química Geral e Inorgânica;

Aos professores Adelino, Luiz Antonio, Stanléi, Regina e Vânia, pelo convívio no Departamento de Química Geral e Inorgânica e por participarem da minha formação acadêmica.

Ao Nivaldo (RMN), pela paciência e bom humor com que fez meus espectros.

Ao Ricardo, pelas análises de difratometria de Raios X.

Ao Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida, pelas medidas termoanalíticas realizados, do Departamento de Ciência Exatas-Unifal.

A Profa. Dra. Clarice Queico e ao mestrando Fernando Pavan, pelos testes tuberculostáticos realizados, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP de Araraquara.

A Profa. Dra. Regina Helena de Almeida Santos e a aluna Janaina do Instituto de Química de São Carlos - USP, pela determinação estrutural do monocristal.

A todos os funcionários e docentes do Instituto de Química que colaboraram para a minha formação acadêmica e ensinamentos.

Às Professoras Vânia e a Sandra pelas sugestões e opiniões no meu exame de qualificação.

Aos professores membros da banca que gentilmente aceitaram o convite para a avaliação desta dissertação.

As bolsas concedidas pela Capes e CNPq.

À DEUS, pela presença constante iluminando minha vida, orientando meus caminhos e me dando sabedoria para seguir sempre seus preceitos!!!!

---

---

## EPÍGRAFE

Dias Melhores  
(JOTA QUEST)

Vivemos esperando  
Dias melhores  
Dias de paz, dias a mais  
Dias que não deixaremos  
Para trás  
Oh! Oh! Oh! Oh!...  
Vivemos esperando  
O dia em que  
Seremos melhores  
(Melhores! Melhores!)  
Melhores no amor  
Melhores na dor  
Melhores em tudo  
Oh! Oh! Oh!...  
Vivemos esperando  
O dia em que seremos  
Para sempre  
Vivemos esperando  
Oh! Oh! Oh!  
Dias melhores prá sempre  
Dias melhores prá sempre  
(Prá sempre!)...  
Vivemos esperando  
Dias melhores  
(Melhores! Melhores!)  
Dias de paz  
Dias a mais  
Dias que não deixaremos  
Para trás  
Oh! Oh! Oh!...  
Vivemos esperando  
O dia em que  
Seremos melhores  
(Melhores! Melhores!)  
Melhores no amor  
Melhores na dor  
Melhores em tudo  
Oh! Oh! Oh!...  
Vivemos esperando  
O dia em que seremos  
Para sempre  
Vivemos esperando  
Oh! Oh! Oh!...  
Dias melhores  
Prá sempre... (4x)  
Uh! Uh! Uh! Oh! Oh!  
Prá sempre!  
Sempre! Sempre! Sempre!...

*A realização de um sonho depende da dedicação.  
Há muita gente que espera que o sonho se realize  
por mágica. Mas toda mágica é ilusão. E a ilusão  
não tira ninguém do lugar onde está. Ilusão é  
combustível de perdedores.*

*(Roberto Shinyashiki)*

*Determinação coragem e autoconfiança são  
fatores decisivos para o sucesso. Se estamos  
possuídos por uma inabalável determinação  
conseguiremos superá-los. Independentemente das  
circunstâncias, devemos ser sempre humildes,  
recatados e despidos de orgulho.*

*(Dalai Lama)*

---

---

## RESUMO

O presente trabalho consistiu na síntese, caracterização estrutural e verificação das atividades tuberculostáticas de quatro novos complexos de paládio(II). Os novos complexos caracterizados foram:  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$ (**1**),  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (**2**),  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2]$ (**3**) e  $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)_2]$ (**4**) sendo suas estruturas propostas com base em medidas de análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  e por análise térmica.

A partir da reação entre o precursor  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  com os ligantes pirazol(HPz) e trifenilfosfina(PPh<sub>3</sub>), originou-se o complexo mononuclear  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$ (**1**). As reações entre o complexo mononuclear **1** e  $\text{NaN}_3$ , sob distintas condições, levou á formação dos complexos binucleares **2** e **4**. E da reação entre o complexo **2** com azida de sódio originou-se o complexo binuclear **3**.

A difração de raios X de monocristal comprovou co-cristalização dos compostos **2** e **3**, na mesma célula unitária, na proporção de 36,3% e 63,7%, respectivamente, confirmando as proposições estruturais sugeridas pela espectroscopia na região do IV. Ambas são espécies binucleares, com os dois átomos de paládio unidos por um grupo pirazolato exobidentado e um grupo azida *end-on*, resultando em um anel de 5 membros,  $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Pd}]$ . Os dois complexos apresentam geometria de coordenação quadrática-planar distorcida ao redor de cada átomo de paládio, com os átomos de fósforo de cada molécula de PPh<sub>3</sub> encontrando-se *trans*-posicionados em relação ao átomo de nitrogênio pertencente ao grupo azida *end-on*. Constatou-se ainda que as distâncias de ligação Pd-P e Pd-Cl são próximas aquelas de outros complexos binucleares encontrados na literatura.

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho possibilitou confirmar a presença dos ligantes, e seus modos de coordenação ao centro metálico. Em **1** a coordenação do pirazol foi monodentada e a coordenação exobidentada foi observada nos complexos binucleares **2**, **3** e **4**. Com relação à coordenação do pseudohaleta azida, notou-se o modo em ponte no complexo **2**, as coordenação em ponte(*end-on*) e terminal em **3**, bem como terminal em **4**.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  dos complexos **1** e **4** contém um conjuntos de sinais que comprovam a coordenação dos ligantes ao centro metálico, bem como comprovam a presença de várias espécies em solução.

A partir dos dados da termogravimetria dos complexos **1** e **3** foi possível estabelecer a ordem de estabilidade térmica dos mesmos, considerando suas temperaturas iniciais de decomposição.

Todos os complexos, os ligantes HPz, PPh<sub>3</sub> e o sal NaN<sub>3</sub>, foram submetidos a ensaios frente a inibição do crescimento de *Mycobacterium tuberculosis*, causadora da tuberculose. Verificou-se que os ligantes livres são pouco eficazes contra o bacilo da tuberculose. Já os valores das concentrações dos complexos (CIM) foram inferiores ao da pirazinamida, uma droga empregada no tratamento de doença. Cabe ressaltar que o complexo binuclear **4**, foi 6 vezes mais potente que a pirazinamida.

**Palavras-chave:** investigação estrutural, atividade tuberculostática, paládio (II).

## ABSTRACT

This study presents the synthesis, structural characterization and verification of tuberculostatic activity of four new complexes of palladium (II). The new complexes:  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$ (**1**),  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (**2**),  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2]$

(**3**) and  $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2$ (**4**) were characterized and their structures proposed on measurements of elemental analysis, infrared vibrational spectroscopy,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  and  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  nuclear magnetic resonance and thermal analysis.

From the reaction of the precursor  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  with the ligands pyrazol (HPz) and triphenylphosphine ( $\text{PPh}_3$ ), it was obtained the mononuclear complex  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$ (**1**). The reactions between the mononuclear complex **1** and  $\text{NaN}_3$ , under different conditions led to the formation of binuclear complexes **2** and **4**. The reaction of complex **2** and sodium azide originated the binuclear complex **3**.

The single cristal X ray diffraction has proved co-crystallization of the compounds **2** and **3** in the same unit cell, confirming the structural propositions suggested by IR spectroscopy. Both species are binuclear with two palladium atoms joined by pyrazolato exobidentate and an azide *end-on group*, resulting in a five membered ring,  $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Pd}]$ . The two complexes have a distorted square-planar coordination geometry around each palladium atom with the phosphorus atoms of each  $\text{PPh}_3$  molecule lying *trans* to the nitrogen atom belonging to the *end-on* azide. It was further observed that the Pd-P and Pd-Cl bond distances are close to those found in binuclear complexes described in the literature.

The vibrational spectroscopy in the infrared region has confirmed the presence of ligands and their modes of coordination to the metallic center. In complex **1** the coordination of pyrazole was monodentate and the exobidentate coordination was observed in binuclear complexes **2**, **3** and **4**. Regarding the coordination of azide, it has been noticed the bridge mode in complex **2**, both bridging (*end-on*) and terminal coordination in complex **3** as well as terminal in complex **4**.

The  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  and  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR spectra of complexes **1** and **4** contain a set of signs that prove the coordination of ligands to the metallic center and show the presence of several species in solution.

From the thermogravimetry data of complexes **1** and **3** it was possible to establish their thermal stability order, considering their initial temperatures of decomposition.



All the complexes, ligands HPz, PPh<sub>3</sub> and salt NaN<sub>3</sub>, were used in test for the growth inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* that causes tuberculosis. It was found that the free ligands are not very effective against the tuberculosis bacillus. It was observed that the concentrations of the complexes (MIC) were lower than that of pyrazinamide, a drug used to treat tuberculosis. It is worth noting the binuclear complex **4** which was 6 times more potent than pyrazinamide.

**Key-words:** structural investigation, tuberculostatic activity, palladium(II)

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1-</b> Complexos de paládio(II) com potencialidades biológicas: (a) anticancerígena e antituberculose, (b) antibacteriana, (c) antichagásica e (d) anti-herpética _____                        | 27 |
| <b>Figura 2-</b> Família dos 1,2 azóis _____   | 28 |
| <b>Figura 3-</b> Representação dos tautômeros do pirazol _____   | 28 |
| <b>Figura 4-</b> Modos de coordenação dos ligantes pirazólicos: neutro monodentado (a), aniônico monodentado (b), aniônico exobidentado (c), aniônico endobidentado (d), penta-hapto, $\eta^5$ (e) _____ | 29 |
| <b>Figura 5-</b> Estruturas moleculares dos compostos de coordenação (a) <i>trans</i> -[Pd(SCN) <sub>2</sub> (HPz) <sub>2</sub> ] e (b) <i>trans</i> -[Pd(SCN) <sub>2</sub> (phmPz) <sub>2</sub> ] _____ | 30 |
| <b>Figura 6-</b> Formação do ânion pirazolato _____  | 30 |
| <b>Figura 7-</b> Estrutura molecular do composto de coordenação [TiCl <sub>3</sub> (tbBu <sub>2</sub> pz) <sub>1</sub> ] _____   | 31 |
| <b>Figura 8-</b> Estrutura molecular do composto de coordenação [HfCl(tbBu <sub>2</sub> pz) <sub>3</sub> ] _____   | 31 |
| <b>Figura 9-</b> Estrutura molecular do composto de coordenação [NbCl <sub>2</sub> (tbBu <sub>2</sub> pz) <sub>3</sub> ] _____   | 31 |
| <b>Figura 10-</b> Estrutura molecular do composto de coordenação [Ir(CO)(PPh <sub>3</sub> )(Cl)( $\mu$ -4-Cl-pz) <sub>2</sub> ] _____  | 32 |
| <b>Figura 11-</b> Estrutura molecular do composto de coordenação [Pd <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ( $\mu$ -dmPz) <sub>2</sub> (PMe <sub>2</sub> Ph)] <sub>2</sub> _____                                  | 32 |
| <b>Figura 12-</b> Estrutura molecular do composto de coordenação [Ru( $\eta^5$ -dmPz)( $\eta^5$ -Cp)] _____  | 33 |
| <b>Figura 13-</b> Representação da coordenação exobidentada do grupo pirazolato _____  | 33 |
| <b>Figura 14-</b> Representação da retrodoação do metal para o átomo de fósforo da fosfina _____   | 34 |
| <b>Figura 15-</b> Modos de coordenação do íon azida (a) terminal (b) ponte $\mu$ -(1,1), (c) ponte $\mu$ -(1,3), (d) ponte $\mu$ -(1,1,1) e (e) ponte $\mu$ -(1,1,3) _____                               | 36 |
| <b>Figura 16-</b> Incidência da tuberculose no mundo, incluindo todas as formas da doença da tuberculose _____   | 37 |
| <b>Figura 17-</b> Incidência (TB) dos países da America do Sul _____   | 38 |
| <b>Figura 18-</b> Incidência de (TB) no Brasil desde 1990 a 2007 _____   | 38 |
| <b>Figura 19-</b> Estrutura da estreptomicina, o primeiro fármaco no tratamento da tuberculose _____   | 40 |
| <b>Figura 20-</b> Estruturas dos fármacos conhecidos como de primeira linha no tratamento da tuberculose _____   | 41 |
| <b>Figura 21-</b> Estruturas dos fármacos conhecidos como de segunda linha no tratamento da tuberculose _____  | 41 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 22-</b> Algumas estruturas de fármacos conhecidos como fluorquinolonas (primeira linha) contra no tratamento da TB _____   | 42 |
| <b>Figura 23-</b> Representação do complexo $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{INH})]^{3-}$ _____  | 43 |
| <b>Figura 24-</b> Estrutura do complexo <i>bis</i> (benzoil-hidrazonato)2,6-diacetilpiridina níquel(II) _  | 43 |
| <b>Figura 25-</b> Representação ORTEP do complexo <i>trans</i> - $[\text{Pd}(\text{N}_3)_2(\text{isn})_2]$ _____   | 44 |
| <b>Figura 26-</b> Representação ORTEP do complexo $[\text{Pd}(\text{bzán})(\text{SCN})(\text{dppp})].\text{CDCl}_3$ _____  | 44 |
| <b>Figura 27-</b> Representação ORTEP do complexo $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{Br})(\text{tu})]$ _____   | 44 |
| <b>Figura 28-</b> Placa de cultura de 96 cavidades utilizada nos ensaios microbiológicos _____   | 52 |
| <b>Figura 29-</b> Esquema de síntese dos compostos 1-4 _____   | 54 |
| <b>Figura 30-</b> Representação ORTEP do composto $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2](2)$ _____   | 56 |
| <b>Figura 31-</b> Representação ORTEP do composto $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2](3)$ _____  | 56 |
| <b>Figura 32-</b> Diagrama ORTEP do composto $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\mu\text{-N}_3)\text{Rh}(\text{CO})_2]$ _____   | 58 |
| <b>Figura 33-</b> Esquema representativo do metalociclo $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\mu\text{-N}_3)\text{M}]$ , M= Pd ou Rh ____  | 59 |
| <b>Figura 34.-</b> Representação ORTEP das estruturas dos complexos (a) <i>trans</i> - $[\text{Pd}(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2]$ , (b) <i>trans</i> - $[\text{Pd}(\text{NCO})_2(\text{PPh}_3)_2]$ , (c) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2][\frac{1}{2} \text{p-C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2]$ , (d) $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\mu\text{-ted})(\text{PPh}_3)_2]$ , (e) $[\text{Pd}(\text{N}_3)(\mu\text{-dmPz})(\text{PPh}_3)_2]$ , e (f) $[\text{Pd}(\text{dma})(1\text{-Methy})(\text{PPh}_3)].3\text{CHCl}_3$ _____ | 60 |
| <b>Figura 35-</b> Representação ORTEP de alguns complexos mononucleares: (a) <i>cis</i> - $[\text{PdCl}_2(\text{tu})(\text{PPh}_3)].\text{CH}_3\text{OH}$ , (b) $[\text{PdCl}_2(\text{CMPz})_2]$ , e com ligantes quelantes: (c) $[\text{PdCl}_2(\text{tmen})]$ , (d) <i>cis</i> - $[\text{PdCl}_2(2,3\text{dat})].\text{DMSO}$ , (e) <i>cis</i> - $[\text{PdCl}_2(4,5\text{dax})].\text{DMSO}$ , (f) $[\text{PdLCl}_2]$ , (g) $[\text{PdL}^1\text{Cl}_2]$ _____   | 61 |
| <b>Figura 36-</b> Espectro vibracional na região do infravermelho do precursor $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ _____   | 63 |
| <b>Figura 37-</b> Espectro vibracional na região de $4000\text{-}400\text{cm}^{-1}$ do composto $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)](1)$ , em pastilha de KBr _____  | 67 |
| <b>Figura 38-</b> Espectro vibracional na região de $4000\text{-}400\text{cm}^{-1}$ do composto $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2](2)$ , em pastilha de KBr _____  | 68 |
| <b>Figura 39-</b> Espectro vibracional na região de $4000\text{-}400\text{cm}^{-1}$ dos compostos $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2](2) + [\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2](3)$ , em pastilha de KBr ____   | 69 |
| <b>Figura 40-</b> Espectro vibracional na região de $4000\text{-}400\text{cm}^{-1}$ do composto $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2](3)$ , em pastilha de KBr _____   | 70 |
| <b>Figura 41-</b> Espectro vibracional na região de $4000\text{-}400\text{cm}^{-1}$ do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2(4)$ , em pastilha de KBr _____   | 72 |
| <b>Figura 42-</b> Estrutura proposta para o composto $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)](1)$ no estado sólido ____  | 73 |
| <b>Figura 43-</b> Estrutura proposta para o composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2(4)$ no estado sólido  | 73 |

---

---

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 44-</b> Representação numérica utilizada para a atribuição dos deslocamentos químicos do ligante pirazol coordenado monodentado (a) e exobidentado (b) _____  | 74 |
| <b>Figura 45-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$ em $\text{CDCl}_3$ (a), o sinal H1 (11,91s) (b) o sinal H4 (6,43t)(c) _____   | 75 |
| <b>Figura 46-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o composto $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)](1)$ em $\text{CDCl}_3$ _____  | 76 |
| <b>Figura 47-</b> Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o composto mononuclear $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)](1)$ em $\text{CDCl}_3$ _____  | 77 |
| <b>Figura 48-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2(4)$ em $\text{CDCl}_3$ (a), o sinal H3/H5 (6,29t) e (b) o sinal H4 (5,66m)(c) _____   | 78 |
| <b>Figura 49-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o composto binuclear $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2(4)$ em $\text{CDCl}_3$ _____   | 79 |
| <b>Figura 50-</b> Curvas TG/DTA do composto mononuclear $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)](1)$ $m_i=10,0790\text{mg}$ _____   | 81 |
| <b>Figura 51-</b> Difratoograma de raios X, método do pó, obtido a $1000^\circ\text{C}$ , para o resíduo final da termodecomposição ( $\text{Pd} \rightarrow \text{PDF card 00 005-0681}$ ) _____   | 82 |
| <b>Figura 52-</b> Curvas TG/DTA do composto binuclear $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2](3)$ $m_i=10,2760\text{mg}$ _____  | 83 |
| <b>Figura 53-</b> Difratoograma de raios X, método do pó, obtido a $800^\circ\text{C}$ , para o resíduo final da termodecomposição ( $\text{PdO} \rightarrow \text{PDF card 00 006-0515}$ ) + ( $\text{Pd} \rightarrow \text{PDF card 00 005-0681}$ ) _____ | 83 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1-</b> Procedência de Solventes _____  | 46 |
| <b>Tabela 2-</b> Procedência de Reagentes _____  | 46 |
| <b>Tabela 3-</b> Rendimentos, temperaturas de decomposição e análise elementar dos complexos obtidos _____   | 55 |
| <b>Tabela 4-</b> Principais dados da coleta de intensidade e de refinamento das estruturas cristalinas e molecular dos complexos binucleares 2 e 3 _____   | 57 |
| <b>Tabela 5-</b> Ângulos de ligação (°) para os compostos (2) e (3) _____  | 58 |
| <b>Tabela 6-</b> Comparação entre as distâncias (Å) e os ângulos (°) de ligação dos metalociclos [Pd( $\mu$ -Pz)( $\mu$ -N <sub>3</sub> )M], M= Pd ou Rh _____   | 58 |
| <b>Tabela 7-</b> Distâncias de ligação (Å) para os complexos 2 e 3 _____   | 59 |
| <b>Tabela 8-</b> Exemplos de complexos mononucleares com ligantes quelantes e suas distâncias Pd-Cl _____  | 60 |
| <b>Tabela 9-</b> Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) de alguns azido-complexos de paládio(II) _____  | 61 |
| <b>Tabela 10-</b> Atribuições das principais frequências (cm <sup>-1</sup> ), vibracionais presentes no espectro IV do [PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ] _____  | 62 |
| <b>Tabela 11-</b> Dados obtidos por espectroscopia no IV da trifenilfosfina e suas respectivas atribuições _____   | 64 |
| <b>Tabela 12-</b> Principais modos vibracionais, em cm <sup>-1</sup> , observados no espectro vibracional na região do infravermelho de azido complexos _____  | 65 |
| <b>Tabela 13-</b> Frequências vibracionais (cm <sup>-1</sup> ) do grupo azida em complexos de Pd(II) _____   | 65 |
| <b>Tabela 14-</b> Atribuições das principais frequências vibracionais (cm <sup>-1</sup> ) presentes no espectro IV do [PdCl <sub>2</sub> (HPz)(PPh <sub>3</sub> )](1) _____  | 66 |
| <b>Tabela 15-</b> Atribuições das principais frequências vibracionais (cm <sup>-1</sup> ) presentes no espectro IV do [Pd <sub>2</sub> ( $\mu$ -N <sub>3</sub> )( $\mu$ -Pz)Cl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ](2) _____  | 68 |
| <b>Tabela 16-</b> Atribuições das principais frequências vibracionais (cm <sup>-1</sup> ) presentes no espectro IV da mistura dos compostos [Pd <sub>2</sub> ( $\mu$ -N <sub>3</sub> )( $\mu$ -Pz)Cl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ](2) e [Pd <sub>2</sub> ( $\mu$ -N <sub>3</sub> )( $\mu$ -Pz)(N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ](3) _____ | 69 |
| <b>Tabela 17-</b> Atribuições das principais frequências vibracionais (cm <sup>-1</sup> ) presentes no espectro IV do composto [Pd <sub>2</sub> ( $\mu$ -N <sub>3</sub> )( $\mu$ -Pz)(N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ](3) _____  | 71 |

---

---

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 18-</b> Atribuições das principais frequências vibracionais( $\text{cm}^{-1}$ ) presentes no espectro IV do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2(4)$ _____  | 71 |
| <b>Tabela 19-</b> Dados de RMN $^1\text{H}$ (ppm) para o composto mononuclear (1) _____   | 74 |
| <b>Tabela 20-</b> Dados de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm) para o composto mononuclear (1) _____   | 76 |
| <b>Tabela 21-</b> Dados de RMN $^1\text{H}$ (ppm) para o composto binuclear (4) _____   | 77 |
| <b>Tabela 22-</b> Dados de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm) para o composto (4) em $\text{CDCl}_3$ . _____  | 79 |
| <b>Tabela 23-</b> Perdas de massa e intervalos de temperatura observados nas curvas TG/DTA dos complexos mononuclear $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)](1)$ e binuclear $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2](3)$ _____ | 80 |
| <b>Tabela 24-</b> Concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos de paládio (II), frente à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv ATCC-27194 pela técnica do MABA (Microplate Alamar Blue Assay), em DMSO _____  | 85 |

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**SIDA** - Síndrome da imunodeficiência adquirida (sigla em inglês: AIDS)

**CIM** - Concentração inibitória mínima (sigla em inglês: MIC)

**HPz** - Pirazol

**Pz** - Íon pirazolato

**HdmPz** - 3,5-dimetilpirazol

**HphmPz** - 1-fenil 3-metil pirazol

**PPh<sub>3</sub>** - trifenilfosfina

**PBu<sub>3</sub>** - tributilfosfina

**Hdmba** - N,N dimetilbenzilamina

**tu** - tiouréia

**bzan** - N,N -benzilidenoanilina

**ted** - trietilenodiamina

**tmen**- N,N,N,N tetrametiletilenodiamina

**Me** - metila

**Ph** - fenila

**py** - piridina

**Cp**- ânion ciclopentadienil

**dat** - diamintolueno

**dax** - diaminxileno

**INH** - Isoniazida (hidrazida do ácido isonicotínico)

**PZA** - Pirazinamida

**RMP** - Rifampicina

**DMSO** - Dimetilsulfóxido

**THF** - Tetra-hidrofurano

**Meio 7H9** - Meio líquido de Middlebrook 7H9

**LJ** - Löwenstein-Jensen

**EAAM** - Ensaio com azul de Alamar em microplaca (sigla em inglês: MABA)

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\nu_{as}$  - estiramento assimétrico no espectro de absorção na região do IV

$\nu_s$  - estiramento simétrico no espectro de absorção na região do IV

$\delta$  - deformação angular referente à absorção na região do infravermelho (IV) ou deslocamento químico referente à ressonância magnética nuclear (RMN).

$\gamma$  - deformação angular fora do plano no espectro de absorção na região do IV

$\beta$  - deformação no plano no espectro de absorção na região do IV

$\Phi$  - respiração do anel

$J$  - constante de acoplamento

$\mu$  - grupo ou ligante coordenado em ponte

$s$  - singleto

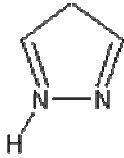
$d$  - duplete

$t$  - tripleto

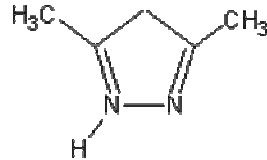
$m$  - multiplete



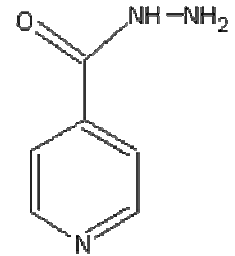
LISTA DE FÓRMULAS ESTRUTURAIIS



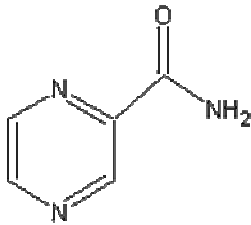
Pirazol (HPz)



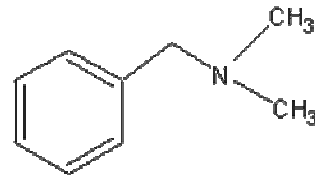
3,5 dimetilpirazol (dmPz)



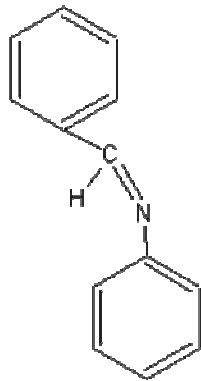
Isoniazida (INH)



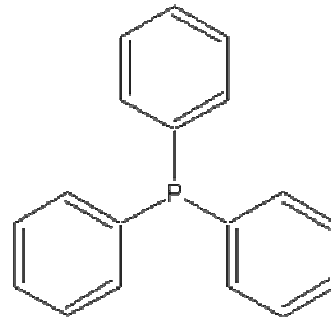
Pirazinamida (PZA)



N,N-dimetilbenzilamina (dmba)



N-benzilidenoanilina (bzan)



Trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>)

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b>   | <b>26</b> |
| 1.1 Centro metálico Pd(II)   | 26        |
| 1.2 Ligantes empregados  | 27        |
| 1.2.1 Pirazol  | 28        |
| 1.2.3 Fosfina  | 34        |
| 1.2.4. Pseudohaletos:azida   | 35        |
| 1.3 Tuberculose  | 36        |
| <b>2. OBJETIVOS</b>  | <b>45</b> |
| <b>3. PARTE EXPERIMENTAL</b>   | <b>46</b> |
| 3.1 Procedência dos Solventes e Reagentes  | 46        |
| 3.2 Metodologia  | 46        |
| Sínteses   | 46        |
| Recristalização  | 47        |
| 3.3 Caracterização dos compostos   | 47        |
| Medidas de temperatura de fusão ou decomposição  | 47        |
| Análise elementar  | 47        |
| Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)   | 47        |
| Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)  | 47        |
| Difração de raios X de monocristal   | 48        |
| Análise térmica  | 48        |
| Difração de raios X-Método do pó   | 48        |
| 3.4 Sínteses dos compostos   | 49        |
| Síntese do precursor $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$   | 49        |
| Síntese de $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$ (1)   | 49        |
| Síntese de $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (2)                         | 49        |
| Síntese da mistura dos compostos $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (2) e | 50        |
| $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2]$ (3)                                 | 50        |
| Síntese de $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2]$ (3)                      | 50        |
| Síntese de $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2$ (4)  | 50        |
| 3.5 Ensaio Biológico   | 51        |

---

---

|  |           |
|--|-----------|
| 3.5.1 Testes Microbiológicos para Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) frente á cepa padrão de <i>Mycobacterium tuberculosis H37Rv</i> _____ | 51        |
| Preparação da solução reveladora _____   | 51        |
| Preparação da suspensão bacteriana _____   | 51        |
| Determinação da CIM em microplaca utilizando Azul de Alamar como revelador _   | 52        |
| <b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> _____   | <b>54</b> |
| 4.1 Preparação dos compostos _____   | 54        |
| 4.2 Caracterização dos compostos sintetizados _____  | 55        |
| 4.2.1 Determinação estrutural via difração de raios X de monocristal. _____  | 55        |
| 4.2.2. Espectroscopia Vibracional no IV _____  | 62        |
| [PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ] _____   | 62        |
| Pirazol _____  | 63        |
| Trifenilfosfina _____  | 64        |
| Pseudohaleta: azida _____  | 64        |
| 4.2.2.1 Interpretação dos espectros IV _____   | 66        |
| [PdCl <sub>2</sub> (HPz)(PPh <sub>3</sub> )](1) _____  | 66        |
| [Pd <sub>2</sub> (μ-N <sub>3</sub> )(μ-Pz)Cl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ](2) _____  | 67        |
| Mistura dos compostos (2) e (3) _____  | 68        |
| [Pd <sub>2</sub> (μ-N <sub>3</sub> )(μ-Pz)(N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ](3) _____   | 70        |
| [Pd(μ-Pz)(N <sub>3</sub> )(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ](4) _____  | 71        |
| 4.2.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) _____  | 74        |
| [PdCl <sub>2</sub> (HPz)(PPh <sub>3</sub> )] (1) _____   | 74        |
| [Pd(μ-Pz)(N <sub>3</sub> )(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ](4) _____  | 77        |
| 4.2.4 Análise térmica _____  | 79        |
| [PdCl <sub>2</sub> (HPz)(PPh <sub>3</sub> )](1) _____  | 80        |
| [Pd <sub>2</sub> (μ-N <sub>3</sub> )(μ-Pz)(N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ](3) _____   | 82        |
| 4.3 Atividade biológica frente ao Bacilo de Koch _____   | 84        |
| <b>5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b> _____  | <b>86</b> |
| <b>6. REFERÊNCIAS</b> _____  | <b>88</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Centro metálico Pd(II)

Desde as primeiras preparações, datadas do início do século XVIII, os complexos de paládio são extensamente investigados<sup>1</sup>, e importantes em várias frentes da química organometálica e de coordenação<sup>2</sup>.

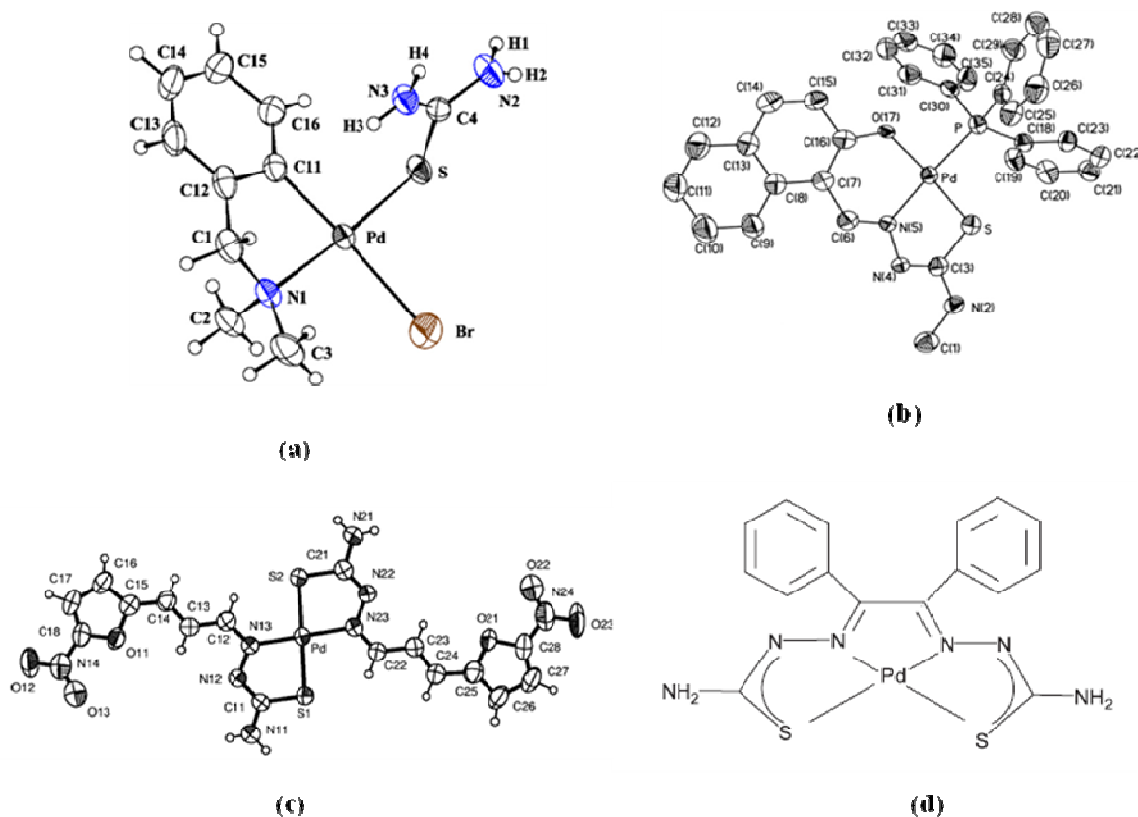
O paládio é um metal de transição pertencente ao grupo da platina e apresenta configuração eletrônica Kr [d<sup>8</sup>]. Os principais estados de oxidação do paládio são II e IV, ainda que estados I e III possam ser encontrados, especialmente em compostos contendo ligações metal-metal<sup>3</sup>. Por outro lado, estados de oxidação negativos podem ocorrer em certos carbonílicos aniônicos e estados mais altos, V e VI, são observados raramente em alguns compostos. Há, também, compostos apresentando mais de um estado de oxidação<sup>3</sup>, normalmente II e IV.

Os complexos de paládio mais estáveis possuem a configuração eletrônica d<sup>8</sup> [estado de oxidação (II)], são diamagnéticos e apresentam geometria quadrática planar. Já aqueles com a configuração d<sup>10</sup>, ditos zerovalentes, são em geral sensíveis ao oxigênio atmosférico, sendo estabilizados por ligantes, do tipo  $\sigma$ -doadores/ $\pi$ -receptores<sup>4</sup> como PPh<sub>3</sub>, CO e AsPh<sub>3</sub>.

As aplicações dos compostos de coordenação de paládio(II) são muitas, em virtude da extensa variedade de ligantes que a ele se coordena, muito embora não forme carbonilmetais simples (homolépticos) como o [Ni(CO)<sub>4</sub>], mas compostos do tipo [Pd(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]. A ausência de carbonilmetais simples para este metal sugere que ele tenha uma tendência menor em formar ligações  $\pi$  do que o níquel (Ni), devido à sua elevada energia de ionização<sup>2</sup>.

Quanto à atividade biológica dos complexos de paládio(II), são constatadas suas potencialidades anticancerígena<sup>5</sup>, antibacteriana<sup>6</sup>, antichagásica<sup>7</sup>, antifúngica<sup>8</sup>, anti-herpética<sup>9</sup>, anti-inflamatória<sup>10</sup>, vermífuga<sup>11</sup> e antituberculose<sup>5</sup>. A Figura 1 exemplifica algumas estruturas e suas respectivas ações biológicas.

Nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo complexos com este centro metálico, com a finalidade de avaliar seus potenciais biológicos, e compará-los com os medicamentos utilizados no tratamento de câncer e da tuberculose. Neste trabalho descreve-se a síntese e a caracterização de complexos mono e binucleares de paládio(II) bem como são investigadas suas potencialidades antituberculostáticas.



**Figura 1-** Complexos de paládio(II) com potencialidades biológicas: (a) anticancerígena e antituberculose<sup>5</sup>, (b) antibacteriana<sup>6</sup>, (c) antichagásica<sup>7</sup> e (d) anti-herpética<sup>9</sup>.

## 1.2 Ligantes empregados

Ligantes orgânicos são largamente utilizados na síntese de complexos inorgânicos, destacando-se em particular aqueles nitrogenados e fosfinas, frequentemente empregados para fins biológicos. Com isso, apresenta-se a seguir algumas considerações sobre estes ligantes.

### 1.2.1 Pirazol

Azóis são heterocíclios aromáticos contendo um átomo de nitrogênio (N) mais um outro heteroátomo dispostos na posição-1,2 de um anel de cinco membros<sup>12</sup>. Os pirazóis pertencem à família dos 1,2-azóis, juntamente com os isoxazóis e isotiazóis<sup>13</sup>, conforme apresentado na Figura 2.

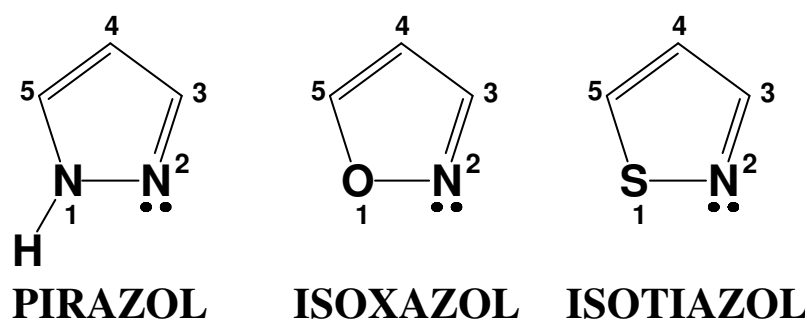


Figura 2- Família dos 1,2 azóis.

Todos os pirazóis não substituídos na posição 1 são misturas de tautômeros, envolvendo a troca do átomo de hidrogênio de um nitrogênio para o outro. O pirazol, por exemplo, existe na forma de tautômeros em um rápido equilíbrio, em solução<sup>14</sup>, conforme é mostrado na Figura 3.

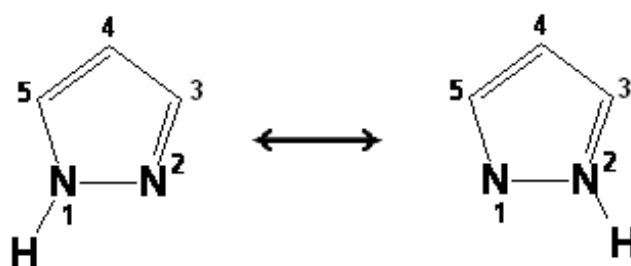
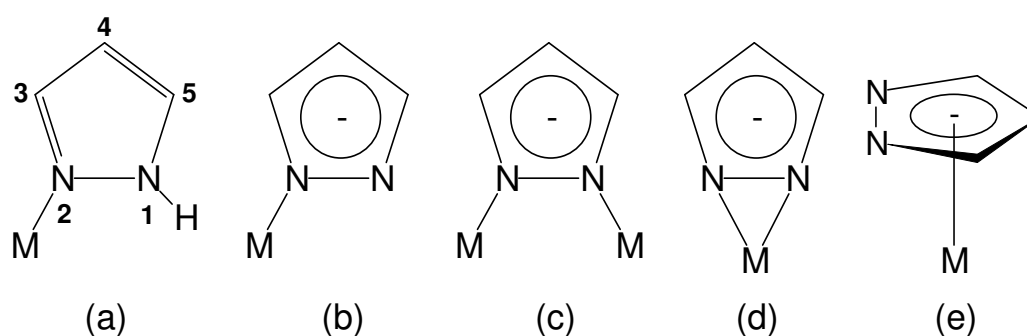


Figura 3- Representação dos tautômeros do pirazol.

Alguns complexos pirazólicos são conhecidos de longa data, assim como por exemplo<sup>14</sup> o composto  $[Ag(\mu\text{-Pz})]_n$  foi descrito em 1889. No entanto a química de coordenação de complexos pirazólicos permaneceu pouco investigada até a década de 1950, mas a partir de 1960 os complexos pirazólicos voltaram a receber uma maior atenção. Há que se destacar a importância de Trofimenko que publicou o primeiro trabalho de revisão relatando a química de coordenação<sup>15</sup> do pirazol em 1972. Deste então, os complexos

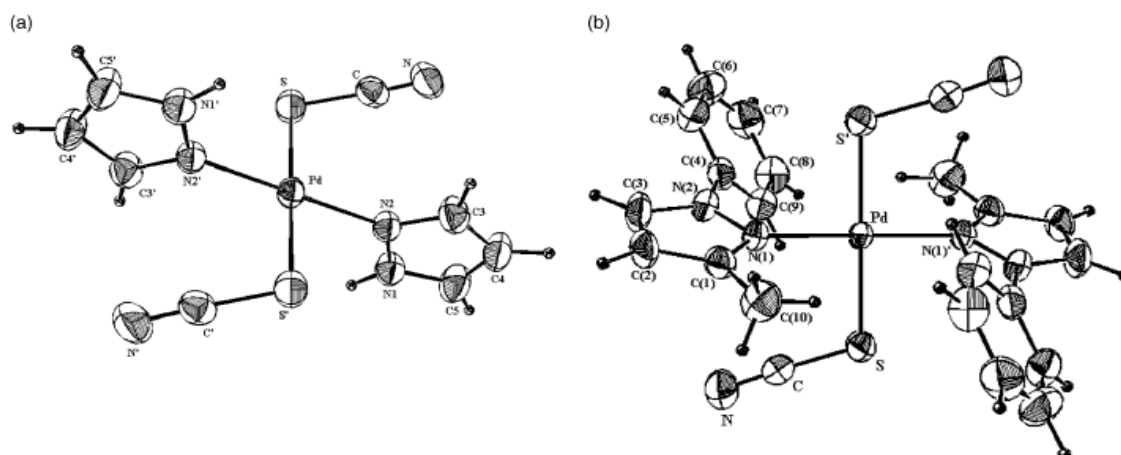
pirazólicos vêm atraindo bastante atenção da comunidade científica no que diz a respeito às suas propriedades físico-químicas<sup>16</sup> e biológicas<sup>17</sup>. Visto o expressivo número de publicações envolvendo complexos pirazólicos nos principais periódicos internacionais, novamente Trofimenko abordou a química de coordenação dos pirazólicos<sup>18</sup>, em 1986, detalhando o desenvolvimento da área após o seu primeiro trabalho de revisão. Outros artigos foram publicados, como de Sadimenko *et al*<sup>19</sup> em 1996 e Ardizzoia *et al*<sup>20</sup> em 1997, detalhando a química de coordenação do pirazol.

Os pirazóis são ligantes  $\sigma$ -doadores que podem se coordenar de diferentes modos aos metais, e ocupam uma posição similar à amônia e piridina na série espectroquímica. A presença de dois átomos de nitrogênio, quimicamente diferentes, dispostos nas posições 1,2 do anel de cinco membros, propicia aos pirazóis uma grande versatilidade<sup>21</sup> quanto aos seus modos de coordenação<sup>22</sup>, conforme ilustra a Figura 4.



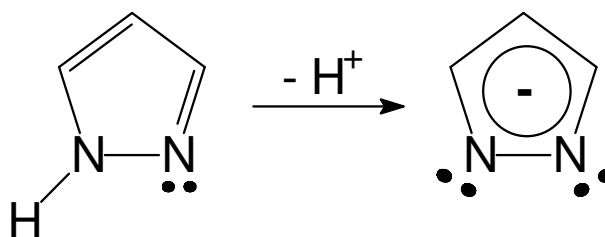
**Figura 4** - Modos de coordenação dos ligantes pirazólicos: neutro monodentado (a), aniônico monodentado (b), aniônico exobidentado (c), aniônico endobidentado (d), penta-hapto,  $\eta^5$  (e).

Dois exemplos bastante ilustrativos de modo de coordenação neutro monodentado, foram observados a partir da reação entre  $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ , pirazol (HPz) ou fenilmetilpirazol (phmPz) e subsequente adição de tiocianato de potássio (KSCN), em clorofórmio/metanol, obtendo-se os compostos *trans*- $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{HPz})_2]$  e *trans*- $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{phmPz})_2]$ , cujas estruturas<sup>23</sup> foram resolvidas via difração de raios X de monocristal, Figura 5.



**Figura 5-** Estruturas moleculares dos compostos de coordenação (a)  $trans$ -[Pd(SCN)<sub>2</sub>(HPz)<sub>2</sub>] e (b)  $trans$ -[Pd(SCN)<sub>2</sub>(phmPz)<sub>2</sub>]<sup>23</sup>.

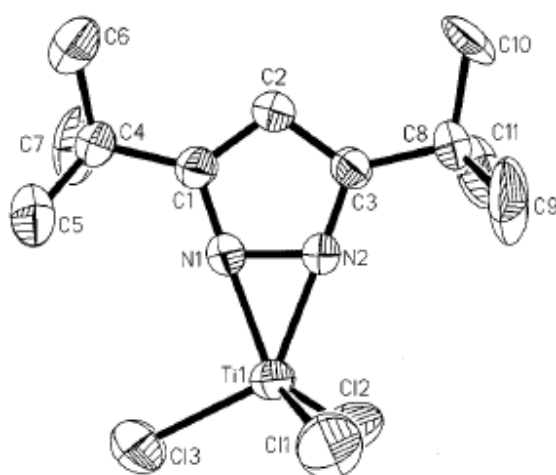
A capacidade de perderem o próton da posição 1 e de atuarem como ligantes aniônicos, com simetria  $C_{2v}$ , de natureza monodentada, endobidentada, exobidentada ou  $\eta^5$  é uma característica típica dos pirazóis, que os difere dos demais ligantes. A geometria do ânion pirazolato permite-lhe coordenar-se em ponte entre dois metais, idênticos ou não, Figura 6.



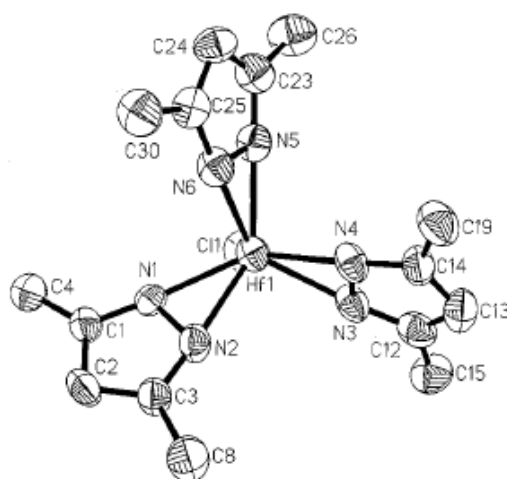
**Figura 6-** Formação do ânion pirazolato

Quando os dois átomos de nitrogênio do grupo pirazolato ligam-se simultaneamente ao mesmo centro metálico, ou seja, o grupo pirazolato atua como quelante, o modo de coordenação é denominado endobidentado. Foram relatadas as determinações das estruturas moleculares dos compostos [TiCl<sub>3</sub>(tbBu<sub>2</sub>pz)<sub>4</sub>] (Figura 7), [HfCl(tbBu<sub>2</sub>pz)<sub>3</sub>] (Figura 8) e [NbCl<sub>2</sub>(tbBu<sub>2</sub>pz)<sub>3</sub>] (Figura 9) contendo grupos 3,5-di-t-butilpirazolatos (tbBu<sub>2</sub>pz) em modo endobidentado<sup>24</sup>.

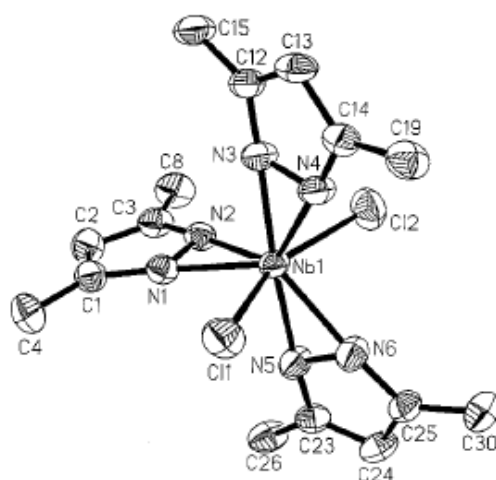




**Figura 7-** Estrutura molecular do composto de coordenação  $[\text{TiCl}_3(\text{tbBu}_2\text{pz})_1]^{24}$ .

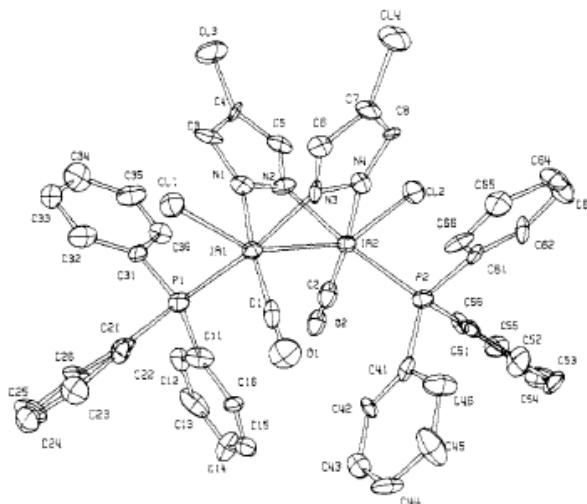


**Figura 8-** Estrutura molecular do composto de coordenação  $[\text{HfCl}(\text{tbBu}_2\text{pz})_3]^{24}$ .

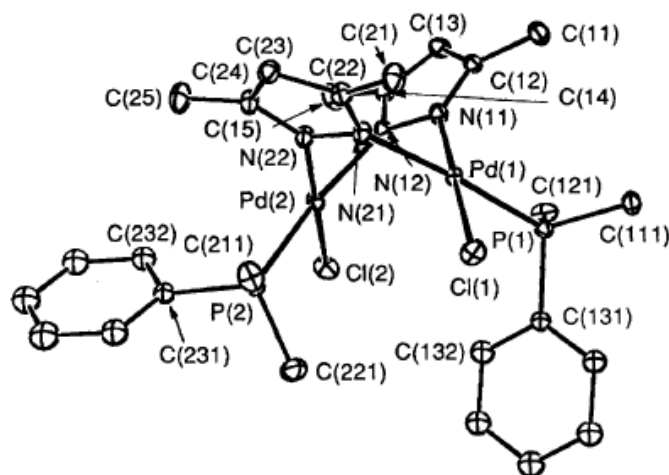


**Figura 9-** Estrutura molecular do composto de coordenação  $[\text{NbCl}_2(\text{tbBu}_2\text{pz})_3]^{24}$ .

No entanto quando os dois átomos de nitrogênio do grupo pirazolato ligam-se a dois metais, sendo eles diferentes ou não, é chamado de modo de coordenação exobidentado. Os complexos  $[\text{Ir}(\text{CO})(\text{PPh}_3)(\text{Cl})(\mu\text{-4-Cl-pz})]_2$  (Figura 10)<sup>25</sup> e  $[\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\mu\text{-dmPz})_2(\text{PMe}_2\text{Ph})_2]$  (Figura 11)<sup>26</sup>, são exemplos desse tipo de coordenação.

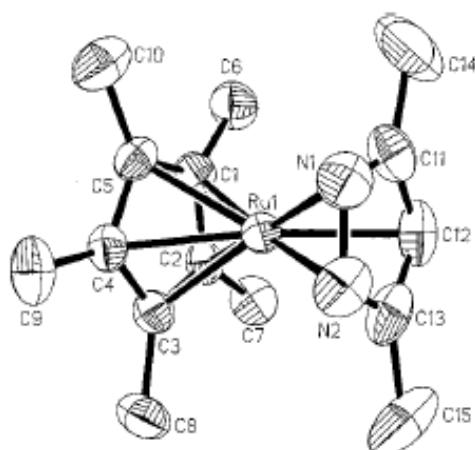


**Figura 10-** Estrutura molecular do composto de coordenação<sup>25</sup>  
 $[\text{Ir}(\text{CO})(\text{PPh}_3)(\text{Cl})(\mu\text{-4-Cl-pz})]_2$ .



**Figura 11-** Estrutura molecular do composto de coordenação<sup>26</sup>  
 $[\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\mu\text{-dmPz})_2(\text{PMe}_2\text{Ph})_2]$ .

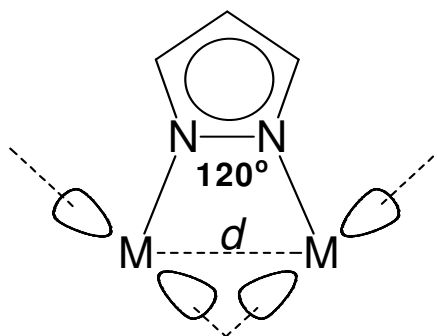
Por outro lado, é raro, a coordenação no modo pentahapto ( $\eta^5$ ), um exemplo é a determinação estrutural da espécie  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-dmPz})(\eta^5\text{-Cp})]^{27}$ , obtida a partir da reação entre  $[\text{RuCl}(\eta^5\text{-Cp})]_4$  e 3,5 dimetilpirazolato de potássio em THF. A estrutura molecular do composto está ilustrada na Figura 12.



**Figura 12-** Estrutura molecular do composto de coordenação  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-dmPz})(\eta^5\text{-Cp})]^{27}$ .

Os complexos com o ânion pirazolato podem conter vários centros metálicos, podendo, então ser binucleares até mesmo polinucleares. Complexos binucleares contendo metais do grupo da platina com pirazolato em ponte são intensivamente pesquisados, formando ciclos de 5 e 6 membros  $\text{M}(\mu\text{-pz})(\mu\text{-X})\text{M}$  e  $\text{M}(\mu\text{-pz})\text{M}$  ( $\text{X}$ =ligante doador de um único átomo)<sup>26</sup>.

Compostos polinucleares contendo o grupo pirazolato exobidentado constituem uma área proeminente da química de coordenação, considerando o elevado número de artigos disponíveis sobre o tópico na literatura. As pontes formadas por grupos pirazolato constituem alvo constante de investigação por diversos motivos: o fato de estas pontes manterem os centros metálicos afastados por uma distância ( $d$ ) em torno de 3,0-3,5Å proporciona condições adequadas para a formação de ligações metal-metal<sup>28-30</sup>, de anéis orto-metalados<sup>30-31</sup>, a ativação de moléculas pequenas<sup>32</sup>, e a transmissão de efeitos magnéticos entre os átomos metálicos vizinhos<sup>33</sup>, Figura 13.



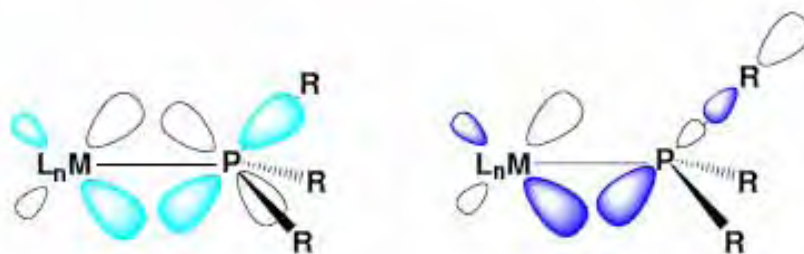
**Figura 13-** Representação da coordenação exobidentada do grupo pirazolato.

### 1.2.3 Fosfina

Os primeiros compostos organofosforados foram preparados por alquimistas na Idade Média, mas seu estudo sistemático teve início no século XIX, por Lassaigne em 1820, com a esterificação de ácido fosfórico. Vinte cinco anos mais tarde, uma série de derivados de fosfinas foi preparadas por Thnard e colaboradores e a partir destes trabalhos o progresso na investigação dos compostos de fósforo foi rápido<sup>34</sup>.

As fosfinas do tipo  $PR_3$  e as difosfinas  $R_2P(CH_2)_nPR_2$  e  $PR_2CH=CHPR_2$ , R= alquila ou arila e n= 2 ou 3, apresentam algumas características que tornam a sua química ímpar.

Fosfinas são ligantes neutros doadores de um par de elétrons que se caracterizam por estabilizar diferentes classes de complexos metálicos<sup>35</sup>, estando os metais tanto em altos quanto em baixos estados de oxidação. A ligação das fosfinas com um metal envolve uma componente  $\sigma$  resultante da doação de um par de elétrons do átomo de fósforo para o metal bem como uma componente  $\pi$ , resultante da transferência de densidade eletrônica do metal para o átomo de fósforo (Figura 14). Este orbital vazio do fósforo tem sido descrito tanto como um orbital d quanto como um orbital  $\sigma^*$ , entretanto nos últimos anos tem se optado pela segunda possibilidade considerando a energia relativamente alta de um orbital d do fósforo.



**Figura 14-** Representação da retrodoação do metal para o átomo de fósforo da fosfina.

A presença de substituintes retiradores de elétrons no fósforo diminui a capacidade de doação  $\sigma$  da fosfina, ao mesmo tempo em que a energia dos orbitais  $\sigma^*$  diminui levando ao aumento da habilidade de receber densidade eletrônica via retro-doação. Desta maneira, fosfinas podem exibir uma ampla faixa de capacidade  $\sigma$  doadora/ $\pi$  receptora o que permite modular a densidade eletrônica do centro metálico pelo ligante fosfínico<sup>36</sup>.

As fosfinas têm um efeito *trans* razoavelmente acentuado que, aliado a efeitos estéricos, levam à formação de complexos facilmente dissociáveis e capazes de gerar um sítio

vago de coordenação, condição indispensável quando envolvidas em catálise homogênea ou em processos biológicos<sup>37</sup>.

A diversidade estrutural das fosfinas e de seus complexos pode conduzir a uma aplicação ampla dos mesmos na medicina. Ou seja: as fosfinas formam uma fantástica variedade de complexos, com atividades diversificadas tanto em processos catalíticos, como em sistemas biológicos.

#### ***1.2.4.Pseudohaletos:azida***

O termo pseudohaletos foi primeiramente usado por Birckenbach e Kelleman, para designar agrupamentos tais como os íons azida ( $N_3$ ), cianato (OCN) e seu isômero o fulminato (CNO), tiocianato (NCS), cianeto (CN), selenocianato (NCSe), cianamida [ $N(CN)_2$ ] e a tricianometanida [ $C(CN)_3$ ] devido à semelhança das propriedades destes íons com as propriedades dos halogênios. Entre estas propriedades destacam-se a afinidade por metais, a formação de complexos metálicos, a formação de compostos do tipo RX, X= halogênio, entre outras<sup>38</sup>.

Apesar das similaridades, três diferenças marcantes entre os pseudohaletos e o haletos são: os ácidos construídos por haletos são mais fortes do que os dos pseudohaletos; a insaturação dos pseudohaletos lhes conferem acentuadas propriedades como agentes complexantes e a reatividade dos pseudohaletos possibilitam a formação de novas espécies coordenada ao centro metálico<sup>38</sup>.

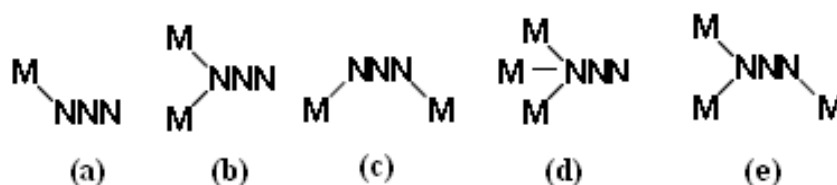
Nos complexos metálicos os pseudohaletos podem coordenar-se de vários modos e algumas considerações sobre o íon azida são dadas a seguir.

### **AZIDA**

O íon azida é uma espécie triatômica linear e encontra-se presente em dois grupos distintos de compostos: um que engloba as azidas orgânicas, ou azidas covalentes, e outro abrangendo os compostos inorgânicos de azida. Compostos orgânicos contendo o grupo azida encontram aplicações como fármacos, sendo que duas principais drogas utilizadas no tratamento contra AIDS, o AZT e o CS-85, são azidonucleosídeos.

As estruturas das azidas covalentes são lineares e assimétricas, apresentando distâncias de ligação N–N distintas. Neste caso, a maior distância sempre ocorre entre o nitrogênio do

centro e aquele que se liga ao radical orgânico. Quanto aos azido complexos estes são subdivididos em grupos: o ligante azida pode se coordenar de modo terminal (a) a um átomo metálico, (b) coordenar em ponte ( $\mu$ ) “*end-on*”  $\mu$ -(1,1), em ponte “*end-to-end*”  $\mu$ -(1,3) (c), em ponte  $\mu$ -(1,1,1)(d) ou em ponte  $\mu$ -(1,1,3)(e), conforme a Figura 15.



**Figura 15-** Modos de coordenação do íon azida (a) terminal (b) ponte  $\mu$ -(1,1), (c) ponte  $\mu$ -(1,3), (d) ponte ( $\mu$ -1,1,1) e (e) ponte ( $\mu$ -1,1,3).

A literatura mostra que o íon azida é um ligante bastante versátil, podendo se coordenar de diferentes modos<sup>39</sup> e formando complexos mononucleares, binucleares e polinucleares, com praticamente todos os metais de transição<sup>40</sup>. A seguir serão feitas algumas considerações sobre a tuberculose.

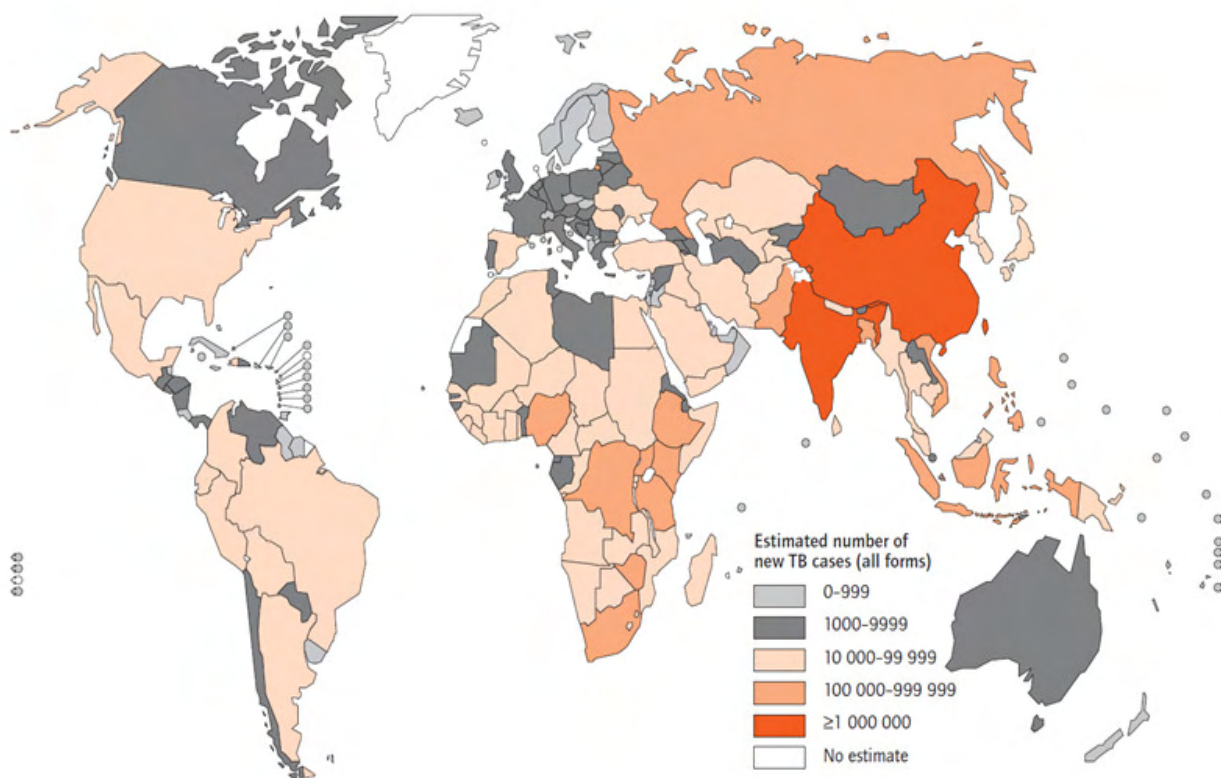
### 1.3 Tuberculose

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa cuja história é tão antiga quanto a própria civilização. A doença já foi encontrada em esqueletos de múmias do antigo Egito (3000 a.C.) e, recentemente, numa múmia pré-colombiana no Peru<sup>41</sup>. Conhecida pelos egípcios, gregos, árabes, entre os povos ocidentais, como uma doença sem importância na época do feudalismo europeu, disseminou-se pelo mundo com o colonialismo e a expansão comercial.

No Brasil, foi introduzida pelos colonizadores europeus, alguns tuberculosos, atraídos pelas qualidades climáticas tropicais, na época considerada como propícias para a cura do mal. Explode como a “grande peste branca européia”, com a urbanização capitalista a epidemia se prolongou por 300 anos, de meados do século XVIII até o início do século passado, sendo vencida principalmente pelo desenvolvimento sócio-econômico.

A tuberculose mata milhões de pessoas no Mundo todo, e apesar dos consideráveis esforços envolvidos nas últimas décadas, o número de incidências ainda é grande conforme ilustrado<sup>42</sup> na Figura 16. Estima-se que 1/3 da população mundial esteja infectada com o

bacilo da tuberculose, destes 70% são de países pobres, devido a falta de investimento no combate a esta doença.



**Figura 16-** Incidência da tuberculose no mundo, incluindo todas as formas da doença (WHO, 2007)<sup>42</sup>.

A organização Mundial de Saúde (OMS) prevê que, em vinte anos, trinta milhões de pessoas estejam infectadas. No ranking dos 22 países com maior número de casos de tuberculose, o Brasil está na de 16<sup>o</sup> posição (com cerca de 72.000 casos em 2007)<sup>42</sup>. No entanto quando se compara com os países da América do Sul, o Brasil está na 7<sup>o</sup> posição de número de incidência em 2007, conforme apresentado na Figura 17.

As taxas de incidência notificadas da tuberculose no Brasil caíram de 1990 a 2007, conforme mostra a Figura 18.

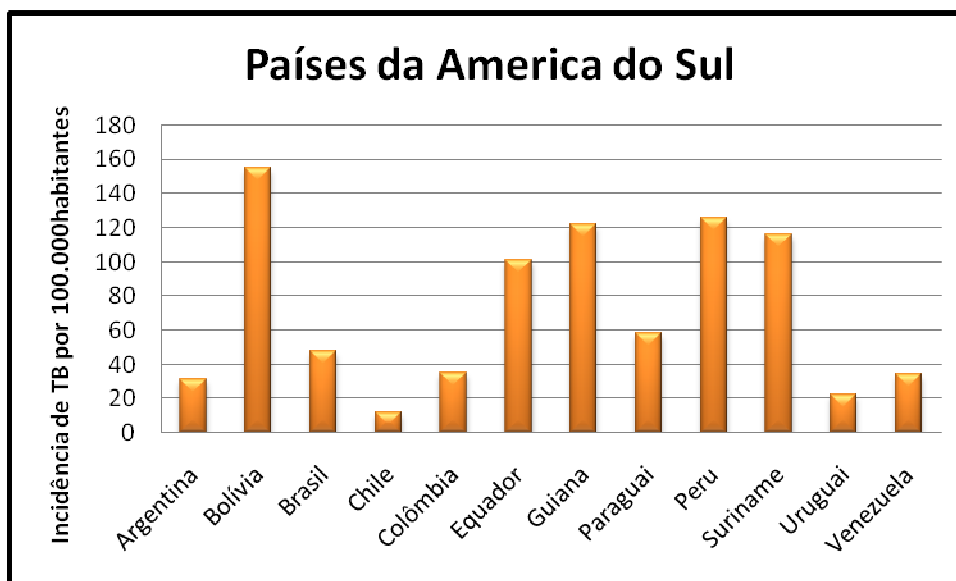


Figura 17- Incidência (TB) dos países da America do Sul. (WHO, 2007).

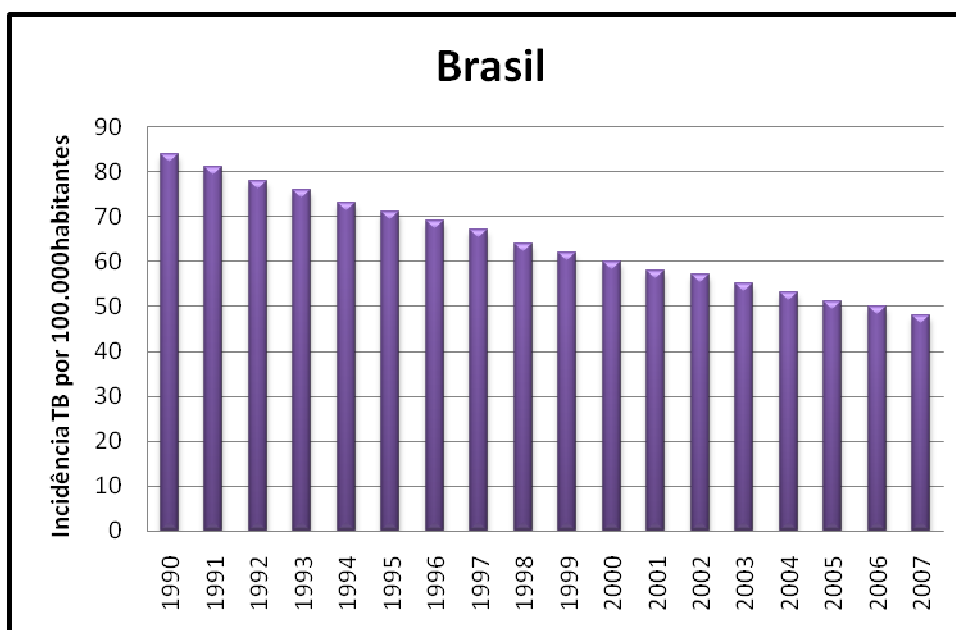


Figura 18- Incidência de (TB) no Brasil desde 1990 a 2007.

A tuberculose foi descoberta por Robert Koch em 1882, que isolou e descreveu o bacilo, e definiu a base fundamental para o diagnóstico da doença. Em homenagem ao cientista alemão, o bacilo ficou conhecido como bacilo de Koch. Duas espécies de micobactéria causam tuberculose: o complexo *M. tuberculosis* (compreendido pelo *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti*, entre outros) e *M. bovis*<sup>43</sup>. O complexo *M. tuberculosis* é transmitido principalmente quando uma pessoa infectada tosse ou espirra, e assim elimina no ar cerca de dois milhões<sup>44</sup> de bacilos, que permanecem em suspensão durante horas.

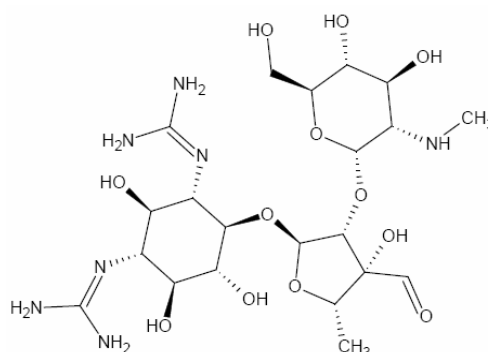


Quando aspirados por pessoas que estejam próximas ao paciente, esses microorganismos distribuem-se em órgãos que contém bastante oxigênio, como por exemplos os pulmões e a doença pode se desenvolver, caso os mecanismos de defesa do organismo não estejam perfeitos. Já o *M. bovis* é transmitido através do leite de vacas infestadas, que quando ingerido, produz, primeiramente, lesões intestinais. Normalmente, 90% das pessoas que carregam o bacilo em seu organismo nunca irão desenvolver a tuberculose, tampouco serão capazes de transmiti-la pelo ar<sup>44</sup>.

Considerada como uma doença negligenciada, a tuberculose ocorre principalmente em países em desenvolvimento. Muitos fatores contribuem para isso como: desigualdade social, os aglomerados populacionais, os movimentos migratórios, envelhecimento da população e o aparecimento de cepas de bacilos resistentes (multi-drogas resistentes) aos fármacos conhecidos<sup>44</sup>. Com o surgimento, em 1981, da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA/Aids) nota-se um crescente número de casos de tuberculose, em pessoas infestadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Portanto essa associação (HIV/TB) constitui um sério problema para a saúde pública, podendo levar ao aumento da mortalidade, pois estes indivíduos apresentam o sistema de defesa imunológico debilitado.

A estratégia mais importante para o controle e a prevenção da tuberculose baseia-se em uma vacina. A vacina BCG (Bacilo Calmette-Guerin) é a principal medida profilática para a tuberculose no mundo inteiro. É utilizada há mais de 70 anos e possui cobertura mundial de aproximadamente 80%. No Brasil, a aplicação da BCG por via intradérmica é obrigatória<sup>43</sup> para os menores de um ano e recomendada para as crianças até 4 anos desde 1976. A BCG não possui boa atividade em adultos como mostra em crianças e há grandes controvérsias quanto ao seu uso, já que a taxa de proteção contra a tuberculose varia muito nas diversas regiões onde é utilizada<sup>46</sup>.

Os fármacos agora disponíveis para o tratamento da tuberculose foram descobertos em um período de duas décadas (1944-1965). O primeiro antibiótico empregado no tratamento da tuberculose foi a estreptomicina (Figura 19) em 1944, produzida por um microorganismo a bactéria *Streptomyces griseus*. Por ter apresentado resultados animadores, logo foi amplamente utilizada, porém na forma de monoterapia, o que causou o aparecimento muito rápido de resistência e a doença fugiu do controle novamente. Novas pesquisas trouxeram outros fármacos para a terapia, como o ácido *p*-aminossalicílico e a isoniazida, que propiciaram a mudança da monoterapia para a bi ou triploterapia, aumentando a eficiência do tratamento. Com passar dos anos, outros fármacos foram surgindo: rifampicina, etambutol, pirazinamida, etionamida, cicloserina, tiacetazona e canamicina, entre outros<sup>43</sup>.

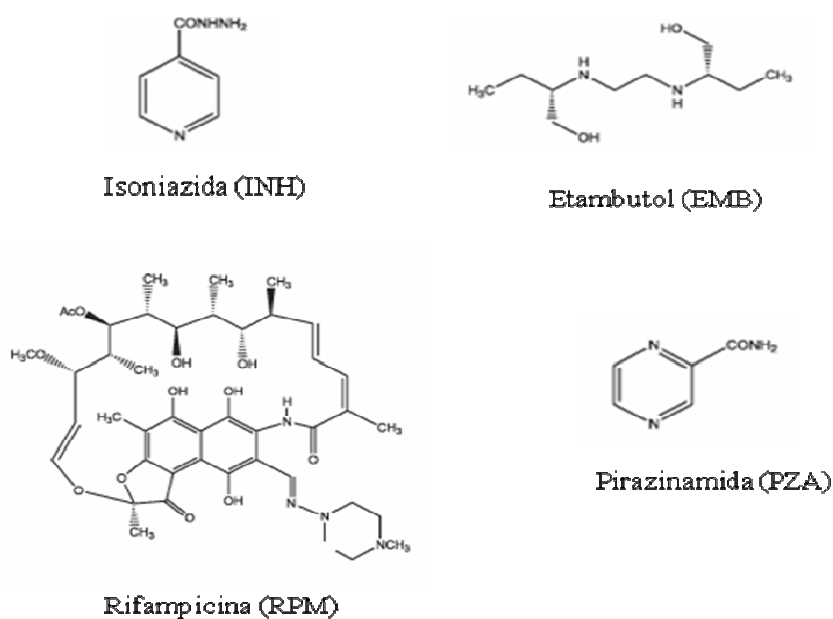


**Figura 19-** Estrutura da estreptomicina, o primeiro fármaco no tratamento da tuberculose.

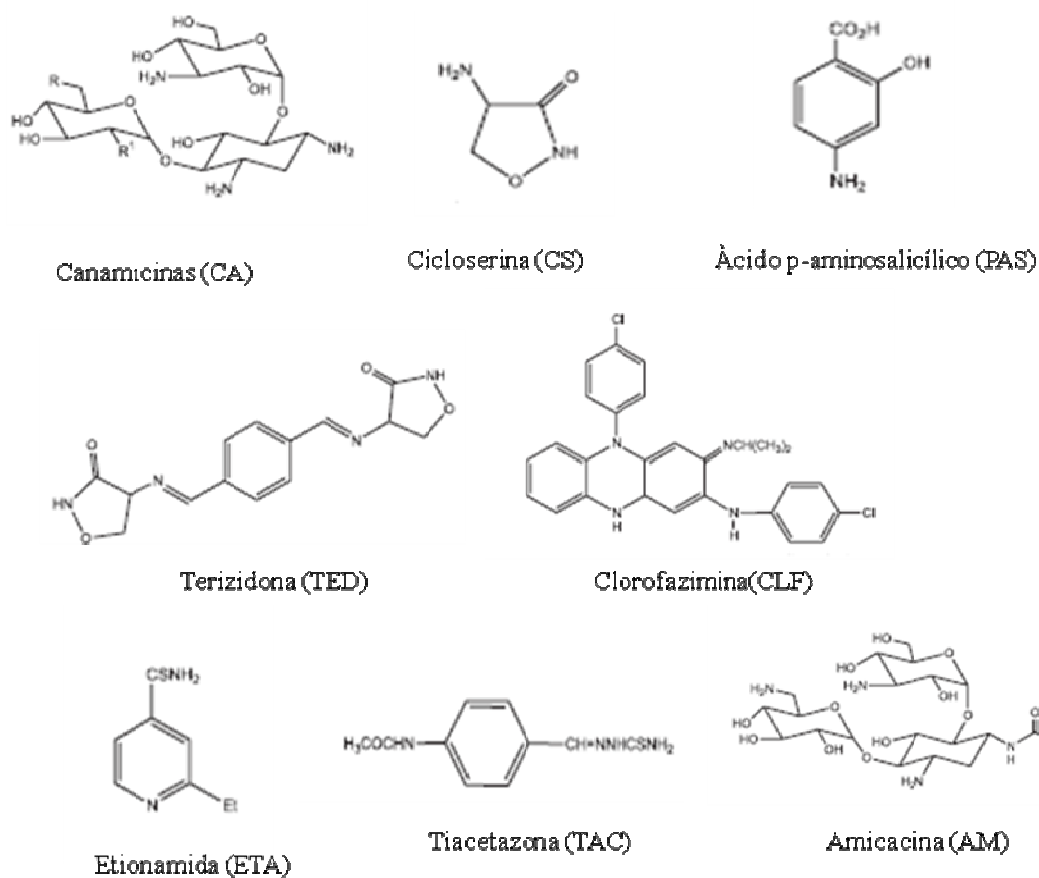
Atualmente o tratamento da tuberculose agrega a associação de medicamentos. Os fármacos comumente chamados de primeira linha constituem a primeira opção no tratamento (Figura 20), se não houver sucesso aplicam-se os medicamentos de segunda linha (Figura 21) no tratamento da tuberculose<sup>44</sup>.

Os fármacos de primeira linha são INH, EMB, RPM e PZA. É importante ressaltar que o isômero utilizado em clínica é o (S,S)-etambutol, pois o (R,R)-etambutol causa cegueira<sup>44</sup>. A pirazinamida (PZA) juntamente com os outros fármacos é responsável por matar os bacilos resistentes da tuberculose durante a fase inicial da quimioterapia. A PZA foi a chave para diminuir o tempo de tratamento. Mas a pirazinamida (PZA) não tem atividade em pH neutro, porém em meio ácido elimina mais de 76% dos bacilos. A Concentração Mínima Inibitória (CIM) é a concentração capaz de inibir o crescimento bacteriano, em mais 90%, e a PZA em pH 5,5-6,0 apresenta CIM na faixa<sup>47</sup> de 50-100mg/L.

Entretanto, os graves problemas na utilização desses fármacos são a duração do tratamento, de seis a dozes meses, e seus efeitos colaterais como náuseas, vômitos, perda de equilíbrio, asma, alterações visuais, diminuição da audição, neuropatia periférica e até cegueira.

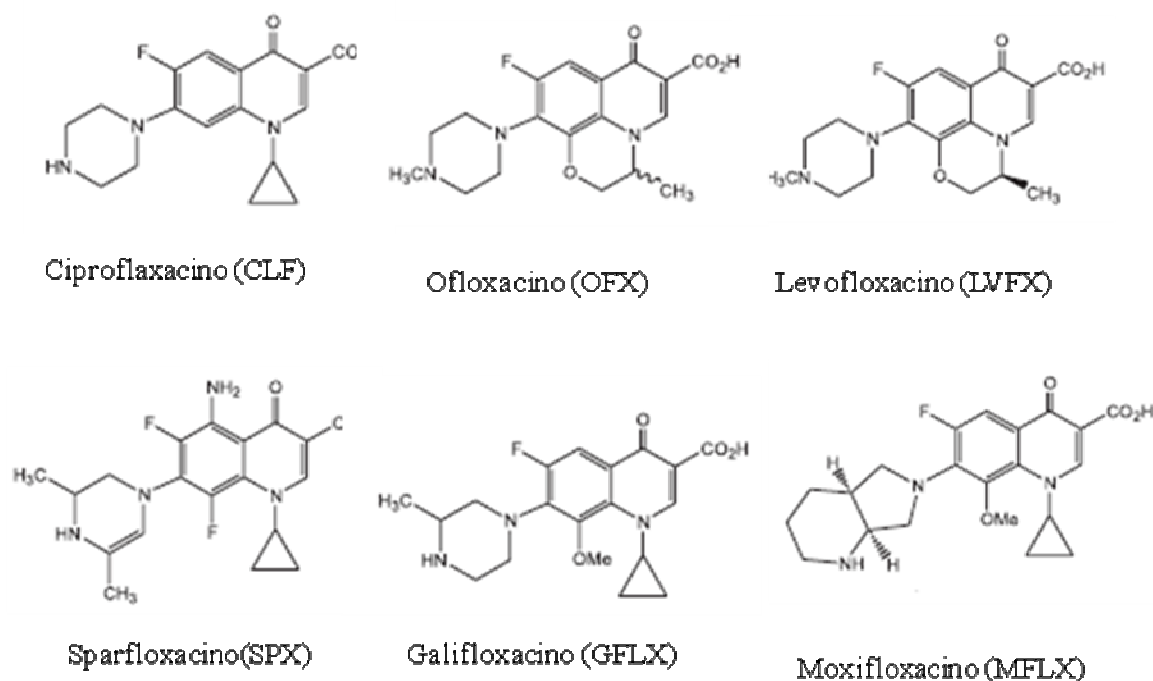


**Figura 20-** Estruturas dos fármacos conhecidos como de primeira linha no tratamento da TB<sup>44</sup>.



**Figura 21-** Estruturas dos fármacos conhecidos como de segunda linha no tratamento da TB<sup>44</sup>.

Atualmente, as fluorquinolonas(Figura 22), são usadas no tratamento de tuberculose primária, no caso de resistência aos fármacos de primeira linha(Figura 20), estando sob investigação como fármacos de primeira escolha<sup>44</sup>. Porém estes compostos também produzem diversos efeitos colaterais, e dessa forma, o acompanhamento médico é importante.

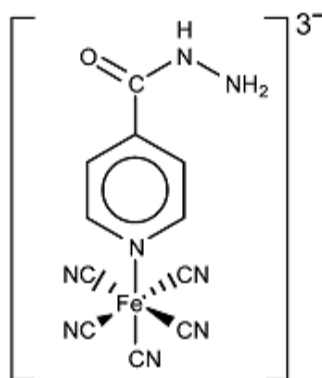


**Figura 22-** Algumas estruturas de fármacos conhecidos como fluorquinolonas (primeira linha) contra no tratamento da TB<sup>44</sup>.

O desenvolvimento de novos fármacos antimicobacterianos é necessário já que é comum o aparecimento de resistência aos medicamentos disponíveis, principalmente quando utilizado em monoterapia<sup>43</sup>.

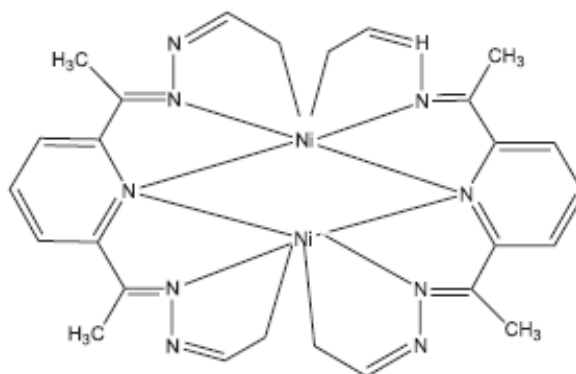
Em relação aos complexos com centro metálicos, estes estão em fase de pesquisas, mostrando valores de CIM(Concentração inibitória mínima) relativamente satisfatórios. Há na literatura complexos com prata<sup>48</sup>, ferro<sup>49</sup>, cobre<sup>50</sup>, cobalto<sup>50</sup>, níquel<sup>51</sup> e rutênio<sup>52</sup>, todos com atividades tuberculostática.

O composto  $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{INH})]^{3-}$ (Figura 23), um ferrocianeto associado á molécula da isoniazida (INH), por exemplo, exibiu valor de CIM igual a 0,2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *in vitro*, sendo mais eficaz que a droga pirazinamida<sup>53</sup>.



**Figura 23-** Representação do complexo<sup>53</sup>  $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{INH})]^{3-}$ .

O complexo *bis*(benzoil-hidrazonato)2,6-diacetilpiridina níquel(II) (Figura 24) possui intensa atividade contra a *M. tuberculosis*, sendo dez vezes mais potente que a rifampicina e de potência igual à isoniazida<sup>44</sup>.



**Figura 24-** Estrutura do complexo *bis*(benzoil-hidrazonato)2,6-diacetilpiridina níquel(II)<sup>44</sup>.

Complexos contendo o átomo de paládio estão em fases iniciais de pesquisas contra a tuberculose. Citem-se os complexos mononucleares *trans*- $[\text{Pd}(\text{N}_3)_2(\text{isn})_2]$ <sup>54</sup> (Figura 25),  $[\text{Pd}(\text{bzán})(\text{SCN})(\text{dppp})].\text{CDCl}_3$ <sup>55</sup> (Figura 26) e  $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{Br})(\text{tu})]$ <sup>5</sup> (Figura 27), que são onze, doze e duas vezes mais potentes contra as *M. tuberculosis*, quando comparados com a droga padrão pirazinamida.

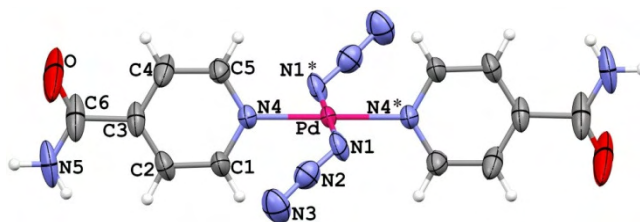


Figura 25- Representação ORTEP do complexo<sup>54</sup> *trans*-[Pd(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(isn)<sub>2</sub>].

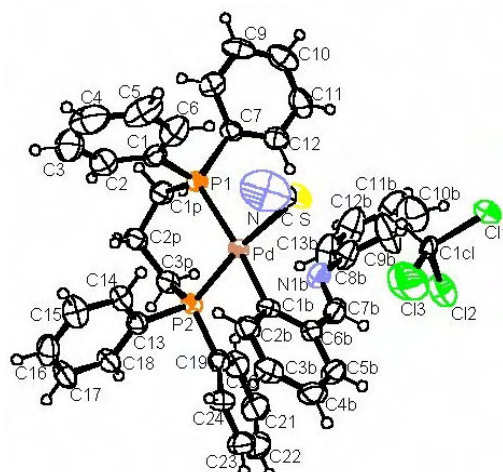


Figura 26- Representação ORTEP do complexo<sup>55</sup> [Pd(bzan)(SCN)(dppp)].CDCl<sub>3</sub>.

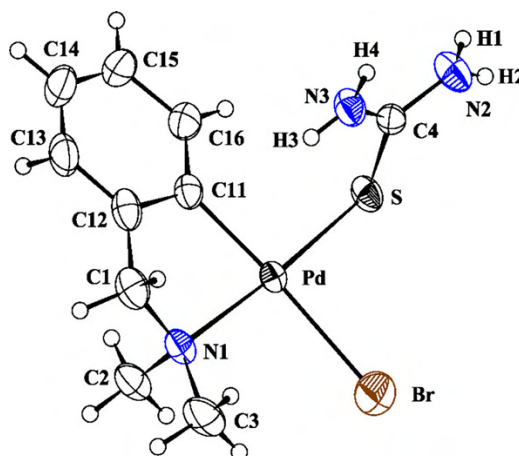


Figura 27- Representação ORTEP do complexo<sup>5</sup> [Pd(C<sup>2</sup>,N-dmba)(Br)(tu)].

Nesta dissertação foram realizados testes de atividade tuberculostática *in vitro* frente ao *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, com complexos mononucleares e binucleares de paládio(II) contendo como ligantes a azida, o pirazol e a trifenilfosfina, os compostos são: [PdCl<sub>2</sub>(HPz)(PPh<sub>3</sub>)](1), [Pd<sub>2</sub>(μ-N<sub>3</sub>)(μ-Pz)Cl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>](2), [Pd<sub>2</sub>(μ-N<sub>3</sub>)(μ-Pz)N<sub>3</sub>((PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)](3) e [Pd(μ-Pz)(N<sub>3</sub>)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>](4).

## 2. OBJETIVOS

O presente trabalho contemplou os seguintes objetivos:

**I)** Síntese, caracterização espectroscópica e estrutural de complexos mononucleares e binucleares de paládio (II) obtidos a partir de reações entre o precursor  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  e os ligantes pirazol, trifenilfosfina e o pseudohaleta azida.

**II)** Alteração das proporções molares e o meio reacional entre  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$  e azida de sódio com finalidade de se verificar mudanças estruturais relevantes nos produtos obtidos.

**III)** Investigação do comportamento térmico dos complexos  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$  (**1**) e  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2]$  (**3**).

**IV)** Verificação das atividades tuberculostáticas de complexos de paládio (II):

$[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ ,  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$  (**1**),  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (**2**),  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{N}_3((\text{PPh}_3)_2)]$  (**3**) e  $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2$  (**4**).

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1 Procedência dos Solventes e Reagentes

Os solventes (P.A.) empregados nas reações foram tratados com peneira molecular para a remoção de água, armazenados em frascos de vidro escuro e mantidos em geladeira. A Tabela 1 apresenta a procedência dos solventes empregados neste trabalho.

**Tabela 1-** Procedência de Solventes.

| Solventes       | Fórmula                            | Procedência            |
|-----------------|------------------------------------|------------------------|
| Acetonitrila    | CH <sub>3</sub> CN                 | Mallinckrodt Chemicals |
| Acetona         | C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O    | Carlos Erba            |
| Álcool metílico | CH <sub>3</sub> OH                 | Carlos Erba            |
| Álcool etílico  | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH | Carlos Erba            |
| Clorofórmio     | CHCl <sub>3</sub>                  | Carlos Erba            |
| Diclorometano   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>    | Merck                  |
| Pentano         | C <sub>5</sub> H <sub>12</sub>     | Merck                  |

Os reagentes (P.A.) foram utilizados nas sínteses sem purificação prévia. A Tabela 2 apresenta a procedência dos reagentes.

**Tabela 2-** Procedência de Reagentes.

| Reagentes          | Fórmula                                      | Procedência    |
|--------------------|--|----------------|
| Cloreto de Paládio | PdCl <sub>2</sub>                            | Vetec          |
| Pirazol            | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> N <sub>2</sub> | Merck          |
| Azida de sódio     | NaN <sub>3</sub>                             | Riedel-de Haen |
| Trifenilfosfina    | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> P            | Merck          |

#### 3.2. Metodologia

##### *Sínteses*

As reações foram realizadas em atmosfera aberta e à temperatura ambiente em frasco erlenmeyer com tampa esmerilhada, já que os compostos são estáveis à temperatura ambiente e ao ar.



### ***Recristalização***

Os compostos sintetizados foram recristalizados utilizando-se clorofórmio como solvente e pentano como agente precipitante, à temperatura ambiente.

## **3.3 Caracterização dos compostos**

### ***Medidas de temperatura de fusão ou decomposição***

As temperaturas de decomposição foram medidas em um aparelho digital MQAPF - 302, da Microquímica.

### ***Análise elementar***

As análises quantitativas dos elementos carbono, nitrogênio e hidrogênio foram efetuadas no analisador automático da Perkin-Elmer, modelo 2400, pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da USP - São Paulo.

### ***Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)***

Todos os compostos foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho, utilizando-se o espectrofotômetro NICOLET modelo SX-FT Impact 400, na região de  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ , resolução de  $4 \text{ cm}^{-1}$  empregando-se a técnica de pastilha em KBr.

### ***Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)***

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  foram registrados no Espectrômetro multinuclear VARIAN, modelo INOVA 500, operando a 500 MHz para hidrogênio, 125 MHz para carbono e a 300MHz para fósforo. Utilizou-se clorofórmio deuterado para a dissolução das amostras. Como padrões externos para  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$

empregaram-se o tetrametilsilano (TMS) para os núcleos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e o ácido fosfórico ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) 85% para o núcleo de  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$ .

### ***Difração de raios X de monocristal***

As determinações estruturais por difração de raios X de monocristal foram realizadas em um difratômetro automático ENRAF\_NONIUS, modelo CAD4. As estruturas foram resolvidas pelo método Patterson e refinadas pelo método dos mínimos quadrados, através de cálculos sucessivos de séries de Fourier utilizando sistemas computacionais apropriados. As estruturas foram determinadas pela Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Regina Helena Almeida Santos, do Instituto de Química de São Carlos-USP.

### ***Análise térmica***

As curvas TG-DTA foram obtidas na termobalança SDT Q600 TA-Instruments em cadinhos de  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ , a uma razão de aquecimento de  $20\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ , sob atmosfera dinâmica de ar sintético com vazão de  $100\text{ mL}/\text{min}^{-1}$ . Utilizaram-se massas de aproximadamente 10,0 mg.

As medidas termoanalíticas foram realizadas no Departamento de Ciências Exatas/UNIFAL, Alfenas-MG, pelo Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida.

### ***Difração de raios X-Método do pó***

O difratogramas de raios X foram medidos num difratômetro D5000 Siemens, utilizando-se radiação  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda=1.54\text{ \AA}$ ) monocromatizada por cristal de grafite, configurado com 40 KV e 30 mA, entre  $5$  e  $70^\circ$ . Os picos foram identificados por meio de uma base de dados da PDF card<sup>56</sup>.

### 3.4 Sínteses dos compostos

#### *Síntese do precursor [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]*

Em um erlenmeyer de 200 mL de capacidade contendo 50 mL de acetonitrila foram adicionados lentamente de 4,00 g (22,557 mmols) de cloreto de paládio anidro [PdCl<sub>2</sub>]. A suspensão foi aquecida a 100°C sob intensa agitação magnética. A solução resultante marrom avermelhada e límpida foi mantida sob agitação magnética por 1h, havendo a formação de um sólido amarelo, o qual foi isolado a partir de uma filtração simples e lavado com éter de petróleo. Rendimento 99%. Análise Elementar obtido (calculado para (C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Pd): %C=18,05 (18,52); %N=10,40 (10,80); %H= 2,49 (2,34).

#### *Síntese de [PdCl<sub>2</sub>(HPz)(PPh<sub>3</sub>)] (1)*

Em um erlenmeyer de 250 mL de capacidade contendo 0,600 g (2,312 mmols) de [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>] suspenso em 100 mL de uma mistura de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 1:1 foi adicionado lentamente uma solução contendo 0,160 g (2,350 mmols) de pirazol e 0,650 g (2,478 mmols) de trifenilfosfina em 8 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, conduzindo á formação de uma suspensão amarela. A suspensão foi mantida por agitação magnética durante 2 h. A suspensão mãe foi concentrada e a adição de pentano conduziu a formação de um sólido amarelo que foi filtrado, lavado com pentano e seco sob vácuo. O composto é solúvel em diclorometano, clorofórmio e acetona.

#### *Síntese de [Pd<sub>2</sub>(μ-N<sub>3</sub>)(μ-Pz)Cl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (2)*

Em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade contendo 0,200 g (0,394 mmols) de [PdCl<sub>2</sub>(HPz)(PPh<sub>3</sub>)] dissolvido em 20 mL de uma mistura de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 1:1 foi adicionado lentamente uma solução contendo 0,013 g (0,196 mmols) de azida de sódio em 2 mL de CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 1:1, conduzindo á formação de uma suspensão amarela. A agitação magnética foi mantida durante 2h, e o sólido amarelo obtido foi isolado a partir de uma filtração simples e lavado com álcool etílico gelado. O composto é solúvel em diclorometano, clorofórmio e acetona.

***Síntese da mistura dos compostos  $[Pd_2(\mu-N_3)(\mu-Pz)Cl_2(PPh_3)_2]$  (2) e*** ***$[Pd_2(\mu-N_3)(\mu-Pz)(N_3)_2(PPh_3)_2]$  (3)***

Em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade contendo 0,150 g (0,295 mmols) de  $[PdCl_2(HPz)(PPh_3)]$  dissolvido em 20 mL de uma mistura de  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  1:1 foi adicionado lentamente uma solução contendo 0,038 g (0,590 mmols) de azida de sódio em 2 mL de  $CH_3OH/H_2O$  1:1, conduzindo á formação de uma suspensão amarela. A agitação magnética foi mantida durante 2h, e o sólido obtido foi isolado a partir de uma filtração simples e lavado com álcool etílico gelado. A solução remanescente da filtração foi evaporada lentamente, resultando cristais amarelos adequados para a determinação cristalográfica. O composto é solúvel em diclorometano, clorofórmio e acetona.

***Síntese de  $[Pd_2(\mu-N_3)(\mu-Pz)(N_3)_2(PPh_3)_2]$  (3)***

Em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade contendo 0,100 g (0,118 mmols) de  $[Pd_2(\mu-N_3)(\mu-Pz)Cl_2(PPh_3)]$ (2) suspenso em 20 mL de uma mistura de  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  1:1 foi adicionado lentamente uma solução contendo 0,015 g (0,227 mmols) de azida de sódio em 2 mL de  $CH_3OH/H_2O$  1:1, conduzindo á formação de uma suspensão amarela. A agitação magnética foi mantida por 2h, e o sólido amarelo obtido foi isolado a partir de uma filtração simples e lavado com álcool etílico gelado. O composto é solúvel em diclorometano, clorofórmio e acetona.

***Síntese de  $[Pd(\mu-Pz)(N_3)(PPh_3)]_2$  (4)***

Em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade contendo 0,100 g (0,196 mmols) de  $[PdCl_2(HPz)(PPh_3)]$  dissolvido em 20 mL de clorofórmio foi adicionado lentamente uma solução contendo 0,025 g (0,378 mmols) de azida de sódio em 2,0 mL de uma mistura de  $CH_3OH/H_2O$  1:1, conduzindo á formação de uma solução de coloração alaranjado. A agitação magnética foi mantida durante 2h, e o composto alaranjado foi precipitado adicionando-se a solução mãe concentrada sobre pentano. O complexo foi isolado por uma filtração simples,

seguida por sucessivas lavagens com pentano e seco sob vácuo. O composto é solúvel em diclorometano, clorofórmio e acetona.

### 3.5 Ensaio Biológico

#### *3.5.1 Testes Microbiológicos para Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) frente á cepa padrão de Mycobacterium tuberculosis H37Rv.*

Sob a responsabilidade da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Clarice Queico Fujimura Leite e com a colaboração do doutorando Fernando R. Pavan, do Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Ciências Biológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara-UNESP, foram realizados ensaios microbiológicos para os complexos mononucleares {[PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>] e [PdCl<sub>2</sub>(HPz)(PPh<sub>3</sub>)](1)}, os binucleares {[Pd<sub>2</sub>(μ-N<sub>3</sub>)(μ-Pz)Cl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>](2)}, [Pd<sub>2</sub>(μ-N<sub>3</sub>)(μ-Pz)N<sub>3</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>](3) e [Pd(μ-Pz)(N<sub>3</sub>)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>](4)}, os ligantes {pirazol, trifenilfosfina} e para o sal NaN<sub>3</sub>.

#### *Preparação da solução reveladora*

Foi preparada uma mistura 1:1 v/v contendo Azul de alamar (Accumed Internacional) e solução de Tween 80 (Interlab) a 10%. Esta mistura foi preparada imediatamente antes da adição aos orifícios da microplaca<sup>57</sup>.

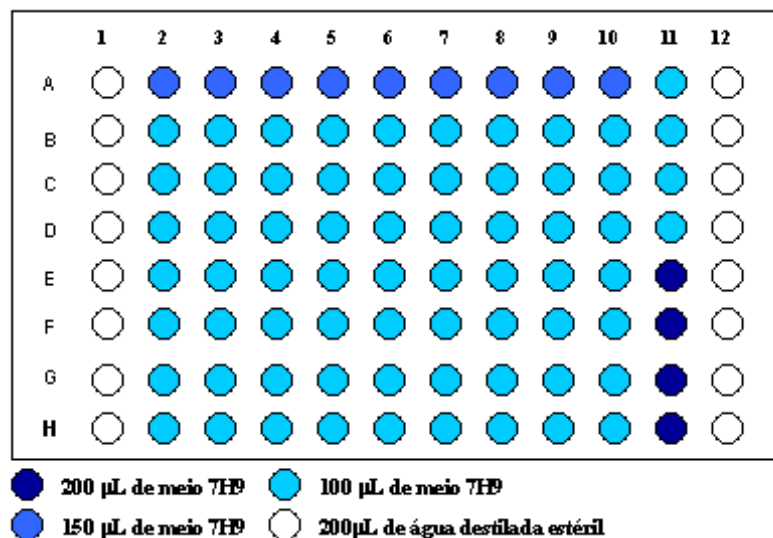
#### *Preparação da suspensão bacteriana*

Foi transferida uma alçada de bactérias, proveniente do meio de LJ, para um tubo de ensaio contendo esferas de vidro e 0,50 mL de água destilada estéril (120 °C em autoclave). Após agitação para a desagregação da massa celular, foi adicionado um volume 2,0 – 3,0 mL de água estéril. Após nova agitação, gotas desta suspensão foram transferidas para outro tubo contendo água, até turvação equivalente à escala McFarland n° 1. A partir desta suspensão foram feitas diluições sucessivas: para diluição igual a 10<sup>-1</sup>, um volume de 0,50 mL desta

suspensão foi transferido para um tubo contendo 4,50 mL de água estéril; para uma diluição igual a  $10^{-2}$ , foi transferido um volume de 0,50 mL da suspensão obtida anteriormente para outro tubo contendo 4,5 mL de água estéril e assim sucessivamente até obtenção das diferentes diluições da suspensão<sup>57</sup>.

**Determinação da CIM em microplaca utilizando Azul de Alamar como revelador**

A determinação da CIM frente às cepas padrões de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv foi realizada segundo técnica proposta por Franzblau<sup>58</sup>. Em uma microplaca estéril Becton Dickinson de 96 orifícios, distribuídos em oito fileiras horizontais e doze verticais, Figura 28, foram depositados 200 µL de água destilada estéril em todos os orifícios da periferia da microplaca, para evitar a evaporação durante a incubação na estufa. Cada orifício recebeu um volume total igual a 200 µL entre o meio 7H<sub>9</sub>, o complexo sólido e a suspensão bacteriana. Os orifícios restantes foram usados para os controles necessários: controle do meio (200 µL de meio 7H<sub>9</sub>, sem bactérias), controle positivo (100 µL de meio 7H<sub>9</sub> + 100 µL de suspensão bacteriana) e controle da droga (150 µL de meio 7H<sub>9</sub> + 50 µL da droga a ser testada). As placas foram, então, seladas com parafilme e incubadas a 37 °C, e após o 5º dia de incubação, foram adicionados 25 µL do indicador azul de Alamar em cada um dos orifícios que continha o controle positivo.



**Figura 28-** Placa de cultura de 96 cavidades utilizada nos ensaios microbiológicos.

No dia seguinte, após a constatação da reação positiva nesses orifícios, adicionou-se o corante Azul de Alamar nos demais orifícios e após 24 h fez-se a leitura em um espectrofotômetro (TECAN-Spectrafluor).

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Preparação dos compostos

A metodologia utilizada para a síntese do composto de partida  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  já havia sido estabelecida em trabalhos anteriores<sup>5,54,55,59</sup>.

A preparação dos compostos inéditos **1-4** contendo o ligante pirazol (HPz), trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) e o pseudohaletto ( $\text{N}_3^-$ ) processou-se de acordo com o esquema de síntese indicado pela Figura 29.

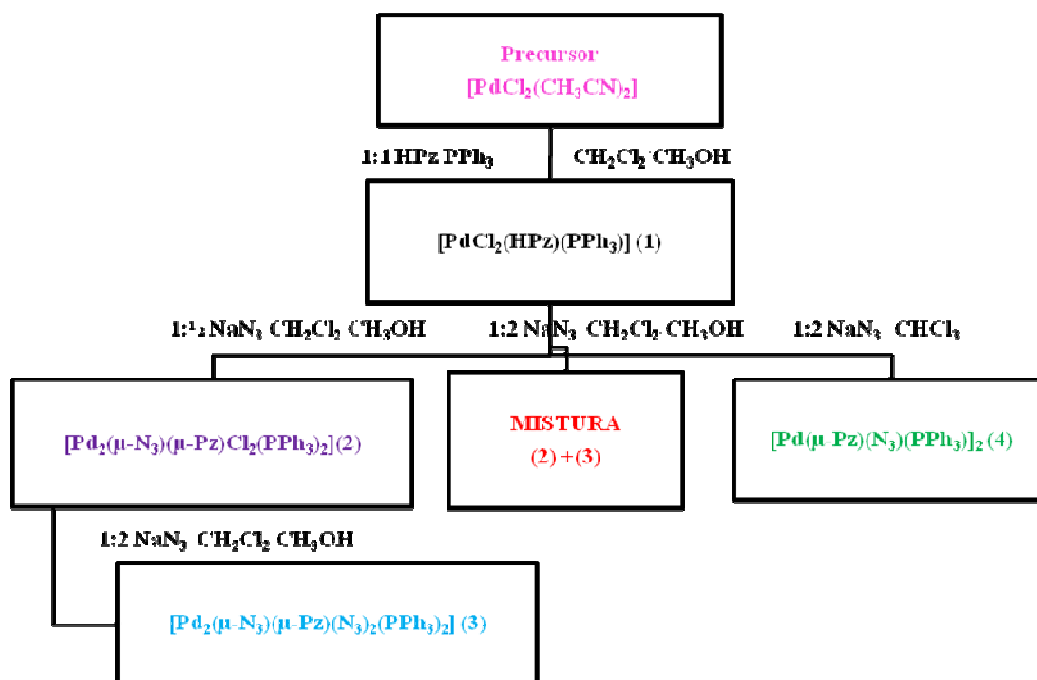


Figura 29- Esquema de síntese dos compostos 1-4.

O composto  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$  (**1**) é amarelo e estável ao ar. O mesmo foi obtido através da reação entre o precursor  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  com o pirazol (HPz) e trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) na razão de 1:1:1.

A obtenção dos compostos binucleares resultou de variações em alguns parâmetros reacionais. Observou-se que a reação do composto **1** com azida de sódio, em razões molares e meios reacionais distintos, proporcionou a formação de diferentes espécies binucleares.

O composto **2** foi obtido e isolado a partir da reação entre o composto **1** e azida de sódio na razão molar 1:1/2. A reação entre o composto **2** e azida de sódio, na proporção 1:2 conduziu à



formação do composto **3**. O composto **4** originou-se da reação entre o composto **1** e azida de sódio na razão de 1:2, mas em meio reacional diferente, clorofórmio.

Estão apresentados na Tabela 3 os compostos obtidos e informações como rendimento das reações, temperaturas de decomposição dos compostos e análise elementar.

**Tabela 3-** Rendimentos, temperaturas de decomposição e análise elementar dos complexos obtidos.

| COMPLEX | RENDIMENTO (%) | TEMP. DECOM. (°C) | ANÁLISE ELEMENTAR |                |                  |
|---------|----------------|-------------------|-------------------|----------------|------------------|
|         |                |                   | %C Obt. (cal.)    | %H Obt. (cal.) | %N Obt. (cal.)   |
| 1       | 99             | ≥ 190             | 49,80<br>(49,68)  | 3,77<br>(3,77) | 5,52<br>(5,52)   |
| 2       | 55             | ≥ 250             | 50,82<br>(51,06)  | 3,04<br>(3,64) | 7,22<br>(7,63)   |
| 3       | 60             | ≥ 150             | 49,98<br>(50,34)  | 3,39<br>(3,57) | 16,01<br>(16,56) |
| 2 + 3   | 60             | ≥ 141             | 51,06<br>(50,34)  | 3,30<br>(3,59) | 14,10<br>(13,32) |
| 4       | 80             | ≥ 173             | 52,96<br>(52,76)  | 3,84<br>(3,80) | 15,00<br>(14,66) |

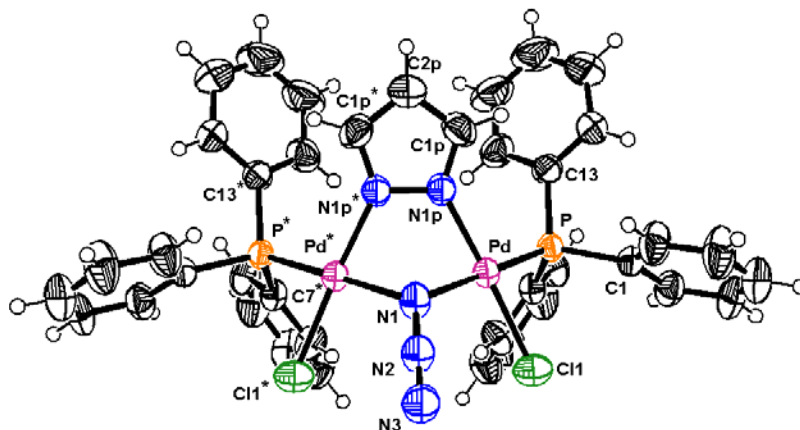
Os resultados obtidos das análises dos teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio estão consistentes com as fórmulas propostas para os compostos.

## 4.2 Caracterização dos compostos sintetizados

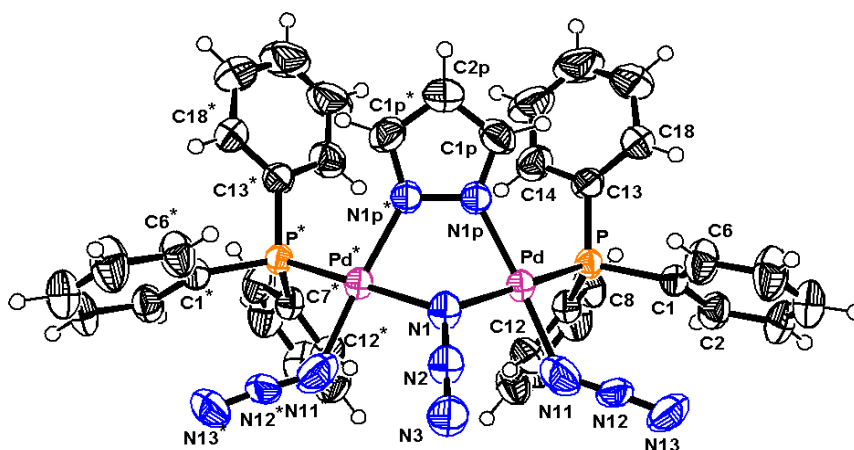
### 4.2.1 Determinação estrutural via difração de raios X de monocristal.

Objetivando a elucidação estrutural dos complexos binucleares sintetizados, neste trabalho, conseguiu-se monocristais dos compostos  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{X})_2(\text{PPh}_3)_2]$ , X= Cl (**2**) ou  $\text{N}_3$  (**3**), próprios para serem investigados por difração de raios X. Estes cristais foram obtidos durante a reação do composto  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$ (**1**) com 2,0 mols de azida de sódio; notou-se a precipitação de um sólido amarelo e a formação de uma solução levemente amarela, que foi evaporada lentamente obtendo-se co-cristais adequados para a investigação cristalográfica.

Observando-se o diagrama ORTEP do co-cristal verifica-se que os compostos  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (**2**) (36,3%)(Figura 30) e  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2]$  (**3**) (63,7%), (Figura 31), são espécies binucleares, estando os dois átomos de paládio unidos por um grupo pirazolato exobidentado e um grupo azida *end-on*, resultando em um anel de 5 membros,  $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Pd}]$ .



**Figura 30-** Representação ORTEP do composto  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (**2**).



**Figura 31-** Representação ORTEP do composto  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2]$ (**3**).

Os principais dados da coleta de intensidade e de refinamento das estruturas cristalinas e moleculares dos complexos binucleares **2** e **3** estão na Tabela 4.

**Tabela 4-** Principais dados da coleta de intensidade e de refinamento das estruturas cristalinas e molecular dos complexos binucleares 2 e 3.

|  |  |
|--|--|
| Fórmula Global média                                     | [Pd <sub>2</sub> C <sub>39</sub> H <sub>33</sub> Cl <sub>0,726</sub> N <sub>8,822</sub> ]. |
| Massa Molecular  | 3703.07  |
| Sistema Cristalino                                       | ortorrômbico   |
| Grupo espacial   | Pbnm   |
| a [Å]  | 11.297(2)  |
| b [Å]  | 16.8852(6)   |
| c [Å]  | 22.188(2)  |
| V [Å <sup>3</sup> ]                                      | 4232.3(7)  |
| Z (moléculas/ células unitárias)                         | 4  |
| D <sub>c</sub> [g/cm <sup>3</sup> ]                      | 1.453  |
| μ(MoKα) [mm]   | 1.009  |
| F (000)  | 1852   |
| Tamanho do cristal [mm]                                  | 0.10x0.20x0.25   |
| Temperatura [K]  | 293  |
| Radiação [Å] MoKα  | 0,71073  |
| hkl mínimo: máximo                                       | -2:15;-1:23; -3:31   |
| Tot., Unid. Data, r (int)                                | 6911, 6295, 0.014  |
| Número de reflexões observadas[I>2σ(I)]                  | 3432   |
| Nº reflexões coletadas, Nº reflexões únicas              | 6295, 260  |
| R, wR2, S  | 0.0431, 01133, 0.89  |
| Densidade eletrônica [e/ Å <sup>3</sup> ] mínima, máxima | -0.63, 0.56  |

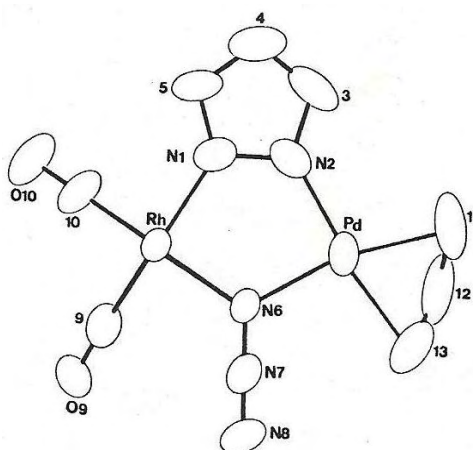
O co-cristal tem as dimensões de 0,10x0,20x0,25mm, e cristaliza no sistema ortorrômbico. Este sistema tem três eixos cristalográficos perpendiculares entre si, todos com comprimentos diferentes.

Os ângulos de ligação ao redor do átomo do paládio são compatíveis com uma geometria de coordenação quadrática-planar distorcida, esta distorção é devido às tensões causadas pela formação do anel de cinco membros. O metalociclo não apresenta uma estrutura planar devido o impedimento estérico proporcionado pelos ligantes PPh<sub>3</sub> volumosos. Os átomos de fósforo de cada molécula de PPh<sub>3</sub> encontram-se *trans*-relacionadas em relação ao átomo de nitrogênio N1 pertencente ao grupo azida *end-on*. Os sítios de coordenação remanescentes são ocupados por grupos cloro em **2** ou azida terminal em **3**.

Os ângulos internos dos metalociclos [Pd(μ-Pz)(μ-N<sub>3</sub>)Pd](Figura 33), Tabela 5, bem como o poliedro de coordenação dos átomos de paládio são essencialmente os mesmos para ambos os compostos. Comparando com o composto heterobimetálico [(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Pd(μ-Pz)(μ-N<sub>3</sub>)Rh(CO)<sub>2</sub>]<sup>60</sup>, Figura 32, notam-se diferenças significativas entre ambas as estruturas, conforme indicado pela Tabela 6.

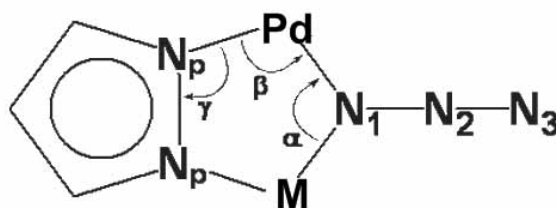
**Tabela 5-** Ângulos de ligação (°) para os compostos (2) e (3)

|        |                  |          |                     |                  |          |
|--------|------------------|----------|---------------------|------------------|----------|
| P Pd   | N1               | 174.2(9) | P Pd                | N1p              | 96.4(8)  |
| N1 Pd  | N11 <sup>a</sup> | 92.1(6)  | N1 Pd               | Cl <sup>a</sup>  | 91.7(3)  |
| P Pd   | N11 <sup>a</sup> | 88.3(6)  | P Pd                | Cl <sup>a</sup>  | 88.8(2)  |
| Cl Pd  | N1p              | 174.8(3) | N11* Pd             | N1p              | 175.4(6) |
| N1 Pd  | N1p              | 83.2(1)  | Pd N1               | Pd*              | 98.3(1)  |
| Pd P   | C1               | 112.3(1) | Pd P                | C7               | 111.4(1) |
| Pd P   | C13              | 115.7(1) | Pd N1p              | C1p              | 134.7(3) |
| Pd N1  | N2               | 120.3(2) | Pd N11 <sup>a</sup> | N12 <sup>a</sup> | 131,0(1) |
| Pd N1p | N1p*             | 117.1(2) |                     |                  |          |
| N1 N2  | N3               | 177.1(2) | N11 N12             | N13              | 176,0(1) |
| C1 P   | C7               | 107.8(2) | C1 P                | C13              | 105.5(2) |
| C7 P   | C13              | 103.6(2) |                     |                  |          |
| P C1   | C2               | 123.5(3) | P C1                | C6               | 118.0(3) |
| P C7   | C8               | 119.1(3) | P C7                | C12              | 122.2(3) |
| P C13  | C14              | 118.9(3) | P C13               | C18              | 122.4(3) |
| N1 C1p | C2p              | 109.8(4) | N1p* N1p            | C1p              | 107.4(3) |
| C1 C2p | C1p*             | 105.5(5) |                     |                  |          |
| C2 C1  | C6               | 118.5(3) | C1 C2               | C3               | 119.8(4) |


**Figura 32-** Diagrama ORTEP do composto  $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\mu\text{-N}_3)\text{Rh}(\text{CO})_2]^{60}$ .

**Tabela 6-** Comparação entre as distâncias (Å) e os ângulos (°) de ligação dos metalociclos  $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\mu\text{-N}_3)\text{M}]$ , M= Pd ou Rh.

| Composto     | $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\mu\text{-N}_3)\text{Pd}]$ | $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\mu\text{-N}_3)\text{Rh}]$ |
|--------------|---|---|
| Pd-Np        | 2,017(3)  | 2,036(14)   |
| N1-N2        | 1,205(6)  | 1,231(16)   |
| N2-N3        | 1,144(7)  | 1,127(20)   |
| Pd-N1-N2     | 120,3(2)  | 118,7(9)  |
| Pd-N1-M (α)  | 98,3(1)   | 118,2(5)  |
| N1-Pd-Np (β) | 83,2(1)   | 87,2(4)   |
| Pd-Np-Np (γ) | 117,1(2)  | 123,4(9)  |
| N1-N2-N3     | 177,3(6)  | 179,7(15)   |



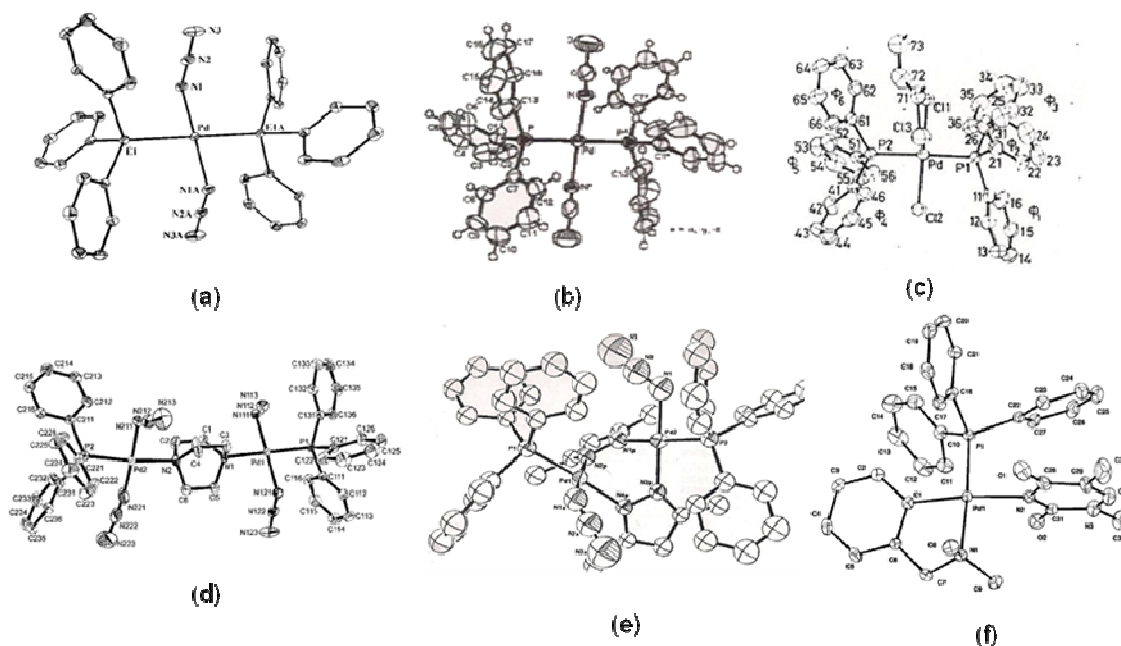
**Figura 33-** Esquema representativo do metalociclo  $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\mu\text{-N}_3)\text{M}]$ ,  $\text{M} = \text{Pd}$  ou  $\text{Rh}$ .

As distâncias (Å) interatômicas são dadas na Tabela 7, e a distância de ligação Pd-P de 2,244(1) Å, observada para os complexos binucleares **2** e **3**, é menor que os valores encontrados para os complexos mononucleares  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2][\frac{1}{2}\text{p-C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2]$  (2,345(1)Å)<sup>61</sup>, *trans*- $[\text{Pd}(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2]$  (2,347(1) Å)<sup>62</sup>, *trans*- $[\text{Pd}(\text{NCO})_2(\text{PPh}_3)_2]$  (2,338(1)Å)<sup>63</sup>, mas próximas àquelas de outros complexos binucleares  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (2,234(1) e 2,248(1)Å)<sup>64</sup> e  $[\text{Pd}(\text{N}_3)(\mu\text{-dmPz})(\text{PPh}_3)_2]$  (2,262(2) e 2,298(2)Å)<sup>65</sup>. Em relação ao complexo mononuclear com um ligante quelante,  $[\text{Pd}(\text{dma})(1\text{-Methy})(\text{PPh}_3)]3\text{CHCl}_3$  (2,238(18) Å)<sup>66</sup>, encontra-se um valor próximo ao dos complexos desta dissertação. Os diagramas ORTEP dos complexos estão apresentados na Figura 34.

**Tabela 7.** Distâncias de ligação (Å) para os complexos **2** e **3**.

|                  |                  |           |                  |                  |          |
|------------------|------------------|-----------|------------------|------------------|----------|
| Pd               | P                | 2.224(1)  | Pd               | N1p              | 2.017(3) |
| Pd               | C11 <sup>a</sup> | 2.285(9)  | Pd               | N11 <sup>a</sup> | 2.010(2) |
| N1               | N2               | 1.205(6)  | N2               | N3               | 1.144(7) |
| N11 <sup>a</sup> | N12 <sup>a</sup> | 1.130(2)  | N12 <sup>a</sup> | N13 <sup>a</sup> | 1.130(1) |
| P                | C1               | 1.807(3)  | P                | C7               | 1.816(4) |
| P                | C13              | 1.817(4)  | N1p              | C1p              | 1.335(5) |
| N1p              | N1p*             | 1.380(4)  | C1p              | C2p*             | 1.369(6) |
| C1               | C2               | 1.386(5)  | C1               | C6               | 1.390(6) |
| C2               | C3               | 1.390(6)  | C3               | C4               | 1.354(9) |
| C4               | C5               | 1.361(8)  | C5               | C6               | 1.389(7) |
| C7               | C8               | 1.407(6)  | C7               | C12              | 1.358(6) |
| C8               | C9               | 1.372(7)  | C9               | C10              | 1.383(7) |
| C10              | C11              | 1.373(7)  | C11              | C12              | 1.378(6) |
| C13              | C14              | 1.380(6)  | C13              | C18              | 1.370(6) |
| C14              | C15              | 1.376(7)  | C15              | C16              | 1.335(9) |
| C16              | C17              | 1.351(10) | C17              | C18              | 1.392(9) |

<sup>a</sup> átomos desordenados \*= x, y, ½ -z



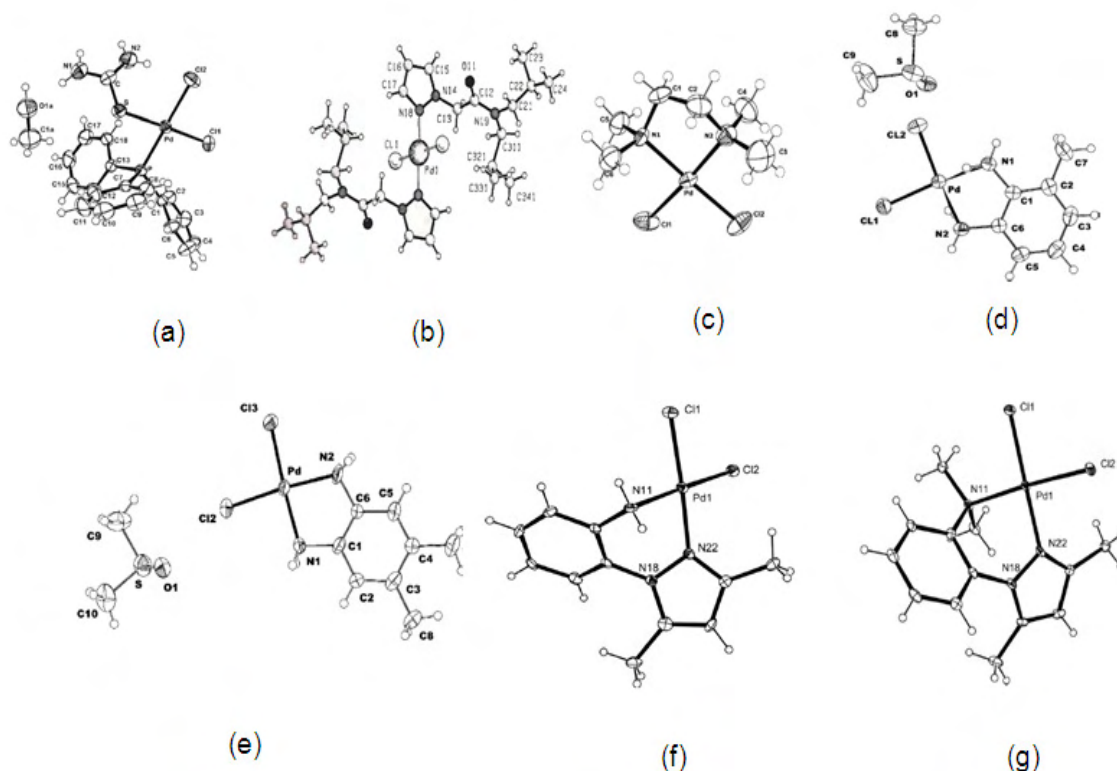
**Figura 34-** Representação ORTEP das estruturas dos complexos (a)  $trans$ -[Pd(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>62</sup>, (b)  $trans$ -[Pd(NCO)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>63</sup>, (c) [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>][ $\frac{1}{2}$  p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>61</sup>, (d) [Pd<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>4</sub>( $\mu$ -ted)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>64</sup>, (e) [Pd(N<sub>3</sub>)( $\mu$ -dmPz)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>65</sup>, e (f) [Pd(dma)(1-Methy)(PPh<sub>3</sub>)].3CHCl<sub>3</sub><sup>66</sup>.

A distância de ligação Pd-Cl de 2,285Å encontrada para o complexo binuclear **2** é menor que os valores encontrados para os complexos mononucleares  $trans$ -[PdCl<sub>2</sub>(fmPz)<sub>2</sub>](2,304Å)<sup>67</sup>  $cis$ -[PdCl<sub>2</sub>(tu)(PPh<sub>3</sub>)].CH<sub>3</sub>OH (2,319 e 2,380 Å)<sup>68</sup> e [PdCl<sub>2</sub>(CMPz)<sub>2</sub>](2,308 Å)<sup>69</sup>; sendo próxima aos valores de complexos binucleares, [Pd<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>( $\mu$ -Cl)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (2,275 Å)<sup>70</sup>, [Pd<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>( $\mu$ -Cl)<sub>2</sub>(PBU<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (2,270 Å)<sup>70</sup> e [Pd<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>( $\mu$ -Cl)<sub>2</sub>(PthEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (2,282 Å)<sup>70</sup>. Para complexos mononucleares com ligantes quelantes, essa distância é variável, como observa-se na Tabela 8, e alguns diagramas ORTEP dos complexos estão apresentados na Figura 35.

**Tabela 8-** Exemplos de complexos mononucleares com ligantes quelantes e suas distâncias Pd-Cl.

| Compostos                                    | Comprimentos (Å) |             | Ref. |
|--|------------------|-------------|------|
|  | Pd(1)-Cl(1)      | Pd(1)-Cl(2) |      |
| $cis$ -[PdCl <sub>2</sub> (L <sup>2</sup> )] | 2,277            | 2,2836      | 71   |
| $cis$ -[PdCl <sub>2</sub> (2,3dat)].DMSO     | 2,304            | 2,305       | 72   |
| $cis$ -[PdCl <sub>2</sub> (4,5dax)]. DMSO    | 2,313            | 2,316       | 72   |
| [PdLCl <sub>2</sub> ]                        | 2,291            | 2,289       | 73   |
| [PdL' <sup>1</sup> Cl <sub>2</sub> ]         | 2,286            | 2,286       | 73   |
| [PdCl <sub>2</sub> (tmen)]                   | 2,303            | 2,300       | 68   |

(2,3dat)=2,3diamintolueno, (4,5dax)=diaminoxileno, L=2(3,5 dimetilpirazol)fenilamina, L<sup>1</sup>=2(3,5 dimetilpirazol)dimetilfenilamina, (tmen)=tetrametiletenodiamina.



**Figura 35-** Representação ORTEP de alguns complexos mononucleares: (a) *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(tu)(PPh<sub>3</sub>)].CH<sub>3</sub>OH<sup>68</sup>, (b) [PdCl<sub>2</sub>(CMPz)<sub>2</sub>]<sup>69</sup>, e com ligantes quelantes: (c) [PdCl<sub>2</sub>(tmen)]<sup>68</sup>, (d) *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(2,3dat)].DMSO<sup>72</sup>, (e) *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,5dax)].DMSO<sup>72</sup>, (f) [PdLCl<sub>2</sub>]<sup>73</sup> e (g) [PdL'Cl<sub>2</sub>]<sup>73</sup>.

Os grupos azida terminais no complexo [Pd<sub>2</sub>(μ-N<sub>3</sub>)(μ-Pz)(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (**3**) apresentam parâmetros estruturais comparáveis a outros compostos contendo o mesmo pseudo-haleto, conforme é mostrado na Tabela 9.

**Tabela 9-** Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) de alguns azido-complexos de paládio (II).

| Compostos  | Pd-N1    | N1-N2    | N2-N3    | Pd-N1-N2 | N1-N2-N3 | Ref. |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|------|
| [Pd <sub>2</sub> (μ-N <sub>3</sub> )(μ-Pz)(N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]      | 2,010(2) | 1,130(2) | 1,130(1) | 131,0(1) | 176,0(1) | ---  |
| [Pd(N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (2-Clpy) <sub>2</sub> ]  | 2,029(4) | 1,195(6) | 1,153(6) | 119,7(3) | 175,0(3) | 74   |
| [Pd(N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (quinolina) <sub>2</sub> ]   | 2,038(5) | 1,177(6) | 1,152(5) | 120,2(3) | 176,6(6) | 74   |
| [Pd(N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]   | 2,022(3) | 1,190(5) | 1,151(5) | 122,5(3) | 174,9(4) | 62   |
| [Pd(N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (AsPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]  | 2,028(2) | 1,202(3) | 1,145(3) | 119,8(2) | 175,0(3) | 62   |
| [Pd(N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (py) <sub>2</sub> ]  | 2,037(2) | 1,203(2) | 1,150(3) | 125,5(2) | 175,2(2) | 75   |
| [Pd(N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (fmPz) <sub>2</sub> ]  | 2,031(4) | 1,191(5) | 1,161(6) | 120,4(3) | 175,5(5) | 67   |
| [AsPh <sub>4</sub> ] <sub>2</sub> [Pd <sub>2</sub> (N <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ] <sup>*</sup> | 2,071(5) | 0,991(8) | 1,259(9) | 122,2(5) | 177,3(9) | 76   |
| [Pd(N <sub>3</sub> )(C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> )(PMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]                           | 2,114(3) | 1,176(4) | 1,152(4) | 132,4(2) | 176,3(4) | 77   |

\*Distância e ângulos referentes às azidas terminais.

#### 4.2.2. Espectroscopia Vibracional no IV

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho é de grande importância para auxiliar na elucidação de estruturas de diversas classes de compostos de coordenação, por identificar determinados grupos funcionais na molécula e o modo de coordenação dos ligantes, além de também poder, em muitos casos, inferir sobre a presença de ligações hidrogênio. Os principais modos vibracionais dos ligantes pirazol(HPz), trifenilfosfina(PPh<sub>3</sub>) e do pseudohaleta azida(N<sub>3</sub>) serão brevemente discutidos a seguir, juntamente com o espectro no IV do [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>].

#### [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]

O espectro vibracional na região do infravermelho do precursor [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>], Figura 36, mostra as bandas características do complexo formado<sup>79</sup> e as frequências vibracionais atribuídas estão na Tabela 10.

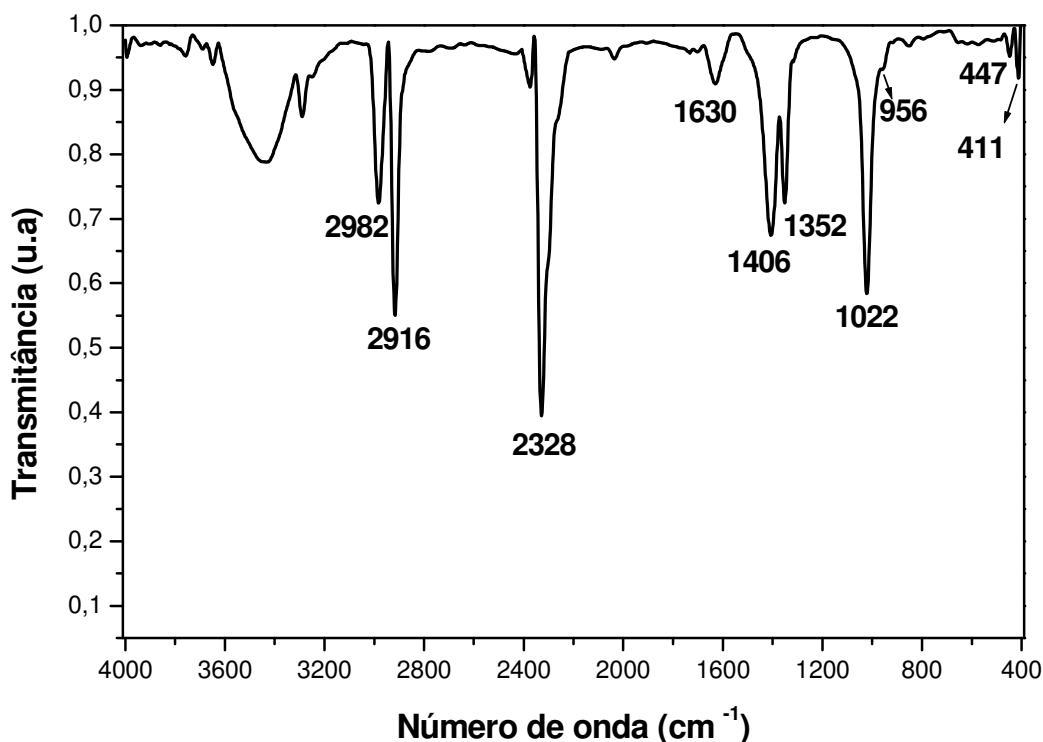
A formação do complexo é observada pela variação na frequências do  $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ , na acetonitrila livre ocorre em 2266 cm<sup>-1</sup> e no complexo obtido em 2328 cm<sup>-1</sup>. Em relação ao modo  $\nu(\text{C}-\text{C})$ , no ligante livre ocorre em 920 cm<sup>-1</sup>, e em 956 cm<sup>-1</sup> no complexo, ou seja há um aumento de 36 cm<sup>-1</sup>.

**Tabela 10-** Atribuições das principais frequências (cm<sup>-1</sup>), vibracionais presentes no espectro IV do [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>].

| Composto   | Atribuição                                |
|------------|---|
| *3620-3300 | $\nu_s(\text{O}-\text{H})$                |
| 2982m      | $\nu_{as}(\text{CH}_3)$                   |
| 2916F      | $\nu_s(\text{CH}_3)$                      |
| 2328F      | $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$             |
| 1630f      | $\delta(\text{H}-\text{O}-\text{H})$      |
| 1406m      | $\delta_{as}(\text{CH}_3)$                |
| 1352m      | $\delta_s(\text{CH}_3)$                   |
| 1022F      | $\rho_r(\text{CH}_3)$                     |
| 956om      | $\nu(\text{C}-\text{C})$                  |
| 447f       | $\delta(\text{C}-\text{C}\equiv\text{N})$ |
| 411f       | $\delta(\text{C}-\text{C}\equiv\text{N})$ |

\*Água adsorvida pelo KBr. Intensidades: F= forte; m=média; f=fraca; om= ombro.





**Figura 36-** Espectro vibracional na região do infravermelho do precursor  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ .

### *Pirazol*

A coordenação do pirazol fica evidenciada principalmente pela presença das bandas atribuídas aos modos  $\nu\text{NH}$ , respiração do anel ( $\Phi$ ) e  $\gamma\text{CH}$ , as quais fornecem informações relevantes a respeito de sua coordenação<sup>80-84</sup>.

Em relação ao ligante livre, o modo  $\nu(\text{NH})$  caracteriza-se por uma banda larga e intensa na região de  $3400\text{-}2700\text{cm}^{-1}$ , devido a existência de ligações de hidrogênio intermoleculares. Quando o pirazol coordena-se de modo monodentado a banda larga e intensa na região  $3400\text{-}2700\text{cm}^{-1}$  desaparece pelo envolvimento do par de elétrons do nitrogênio piridínico, na coordenação ao metal, originando, então, uma banda mais finas.

Em relação à respiração do anel ( $\Phi$ ), o deslocamento da posição da banda em relação ao ligante livre ( $1557\text{ cm}^{-1}$ ) auxilia no diagnóstico dos modos de coordenação, sendo que na coordenação monodentada há deslocamento para frequências mais baixas e na coordenação exobidentada o deslocamento é ainda mais acentuado<sup>85-86</sup>.

### *Trifenilfosfina*

Sabe-se que halobenzenos apresentam 30 modos vibracionais, dos quais 24 envolvem somente átomos de hidrogênio e carbono. O mesmo se aplica às moléculas polifenílicas do tipo  $E(\text{Ph}_3)_n$ , levando em consideração que os movimentos vibracionais destas espécies são resultantes das contribuições individuais das 24 vibrações de cada sistema  $\text{EPh}_3$ . Assim espectros no IV da trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ), é bem conhecido e detalhadamente atribuído quanto aos seus modos vibracionais; estando alguns destes inseridos<sup>87</sup> na Tabela 11.

**Tabela 11-** Dados obtidos por espectroscopia no IV da trifenilfosfina e suas respectivas atribuições.

| <b>Bandas/cm<sup>-1</sup></b> | <b>Atribuição</b> |
|-------------------------------|-------------------|
| 3057                          | vCH               |
| 1959-1813f                    | harm              |
| 1473F, 1429F, 1308f           | vanel             |
| 1178f                         | $\beta$ CH        |
| 1088F                         | q                 |
| 995m                          | vanel             |
| 744F                          | $\gamma$ CH       |
| 692F                          | $\gamma$ vanel    |
| 496F                          | y                 |
| 427F                          | t                 |

Intensidades: F= forte; m=média; f=fraca; mf= muito fraca.

Os modos q e t são vibrações que, além de envolverem movimentos dos átomos de carbono e hidrogênio, contem contribuições significativas de estiramento da ligação P-fenil enquanto que o modo y apresenta contribuições da deformação da ligação P-fenil.

### *Pseudohaletos: azida*

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho é uma técnica bastante interessante na investigação de pseudo-haletos complexos, pois mostra a presença de bandas características dos mesmos permitindo, assim, a identificação de seus modos de coordenação.

As bandas de absorção no infravermelho atribuídas aos modos vibracionais de estiramento assimétrico ( $\nu_{as}$ ) dos pseudohaletos situam-se entre 2200-2000  $\text{cm}^{-1}$ , uma região bastante limpa, em que na maioria dos casos, não aparecem bandas de outros ligantes. Considera-se que a presença de uma única banda na região 2200-2000  $\text{cm}^{-1}$  caracteriza apenas

um modo de coordenação. Entretanto quando no espectro há mais de uma banda ocorre a coordenação em ponte e terminal do pseudohaleta, indicando a formação de espécies diméricas e/ ou poliméricas.

O íon azida apresenta três modos vibracionais ativos no infravermelho o estiramento antisimétrico  $\nu_{as}(N_3)$ , o estiramento simétrico  $\nu_s(N_3)$ , e a deformação angular  $\delta(N_3)$ .

Os espectros de absorção no IV de azidos-complexos apresentam 5 bandas características, as anteriores citadas mais as vibrações de estiramento metal-nitrogênio  $\nu_{as}(M-N)$  e deformação metal-nitrogênio  $\delta(M-N-N)$ . O grupo azida pode se coordenar ao metal de modo terminal, ou em ponte a dois centros metálicos unidos pelo mesmo átomo de nitrogênio, modo de coordenação *end-on*, ou por átomos de nitrogênio diferentes, modo de coordenação *end-to-end*. A Tabela 12 apresenta os modos vibracionais, em  $cm^{-1}$ , observados no espectro vibracionais na região do infravermelho de azido complexos.

**Tabela 12-** Principais modos vibracionais, em  $cm^{-1}$ , observados no espectro vibracional na região do infravermelho de azido complexos.

| Coordenação              | $\nu_{as}N_3$ | $\nu_sN_3$ | $\delta(N-N-N)$ |
|--------------------------|---------------|------------|-----------------|
| NNN <sup>-</sup> (livre) | 2041          | 1344       | 645             |
| M-NNN                    | 2050-2010     | 1304-1285  | 590-570         |
| M-NNN-M                  | 2100-2080     | 1290-1200  | 570-550         |
| M-(N <sub>3</sub> )-M    | 2080-2050     | 1290-1200  | 570-550         |

Na Tabela 13 são dados alguns exemplos de azido-complexos com paládio e suas bandas observadas nos espectros no infravermelho.

**Tabela 13-** Frequências vibracionais ( $cm^{-1}$ ) do grupo azida em complexos de Pd (II)

| Composto  | $\nu_{as}N_3$ | $\nu_sN_3$ | $\delta(N_3)$ | $\nu Pd-N_3$ | Coordenação      | Ref |
|---|---------------|------------|---------------|--------------|------------------|-----|
| KN <sub>3</sub>   | 2041          | 1344       | 625           | --           | --               | 88  |
| [Pd(N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]                          | 2045          | 1283       | 574           | 411          | terminal         | 89  |
| [Pd( $\mu$ -N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>                                      | 2067          | 1205       | 559           | 438          | ponte            | 75  |
| [Pd( $\mu$ -N <sub>3</sub> )( $\pi$ -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ]           | 2055          | 1289       | --            | --           | ponte            | 90  |
| [Pd( $\mu$ -N <sub>3</sub> )( $\mu$ -Pz) <sub>5</sub> ] <sub>n</sub>                          | 2089          | 1248       | --            | --           | ponte            | 91  |
| [Pd( $\mu$ -N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (N <sub>3</sub> )(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] | 2075,2027     | 1283, 1269 | 572,563       | 393          | terminal e ponte | 92  |

#### 4.2.2.1 Interpretação dos espectros IV

Os espectros no IV dos compostos **1-4** (Figura 37-41) permitiram evidenciar a coordenação da trifenilfosfina, do ligante pirazólico e da azida pela presença de seus modos vibracionais característicos. Cabe ressaltar que a presença de água nos espectros vibracionais na região do infravermelho deve-se ao fato de as amostras serem preparadas em pastilha de KBr.

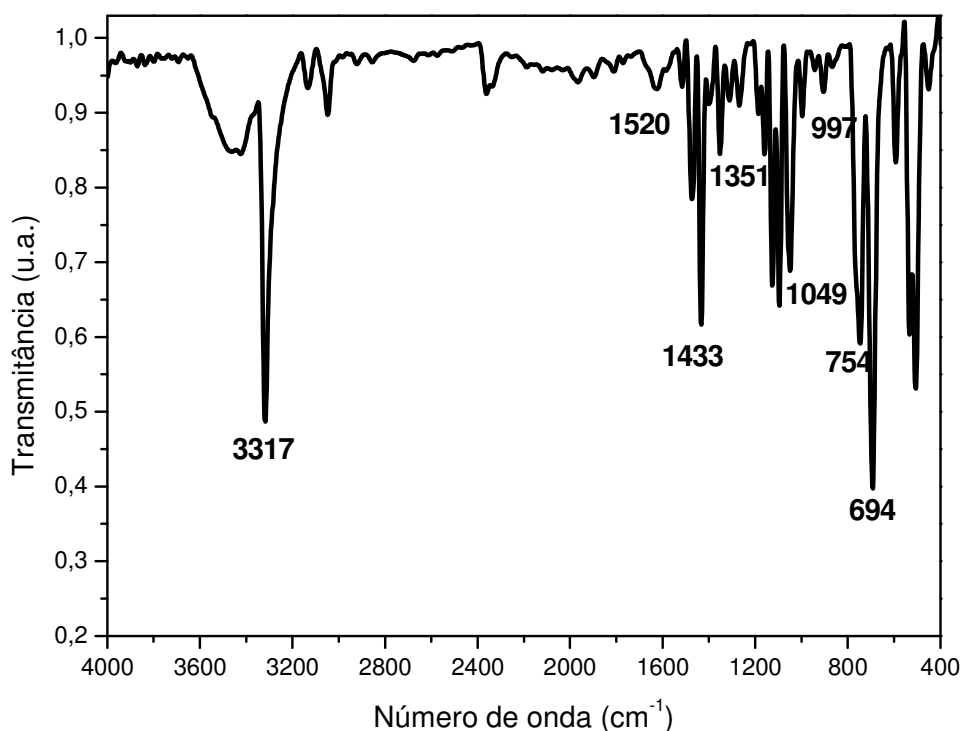
#### *[PdCl<sub>2</sub>(HPz)(PPh<sub>3</sub>)](1)*

O espectro do composto mononuclear [PdCl<sub>2</sub>(HPz)(PPh<sub>3</sub>)](1) Figura 37, mostra a ausência da coordenação da acetonitrila e a presença da coordenação do pirazol com o aparecimento de suas bandas típicas na região de 1387-1351 cm<sup>-1</sup> (v<sub>anel</sub>+β<sub>anel</sub>) e em 1059-1049 cm<sup>-1</sup>(βCH). A coordenação neutra monodentada do pirazol no composto **1** é sugerida pela presença de uma banda intensa em 3317 cm<sup>-1</sup> (modo νNH) e por uma banda fraca em 1520 cm<sup>-1</sup>, atribuída ao modo respiração do anel. A Tabela 14 apresenta as principais frequências vibracionais do composto formado.

**Tabela 14-** Atribuições das principais frequências vibracionais(cm<sup>-1</sup>) presentes no espectro IV do [PdCl<sub>2</sub>(HPz)(PPh<sub>3</sub>)](1).

| Bandas       | Atribuição                                  | Bandas         | Atribuição                            |
|--------------|---|----------------|---------------------------------------|
| 3317F        | νNH   | 1159om         | βCH(PPh <sub>3</sub> )                |
| 3135mf       | νCH(HPz)                                    | 1126mf, 1095mf | q(PPh <sub>3</sub> )                  |
| 3049mf       | νCH(PPh <sub>3</sub> )                      | 1049m          | βCH(HPz)                              |
| 1520f        | (Φ) <sub>Respiração do anel(HPz)</sub>      | 997f           | ν <sub>anel</sub> (PPh <sub>3</sub> ) |
| 1473m, 1433m | ν <sub>anel</sub> (PPh <sub>3</sub> )       | 754F           | γCH(PPh <sub>3</sub> )                |
| 1351m        | ν <sub>anel</sub> + β <sub>anel</sub> (HPz) | 694F           | γ <sub>anel</sub> (PPh <sub>3</sub> ) |
| 1311f        | ν <sub>anel</sub> (PPh <sub>3</sub> )       | 534F, 505F     | γ (PPh <sub>3</sub> )                 |
| 1269f        | βCH + ν <sub>anel</sub> (HPz)               | 449f           | t(PPh <sub>3</sub> )                  |

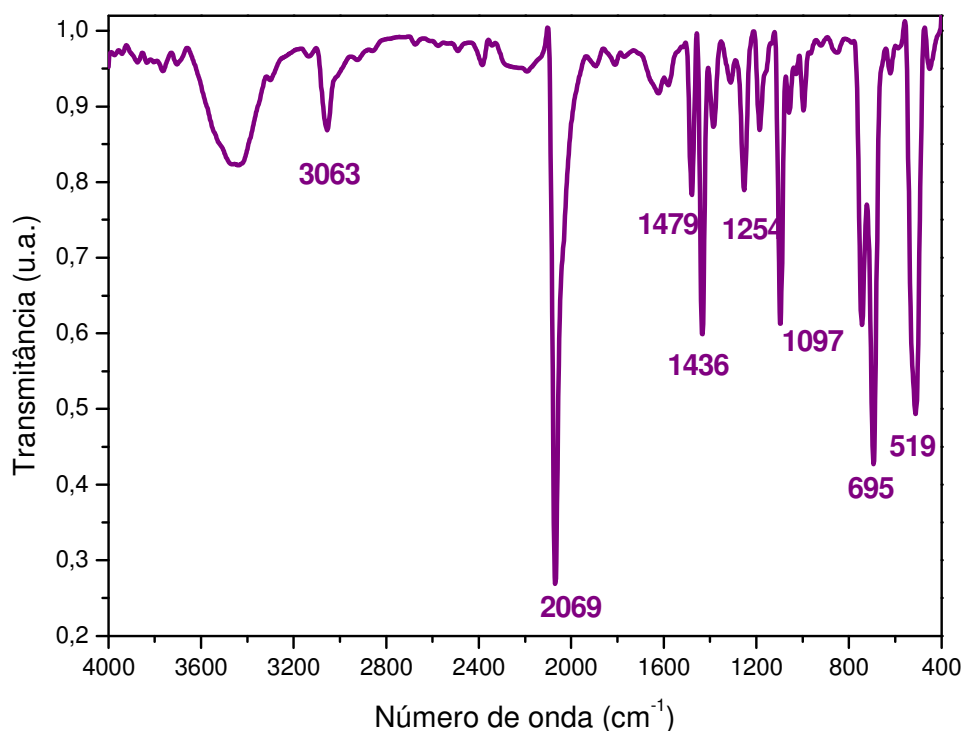
Intensidades: F= forte; m=média; f=fraca; mf= muito fraca, om= ombro.



**Figura 37-** Espectro vibracional na região de 4000-400 $\text{cm}^{-1}$  do composto  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)](1)$ , em pastilha de KBr.

### $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2](2)$

O espectro do composto binuclear  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2](2)$  apresentado na Figura 38, mostra a presença de coordenação do pirazol, trifenilfosfina e pseudohaleta azida, conforme as atribuições inseridas na Tabela 15. A coordenação do pirazol fica evidenciada pela presença de bandas atribuídas às frequências vibracionais ( $\nu_{\text{anel}} + \beta_{\text{anel}}$ ), ( $\beta_{\text{CH}} + \nu_{\text{anel}}$ ) e ( $\beta_{\text{CH}}$ ) e a ausência da  $\nu_{\text{NH}}$  (pirazolato monodentado) indica coordenação exobidentada. A presença de uma banda  $\nu_{\text{as}}(\text{NNN})$  muito intensa em 2069  $\text{cm}^{-1}$  sugere a coordenação da azida no modo *end-on*.



**Figura 38-** Espectro vibracional na região de 4000-400 $\text{cm}^{-1}$  do composto  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2](2)$ , em pastilha de KBr.

**Tabela 15-** Atribuições das principais frequências vibracionais( $\text{cm}^{-1}$ ) presentes no espectro IV do  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2](2)$ .

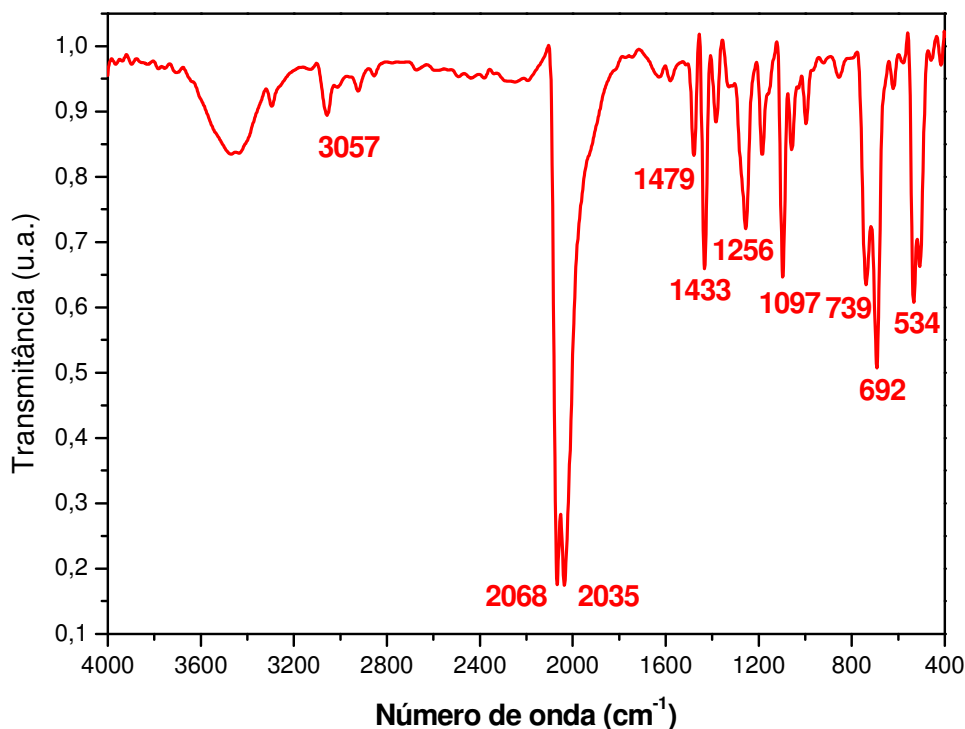
| Bandas       | Atribuição  | Bandas | Atribuição                           |
|--------------|---|--------|--------------------------------------|
| 3063f        | $\nu\text{CH}(\text{PPh}_3)$                          | 1059f  | $\beta\text{CH}(\text{HPz})$         |
| 2069F        | $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$                         | 997f   | $\nu_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$    |
| 1479m, 1436m | $\nu_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$                     | 742F   | $\gamma\text{CH}(\text{PPh}_3)$      |
| 1387f        | $\nu_{\text{anel}} + \beta_{\text{anel}}(\text{HPz})$ | 695F   | $\gamma_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$ |
| 1254m        | $\beta\text{CH} + \nu_{\text{anel}}(\text{HPz})$      | 519F   | $\gamma(\text{PPh}_3)$               |
| 1186mf       | $\beta\text{CH}(\text{PPh}_3)$                        | 450f   | $t(\text{PPh}_3)$                    |
| 1097m        | $q(\text{PPh}_3)$                                     |        |                                      |

Intensidades: F= forte; m=média; f=fraca; mf= muito fraca.

### **Mistura dos compostos (2) e (3)**

A Figura 39 ilustra o espectro IV da mistura dos complexos binucleares  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2](2)$  e  $\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2(3)$ . A coordenação dos ligantes pirazol e trifetilfosfina fica evidenciada pelos dados da Tabela 16. Foram observadas, também, duas

bandas atribuídas ao estiramentos assimétrico  $\nu_{as}(\text{NNN})$ , da azida uma em  $2068\text{ cm}^{-1}$  associada à azida *end-on* e outra em  $2035\text{ cm}^{-1}$  atribuída à azida terminal, conforme os dados obtidos pela difração de raios X .



**Figura 39-** Espectro vibracional na região de  $4000\text{-}400\text{cm}^{-1}$  dos compostos  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2](2) + \text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2(3)$ , em pastilha de KBr.

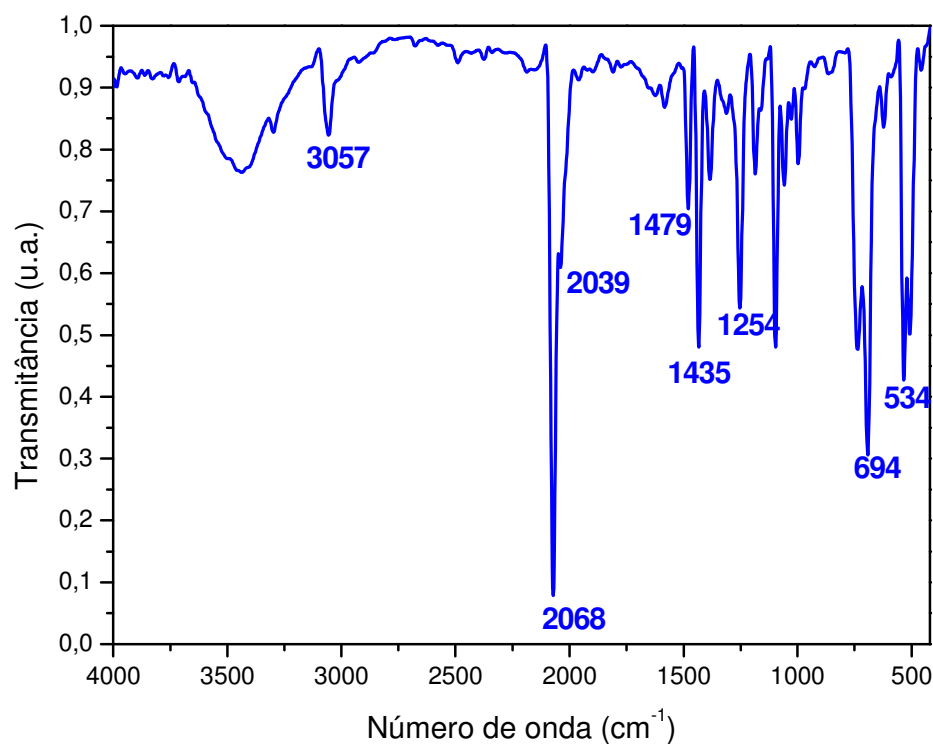
**Tabela 16-** Atribuições das principais frequências vibracionais( $\text{cm}^{-1}$ ) presentes no espectro IV da mistura dos compostos  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2](2)$  e  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2](3)$

| Bandas        | Atribuição                                | Bandas     | Atribuição                      |
|---------------|---|------------|---------------------------------|
| 3057f         | $\nu\text{CH}(\text{PPh}_3)$              | 1097m      | $\nu(\text{PPh}_3)$             |
| 2068F, 2035F  | $\nu_{as}(\text{N}_3)$                    | 1059m      | $\beta\text{CH}(\text{HPz})$    |
| 1479mf, 1433m | $\nu_{anel}(\text{PPh}_3)$                | 997mf      | $\nu_{anel}(\text{PPh}_3)$      |
| 1385f         | $\nu_{anel} + \beta_{anel}(\text{HPz})$   | 739m       | $\gamma\text{CH}(\text{PPh}_3)$ |
| 1313f         | $\nu_{anel}(\text{PPh}_3)$                | 692F       | $\gamma_{anel}(\text{PPh}_3)$   |
| 1256mf        | $\beta\text{CH} + \nu_{anel}(\text{HPz})$ | 534F, 505F | $\delta(\text{PPh}_3)$          |
| 1186mf        | $\beta\text{CH}(\text{PPh}_3)$            | 451f       | $\tau(\text{PPh}_3)$            |

Intensidades: F= forte; m=média; f=fraca; mf= muito fraca.

**$[Pd_2(\mu-N_3)(\mu-Pz)(N_3)_2(PPh_3)_2](3)$** 

O composto binuclear  $[Pd_2(\mu-N_3)(\mu-Pz)(N_3)_2(PPh_3)_2](3)$  foi obtido reagindo o complexo  $[Pd_2(\mu-N_3)(\mu-Pz)Cl_2(PPh_3)_2](2)$  com  $NaN_3$  e revela, em seu espectro no IV, a presença de duas bandas associadas ao modo vibracional  $\nu_{as}(NNN)$ , uma em  $2068\text{ cm}^{-1}$  (azida *end-on*) e outra em  $2039\text{ cm}^{-1}$  (azida terminal), como ilustrado pela Figura 40. A coordenação do pirazol exobidentado e da trifenilfosfina é verificada pela presença de várias bandas características destes ligantes, conforme ilustrado na Tabela 17.



**Figura 40-** Espectro vibracional na região de  $4000\text{-}400\text{cm}^{-1}$  do composto  $[Pd_2(\mu-N_3)(\mu-Pz)(N_3)_2(PPh_3)_2](3)$ , em pastilha de KBr.



**Tabela 17-** Atribuições das principais frequências vibracionais( $\text{cm}^{-1}$ ) presentes no espectro IV do composto  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2](3)$

| <b>Bandas</b> | <b>Atribuição</b>                                     | <b>Bandas</b> | <b>Atribuição</b>                    |
|---------------|---|---------------|--------------------------------------|
| 3057f         | $\nu\text{CH}(\text{PPh}_3)$                          | 1097m         | $\rho(\text{PPh}_3)$                 |
| 2068F, 2039F  | $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$                         | 1059m         | $\beta\text{CH}(\text{HPz})$         |
| 1479mf, 1435m | $\nu_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$                     | 997mf         | $\nu_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$    |
| 1385f         | $\nu_{\text{anel}} + \beta_{\text{anel}}(\text{HPz})$ | 738m          | $\gamma\text{CH}(\text{PPh}_3)$      |
| 1311f         | $\nu_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$                     | 694F          | $\gamma_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$ |
| 1254mf        | $\beta\text{CH} + \nu_{\text{anel}}(\text{HPz})$      | 534F, 506F    | $\chi(\text{PPh}_3)$                 |
| 1186mf        | $\beta\text{CH}(\text{PPh}_3)$                        | 455f          | $\tau(\text{PPh}_3)$                 |

Intensidades: F= forte; m=média; f=fraca; mf= muito fraca.

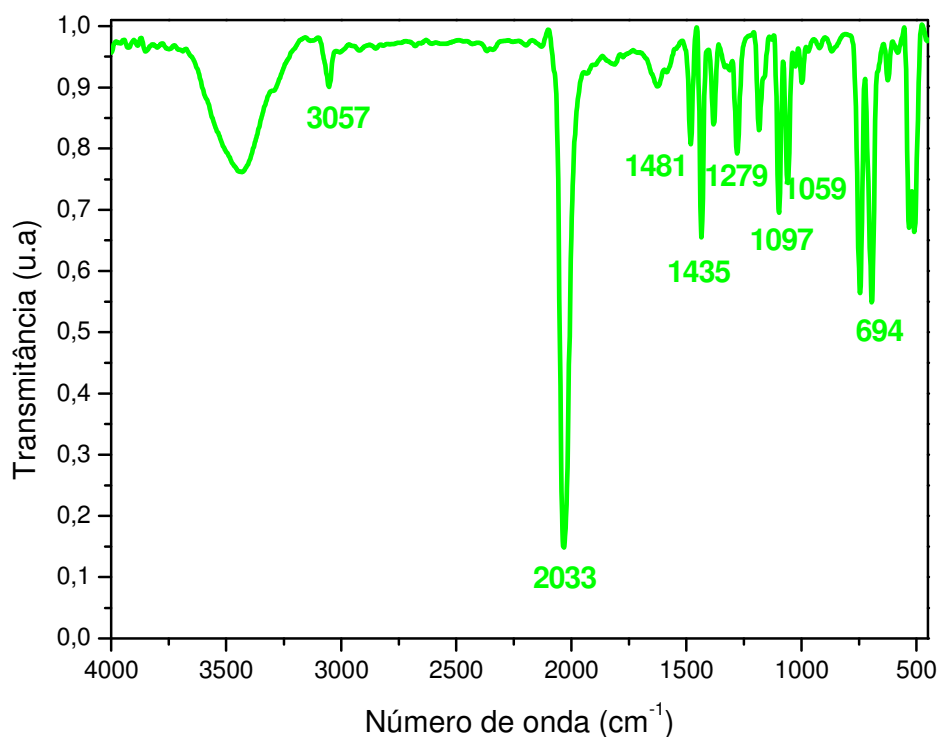
#### $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2(4)$

Na Figura 41 há uma banda intensa em  $2033\text{cm}^{-1}$  atribuída à azida coordenada terminalmente. No que diz respeito à coordenação do heterociclo, a ausência da banda associada ao modo vibracional  $\nu(\text{NH})$  é um forte indicativo de sua coordenação exobidentada conforme relatado anteriormente. A presença da trifenilfosfina coordenada é confirmada pelo aparecimento de várias bandas decorrentes de modos vibracionais, Tabela 18.

**Tabela 18-** Atribuições das principais frequências vibracionais( $\text{cm}^{-1}$ ) presentes no espectro IV do composto  $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2(4)$

| <b>Bandas</b> | <b>Atribuição</b>                                     | <b>Bandas</b> | <b>Atribuição</b>                    |
|---------------|---|---------------|--------------------------------------|
| 3057f         | $\nu\text{CH}(\text{PPh}_3)$                          | 1097m         | $\rho(\text{PPh}_3)$                 |
| 2033F         | $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$                         | 1059m         | $\beta\text{CH}(\text{HPz})$         |
| 1481mf, 1435m | $\nu_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$                     | 997mf         | $\nu_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$    |
| 1380f         | $\nu_{\text{anel}} + \beta_{\text{anel}}(\text{HPz})$ | 745m          | $\gamma\text{CH}(\text{PPh}_3)$      |
| 1312f         | $\nu_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$                     | 694F          | $\gamma_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$ |
| 1279mf        | $\beta\text{CH} + \nu_{\text{anel}}(\text{HPz})$      | 536F, 510F    | $\chi(\text{PPh}_3)$                 |
| 1182mf        | $\beta\text{CH}(\text{PPh}_3)$                        | 451f          | $\tau(\text{PPh}_3)$                 |

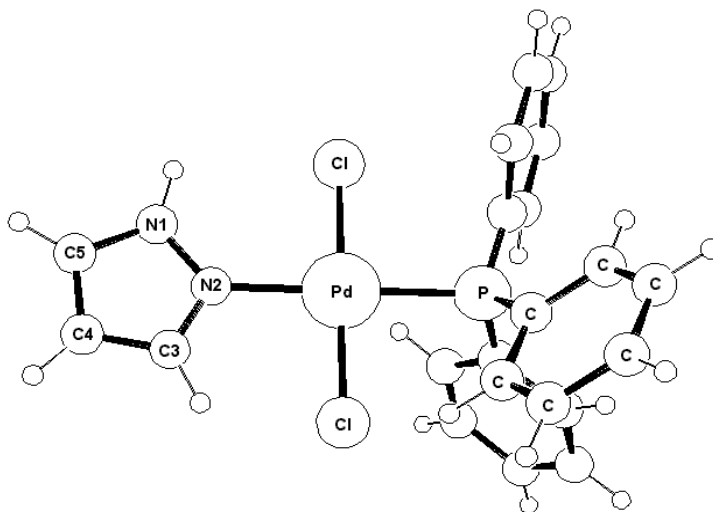
Intensidades: F= forte; m=média; f=fraca; mf= muito fraca.



**Figura 41-** Espectro vibracional na região de 4000-400cm<sup>-1</sup> do composto [Pd(μ-Pz)(N<sub>3</sub>)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>(4), em pastilha de KBr.

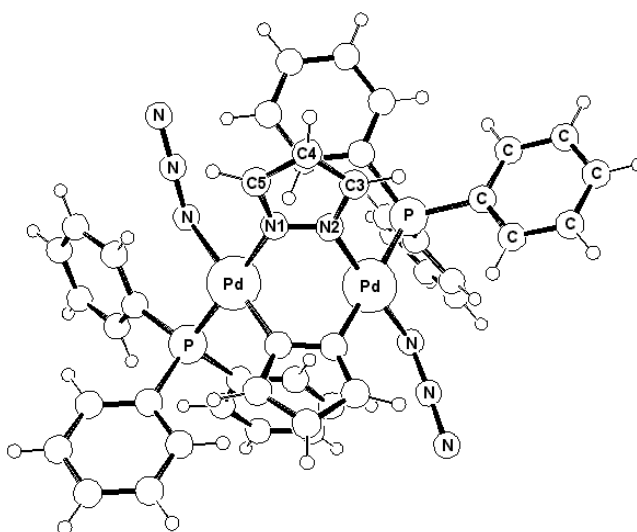
De acordo com os dados da espectroscopia de absorção na região do infravermelho, em correlação com os resultados de análise elementar, sugere-se que os compostos [PdCl<sub>2</sub>(HPz)(PPh<sub>3</sub>)] (**1**) e [Pd(μ-Pz)(N<sub>3</sub>)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (**4**) apresentam as seguintes estruturas no estado sólido.

É esperado para o complexo **1** um ambiente quadrado planar ao redor do átomo de paládio, com seus sítios de coordenação ocupados por dois átomos de cloro, uma molécula de trifenilfosfina e um pirazol, provavelmente arranjados em uma configuração *trans* para minimizar as repulsões, conforme a Figura 42.



**Figura 42-** Estrutura proposta para o composto  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)](1)$  no estado sólido.

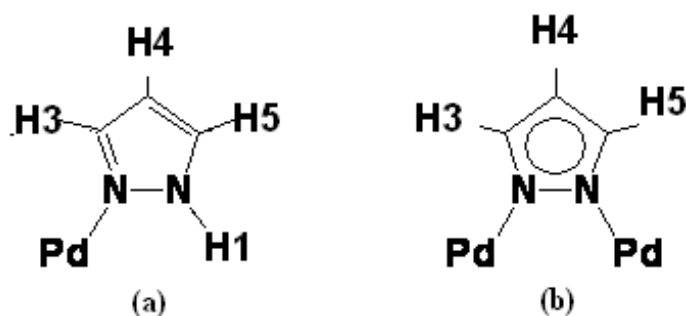
No composto **4**, os átomos de paládio são unidos por dois pirazolatos, formando metalociclo de seis membros,  $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})_2\text{Pd}]$  em forma de bote. As moléculas de trifetilfosfina e os ligantes azida devem estar dispostos na configuração *trans*, formando um complexo binuclear, conforme a Figura 43.



**Figura 43-** Estrutura proposta para o composto  $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2(4)$  no estado sólido.

### 4.2.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  foi empregada com finalidade de auxiliar na caracterização estrutural de dois compostos em solução, o mononuclear  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$ (1) e o binuclear  $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2$ (4). Para facilitar as atribuições dos deslocamentos químicos, sequenciou-se numericamente a estrutura do ligante pirazol coordenado monodentado e exodidentado, conforme apresentado na Figura 44.



**Figura 44-** Representação numérica utilizada para a atribuição dos deslocamentos químicos do ligante pirazol coordenado monodentado (a) e exodidentado (b).

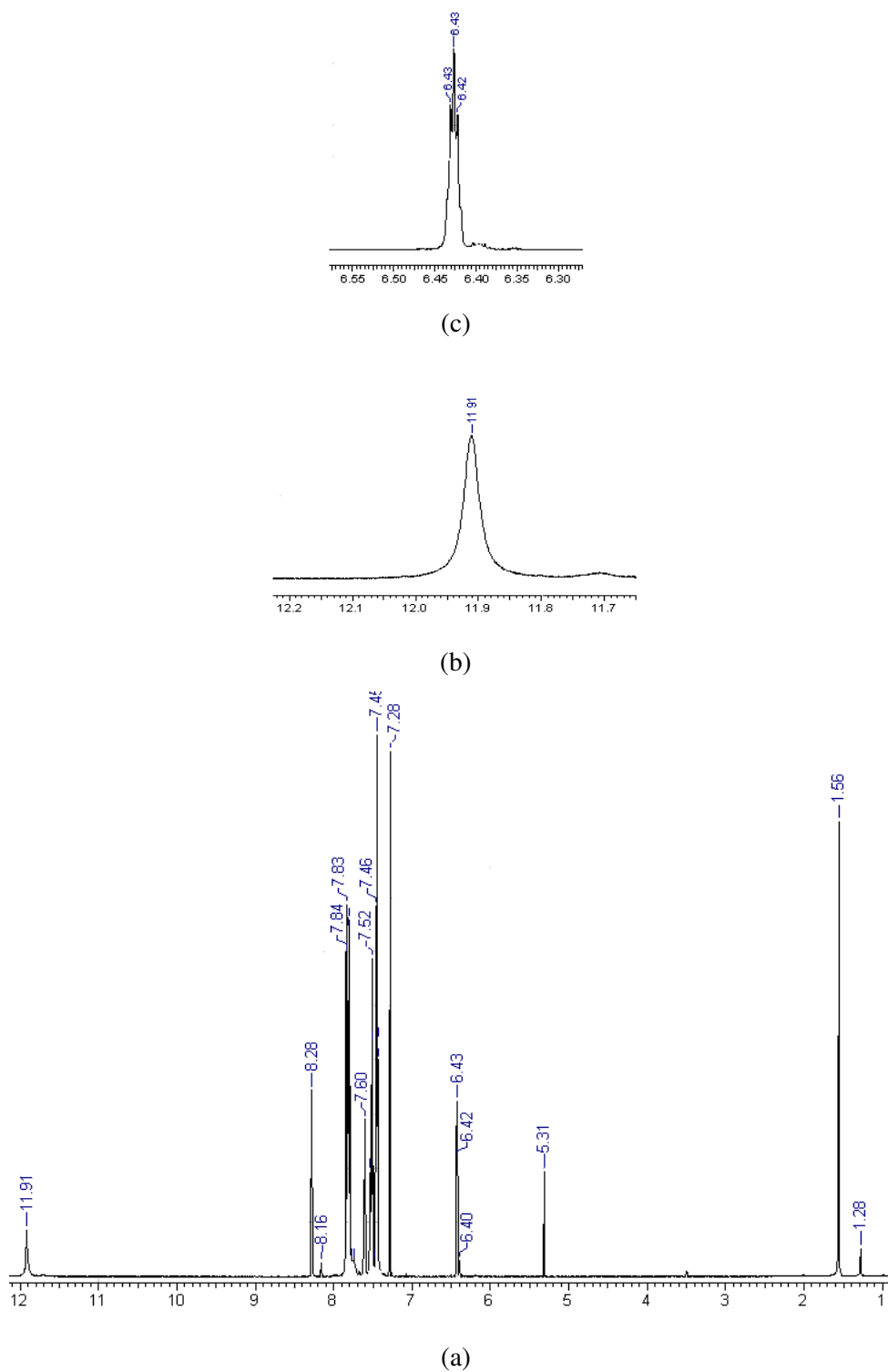
#### $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$ (1)

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$ (1) (Figura 45) é confirmada a coordenação neutra monodentada do pirazol pela presença de um singlete em 11,91 ppm atribuída ao hidrogênio pirrólico (NH). Os átomos H3 e H4 são atribuídos aos sinais em 8,29 e 6,43 ppm, respectivamente, enquanto que H5 encontra-se encoberto pelos multipletos da trifenilfosfina. Os deslocamentos químicos observados no espectro do complexo mononuclear encontram-se na Tabela 19.

**Tabela 19-** Dados de RMN  $^1\text{H}$  (ppm) para o composto mononuclear (1).

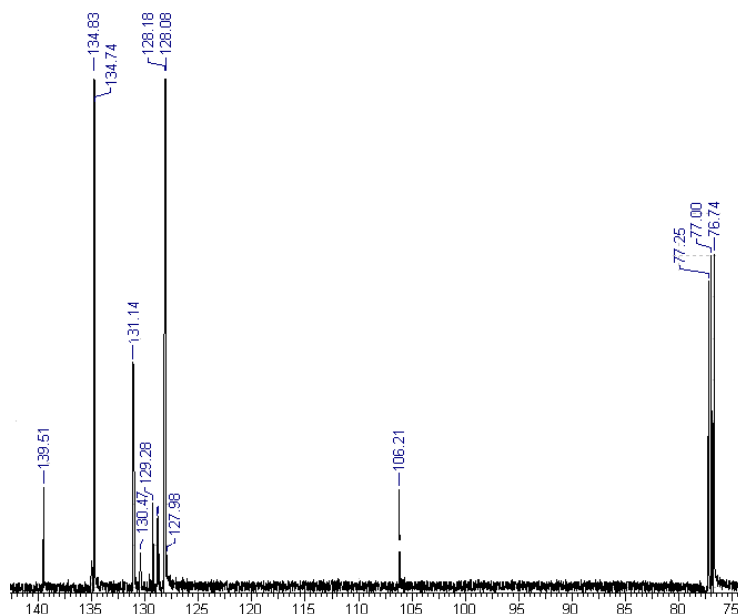
| Compostos | $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$ (1) |
|-----------|---|
| H3        | 8,29s [1H]                                      |
| H4        | 6,43t [1H] J=2,0Hz                              |
| NH        | 11,91s [1H]                                     |
| H fenil   | 7,84-7,28m [15H+H5]                             |

Multiplicidade s= singlete, t= triplete, m=multiplete. O sinal H5 encontra-se encoberto pelo multiplete da trifenilfosfina.



**Figura 45-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$  em  $\text{CDCl}_3$  (a), o sinal H1 (11,91s) (b) o sinal H4 (6,43t)(c).

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , do complexo  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)](\mathbf{1})$  apresenta 3 sinais (C3, C4 e C5) para o anel pirazólico. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) dos carbonos (C3, C5) são afetados pela eletronegatividade dos átomos vizinhos absorvendo estes em campo baixo, conforme apresentado na Figura 46.



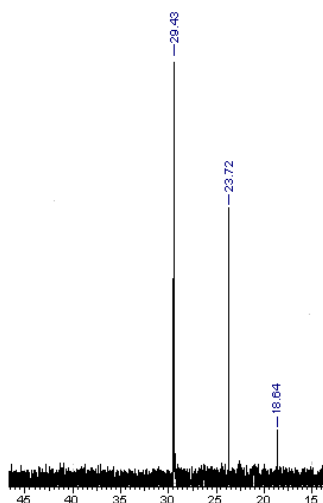
**Figura 46-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para o composto  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)](\mathbf{1})$  em  $\text{CDCl}_3$ .

**Tabela 20-** Dados de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (ppm) para o composto mononuclear (1).

| Compostos             | $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)](\mathbf{1})$    |
|-----------------------|--|
| C3                    | 139,51   |
| C4                    | 106,21   |
| C-H( $\text{PPh}_3$ ) | 134,83 134,74 131,14 130,47 129,28<br>128,18 128,08 127,98 |

\*O sinal C5 encontra-se sobreposto pelo C da trifenilfosfina.

O espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  do composto mononuclear  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)](\mathbf{1})$  apresenta um sinal de 29,43 ppm conforme ilustrado na Figura 47, confirmando a presença da trifenilfosfina na estrutura molecular. A existência de outros sinais de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , de baixa intensidade, é indicativo de presença de outras espécies em solução.



**Figura 47-** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para o composto mononuclear  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)](1)$  em  $\text{CDCl}_3$ .

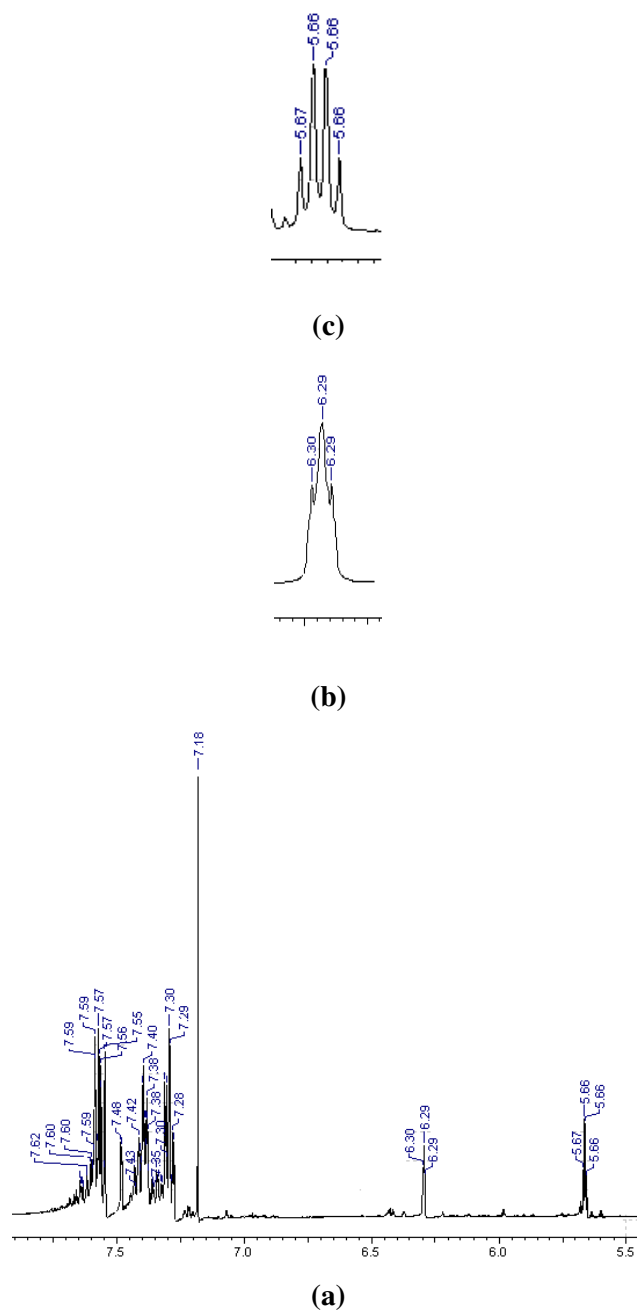
**$[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2(4)$**

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto  $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2(4)$  (Figura 48), foram observados multipletos na região 7,66-7,18 ppm atribuídos aos hidrogênios da trifenilfosfina. A ausência do sinal correspondente ao grupo NH, conforme é mostrado na Tabela 21, concorda com as informações obtidas a partir da espectroscopia no IV, confirmando o caráter exobidentado do ligante pirazólico.

**Tabela 21-** Dados de RMN  $^1\text{H}$  (ppm) para o composto binuclear (4).

| Compostos      | $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2(4)$ |
|----------------|---|
| <b>H3, H5</b>  | 6,29t [2H] J=2,0Hz  |
| <b>H4</b>      | 5,67-5,66m [2H]   |
| <b>NH</b>      | -----   |
| <b>H fenil</b> | 7,66-7,18m [30H+2H5]  |

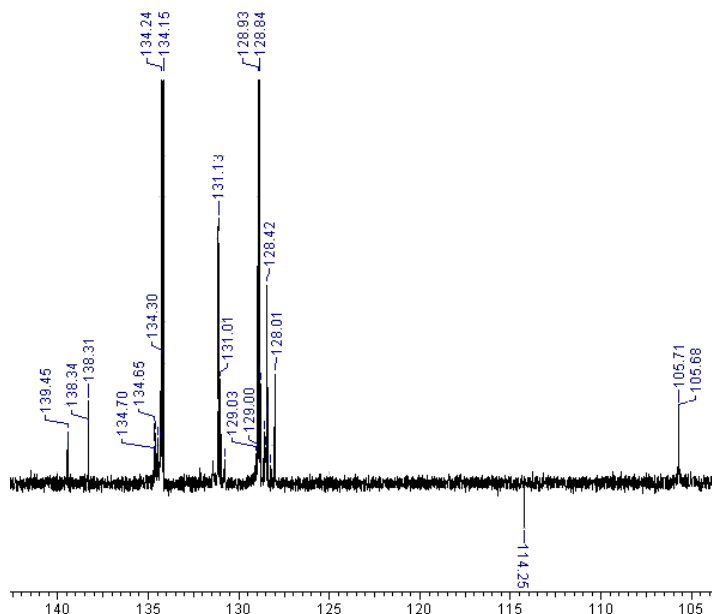
Multiplicidade s= singlete, t= tripleto, m=multiplete



**Figura 48-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto  $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2(4)$  em  $\text{CDCl}_3$  (a), o sinal H3/H5 (6,29t) e (b) o sinal H4 (5,66m)(c).

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , do complexo binuclear  $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2(4)$ , Figura 49, mostra os sinais do anel pirazólico, e os sinais típicos dos átomos de carbono da trifenilfosfina, corroborando com as informações obtidas pela espectroscopia de  $^1\text{H}$ . Os valores dos deslocamentos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto estão contemplados na Tabela 22.





**Figura 49-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para o composto binuclear  $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2(4)$  em  $\text{CDCl}_3$ .

**Tabela 22-** Dados de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (ppm) para o composto (4) em  $\text{CDCl}_3$ .

| Compostos             | $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2(4)$ |
|-----------------------|---|
| C3/C5                 | 139,45 138,34 138,31  |
| C4                    | 105,71 105,68   |
| C-H( $\text{PPh}_3$ ) | 134,24 134,15 131,13 131,01 128,93 128,84 128,42 128,01     |

#### 4.2.4 Análise térmica

A termogravimetria constitui uma técnica importante no estudo de compostos de coordenação, proporcionando dados referentes ao comportamento térmico dos mesmos além de confirmar a estequiometria entre o metal e os ligantes.

A análise térmica diferencial (DTA) fornece informações sobre a variação de entalpia durante um processo físico ou químico enquanto a amostra é aquecida ou resfriada. Esses processos são detectados como picos endotérmicos ou exotérmicos na curva DTA.

Foram obtidas as curvas termogravimétricas (TG) e de análise térmica diferencial (DTA) para os compostos  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)](1)$  e  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2](3)$ . Os compostos mostram decomposições consecutivas em uma e duas etapas, como apresentado na Tabela 23, levando à formação de óxido de paládio ( $\text{PdO} \rightarrow \text{PDF card 00 006 0515}$ ) e de uma mistura paládio metálico e óxido de paládio ( $\text{Pd} \rightarrow \text{PDF card 00 005 0681} + (\text{PdO} \rightarrow \text{PDF card 00 006 0515})^{56}$ ).

As Figura 50 e 52 representam as curvas TG/DTA obtidas para os complexos **1** e **3**, respectivamente, sob atmosfera dinâmica de ar sintético ( $100\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) e a razão de aquecimento de  $20^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

A estabilidade térmica é proposta de acordo com o início de cada termodecomposição. Pela curva TG, o complexo  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$  (**1**) sofre decomposição em temperatura mais elevada que o complexo  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2]$  (**3**), sendo então o mais estável.

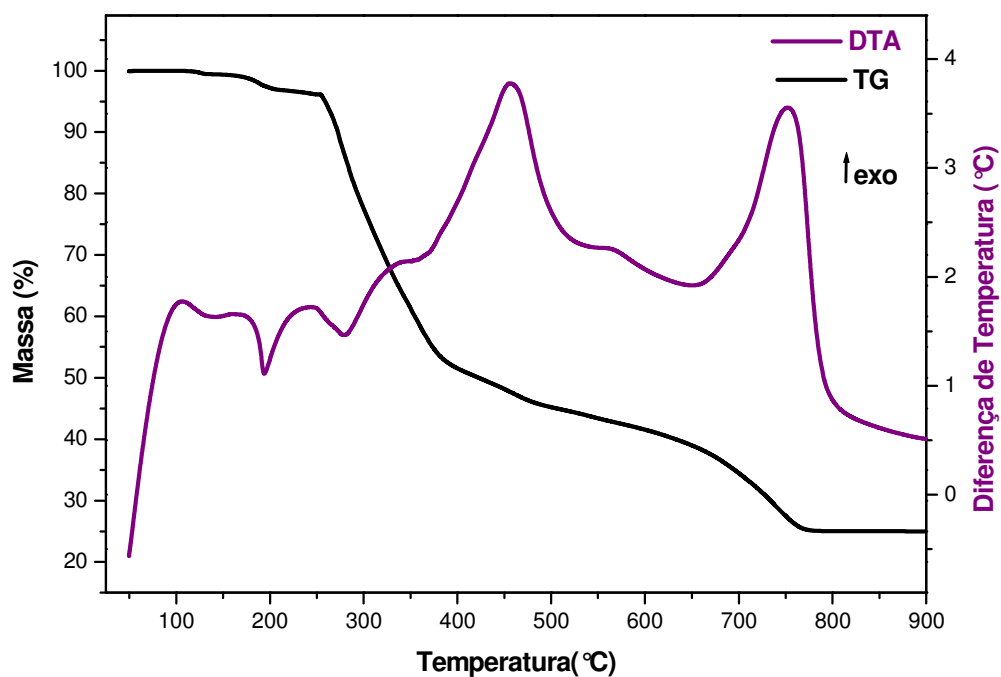
**$[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$  (**1**) >  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2]$  (**3**)**

**Tabela 23-** Perdas de massa e intervalos de temperatura observados nas curvas TG/DTA dos complexos mononuclear  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$  (**1**) e binuclear  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2]$  (**3**).

| Composto       | Etapa    | $\Delta T(^\circ\text{C})$ | Atribuição           | Obtido<br>$\Delta m(\%)$ | Calculado<br>$\Delta m(\%)$ | end( $^\circ\text{C}$ ) | exo( $^\circ\text{C}$ ) |
|----------------|----------|----------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>1</b>       | <b>1</b> | 180-860                    | -HPz                 | 75,00                    | 75,88                       | 200                     | 300                     |
|                |          |                            | -PPh <sub>3</sub>    |                          |                             |                         |                         |
|                |          |                            | -2Cl+½O <sub>2</sub> |                          |                             |                         |                         |
| <b>Resíduo</b> |          |                            | PdO                  | 25,00                    | 24,12                       | 760                     |                         |
| <b>3</b>       | <b>1</b> | 160-190                    | -3N <sub>3</sub>     | 13,00                    | 13,55                       |                         | 180                     |
|                | <b>2</b> | 190-805                    | -2PPh <sub>3</sub>   | 62,50                    | 61,86                       |                         | 325                     |
|                |          |                            | -Pz+½O <sub>2</sub>  |                          |                             |                         | 650                     |
| <b>Resíduo</b> |          |                            | Pd+ PdO              | 24,50                    | 24,59                       |                         |                         |

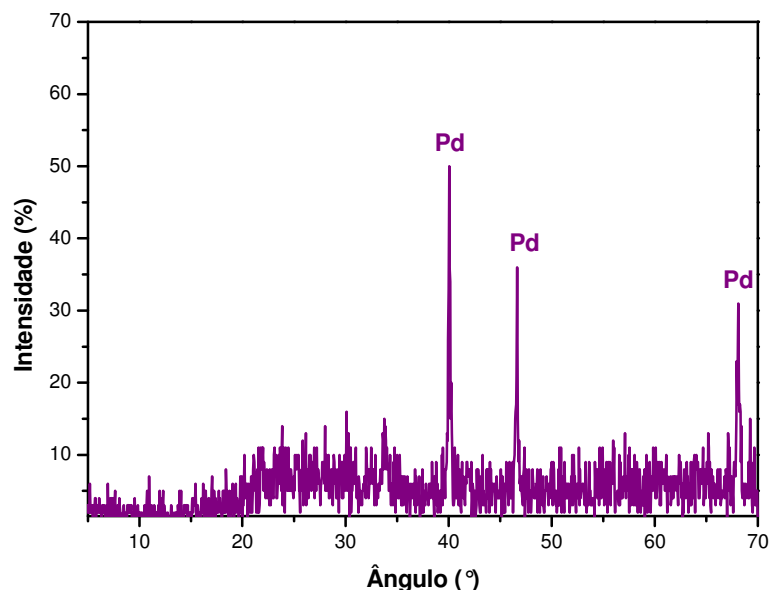
**$[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$  (**1**)**

A curva TG mostra que a decomposição térmica do composto  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$  (**1**) a óxido de paládio ocorre em uma etapa (Figura 50). O complexo é termicamente estável até  $180^\circ\text{C}$ , ocorrendo então a perda de massa no intervalo de  $180\text{-}860^\circ\text{C}$ , associada à saída de moléculas de pirazol, trifenilfosfina e dois grupos cloro e a incorporação de  $\frac{1}{2}\text{O}_2$ , formando PdO. Após essa temperatura ocorre a formação de Pd. Na curva DTA notam-se dois picos endotérmicos  $200^\circ\text{C}$  e  $300^\circ\text{C}$  e dois picos exotérmicos  $460^\circ\text{C}$  e  $760^\circ\text{C}$ . Estes dois últimos picos provavelmente são referentes à perda da matéria orgânica e a incorporação de  $\frac{1}{2}\text{O}_2$ .

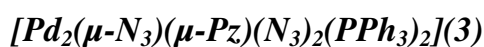


**Figura 50-** Curvas TG/DTA do composto mononuclear  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$  (1)  $m_i=10,0790\text{mg}$ .

O difratograma de raios X, método do pó, do resíduo obtido a  $1000^\circ\text{C}$  é dado pela Figura 51 e mostra tratar-se de Pd.

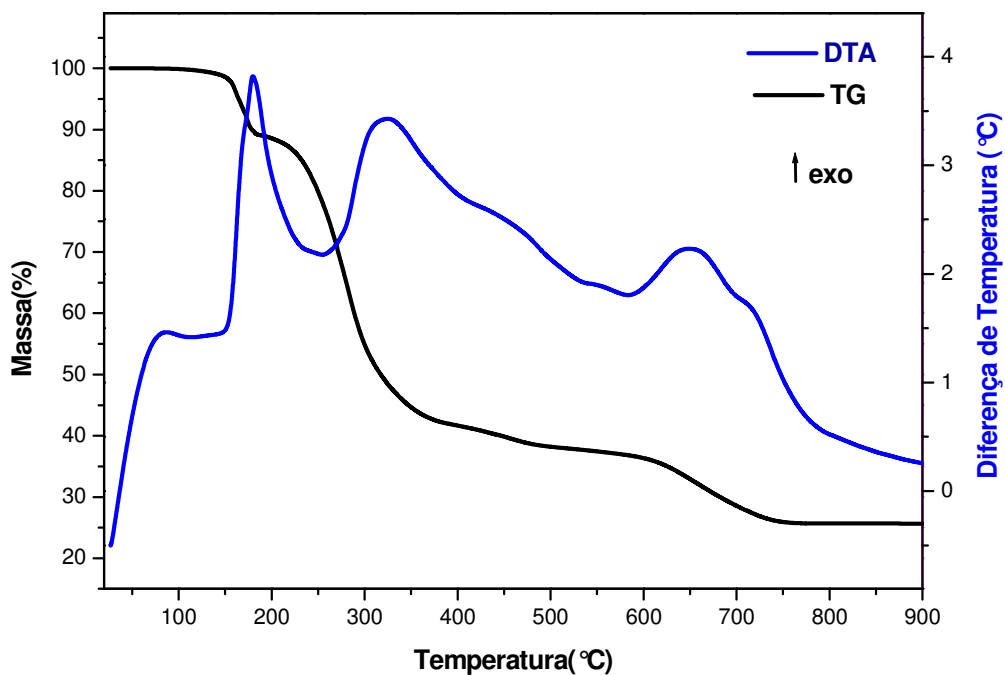


**Figura 51-** Difratoograma de raios X, método do pó, obtido a 1000°C, para o resíduo final da termodecomposição (Pd → PDF card 00 005-0681).

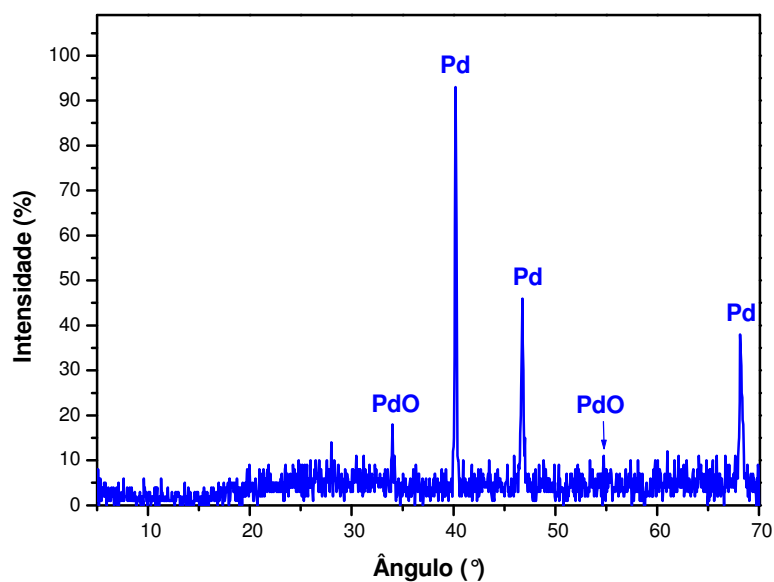


A decomposição térmica do composto  $[Pd_2(\mu-N_3)(\mu-Pz)(N_3)_2(PPh_3)_2](3)$  em uma mistura de óxido de paládio e paládio metálico ocorre em duas etapas (Figura 52). O complexo é termicamente estável até 160°C, ocorrendo a primeira perda de massa no intervalo de 160-190°C, o que é indicado na curva DTA como um pico exotérmico intenso indicando abrupta liberação de  $N_2$ , decorrente da decomposição do ligante azida presente no complexo. Na segunda, etapa de 190-805°C ocorre a saída dos ligantes trifenilfosfina e pirazolato, e a incorporação de oxigênio, formando uma mistura de PdO + Pd. Na curva DTA notam-se dois picos exotérmicos, em 325 e 650°C, referentes à queima da matéria orgânica e à incorporação de oxigênio.

O difratograma de raios X, método do pó, do resíduo obtido a 800°C é dado pela Figura 53 e mostra tratar-se de uma mistura de Pd + PdO.



**Figura 52-** Curvas TG/DTA do composto binuclear  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2](3)$   $m_i=10,2760\text{mg}$ .



**Figura 53-** Difratoograma de raios X, método do pó, obtido a 800°C, para o resíduo final da termodecomposição ( $\text{PdO} \rightarrow \text{PDF card 00 006-0515}$ ) + ( $\text{Pd} \rightarrow \text{PDF card 00 005-0681}$ ).

### 4.3 Atividade biológica frente ao Bacilo de Koch

A parte relativa à atividade antimicobacteriana dos complexos mononucleares e binucleares foi investigada pela Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Clarice Queico Fujimura Leite e pelo doutorando Fernando Rogério Pavan, ambos do laboratório de Micobacteriologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara-UNESP.

Todos os complexos de paládio foram submetidos a ensaios de inibição do crescimento do *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico da tuberculose humana, linhagem H37Rv ATCC-27194. Os testes foram realizados em triplicata, com as amostras solubilizadas em dimetilsulfóxido e testadas segundo os procedimentos de MABA (Microplate Alamar Blue Assay). Os valores encontrados para a concentração inibitória mínima, CIM, foram obtidas por medidas de luminescência, relacionados á variações de intensidade de cor do revelador resazurina, em microfluorímetro SpectralFluor Plus da TECAN®. Os valores de CIM dos ensaios estão apresentados na Tabela 24.

Os valores encontrados para a Concentração inibitória mínima (CIM) representam a menor concentração da droga capaz de impedir a multiplicação da micobactéria, eliminando, no mínimo, 90% das mesmas. Quando os valores (CIM)  $\leq 31,25 \mu\text{g/mL}$  são considerados drogas sintéticas promissoras<sup>57</sup>; enquanto (CIM)  $\leq 10,00 \mu\text{g/mL}$  são comparáveis às drogas de segunda linha utilizadas no tratamento da tuberculose, como: ácido *p*-aminosalicílico (CIM = 0,50-2,00  $\mu\text{g/mL}$ ), etionamida (CIM=0,63-1,25  $\mu\text{g/mL}$ ), tiacetazona (CIM=0,13-2,00  $\mu\text{g/mL}$ ) canamicinas (CIM=1,25-5,00  $\mu\text{g/mL}$ ), clorofazimina(CIM=0,13-10,00  $\mu\text{g/mL}$ )(Figura 21) com exceção a cicloserina (CIM= 12,50-50,00  $\mu\text{g/mL}$ )<sup>93</sup>. As drogas apresentadas na Tabela 24 são exemplos de fármacos de primeira linha. Todos os complexos possuem CIM menor que a droga padrão, pirazinamida, com exceção do composto precursor  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ , com valor de 125,00  $\mu\text{g/mL}$ . Cabe salientar que a perda de duas moléculas de acetonitrila do composto precursor, para a formação do composto **1**, potencializa a atividade tuberculostática, ou seja a incorporação dos ligantes pirazol e trifenilfosfina tornam os complexos mais eficazes contra a micobactéria.

Quando se comparam os complexos **2** e **3**, verifica-se pela Tabela 24, que o complexo **2** tem maior atividade tuberculostática, possivelmente devido aos dois cloros terminais existentes no mesmo que substituíram os dois grupos azida terminais presentes em **3**. É, no entanto, o complexo binuclear **4**, com pirazolatos em ponte entre dois átomos de Pd, que se constitui como a espécie mais promissora entre os 5 complexos investigados.

**Tabela 24-** Concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos de paládio (II), frente à *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC-27194 pela técnica do MABA (Microplate Alamar Blue Assay), em DMSO.

| Atividade antimicobacteriana  | MM (g/mol) | CIM (µg/mL)<br>90% inibição | CIM(µM)<br>90% inibição |
|---|------------|-----------------------------|-------------------------|
| <b>Compostos</b>  |            |                             |                         |
| [PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ]  | 252,43     | 125,00                      | 495,19                  |
| [PdCl <sub>2</sub> (HPz)(PPh <sub>3</sub> )]( <b>1</b> )  | 507,69     | 15,60                       | 30,72                   |
| [Pd <sub>2</sub> (µ-N <sub>3</sub> )(µ-Pz)Cl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]( <b>2</b> )  | 846,50     | 15,60                       | 18,43                   |
| [Pd <sub>2</sub> (µ-N <sub>3</sub> )(µ-Pz)N <sub>3</sub> ((PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )]( <b>3</b> ) | 930,54     | 31,25                       | 33,58                   |
| [Pd(µ-Pz)(N <sub>3</sub> )(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]( <b>4</b> )                                  | 955,59     | 7,80                        | 8,16                    |
| <b>Ligantes</b>   |            |                             |                         |
| HPz   | 68,10      | NHIC                        | NHIC                    |
| PPh <sub>3</sub>  | 262,28     | >250,00                     | >953,18                 |
| <b>Sal do Pseudohaletto</b>   |            |                             |                         |
| NaN <sub>3</sub>  | 65,01      | 38,99                       | 599,89                  |
| <b>Drogas Padrões</b>   |            |                             |                         |
| Rifampicina   | 819,40     | 0,06                        | 0,07                    |
| Pirazinamida  | 123,10     | 50,0-100,00                 | 406,0-812,0             |
| Isoniazida  | 137,1      | 0,03                        | 0,22                    |

NHIC= não houve inibição do crescimento

Nota-se que os valores de CIM são bem menores para os complexos quando comparados aos ligantes livres. Portanto, quando complexado, o centro metálico [paládio (II)] está potencializando a atividade tuberculostática da molécula.

Alguns valores de CIM encontrados na literatura para os complexos de paládio(II) são os seguintes: [Pd(C<sup>2</sup>,N-dmba)(Br)(tu)]<sup>5</sup>, (CIM)=23,00 µg/mL, *trans*-[Pd(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(isn)<sub>2</sub>]<sup>54</sup>, (CIM)=15,60 µg/mL; ou seja são valores inferiores ao do complexo **4**.

Diante dos resultados obtidos para os complexos neste trabalho, pode-se colocar alguma expectativa quanto à aplicação biológica do composto [Pd(µ-Pz)(N<sub>3</sub>)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>](**4**) para o tratamento da tuberculose.

## 5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

De acordo com os dados obtidos e analisados, utilizando as técnicas difração de raios X de monocristal, espectroscopia de absorção da região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  e análise térmica, foi possível inferir as estruturas dos compostos:  $[\text{PdCl}_2(\text{HPz})(\text{PPh}_3)]$ (**1**),  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (**2**),  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-N}_3)(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)_2]$ (**3**) e  $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\text{N}_3)(\text{PPh}_3)]_2$ (**4**).

O complexo  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  demonstrou ser um ótimo precursor, frente aos ligantes HPz(pirazol) e trifenilfosfina( $\text{PPh}_3$ ), pois obteve-se o complexo mononuclear **1**, que foi posteriormente utilizado em outras sínteses.

O papel da azida ( $\text{N}_3^-$ ) na obtenção de espécies inéditas contendo diferentes metalociclos foi evidenciado. Empregando-se razões molares diferentes da azida de sódio, nas reações, e variando o meio reacional, obteve-se vários complexos binucleares distintos. O composto mononuclear **1** reagindo com azida de sódio (1:½) originou o complexo **2**. A reação entre o composto **1** e azida de sódio (1:2) levou à formação de uma mistura de compostos binucleares **2** e **3**; enquanto a reação entre o composto **2** e azida de sódio (1:2) levou ao composto **3**. Quando se modificou o meio reacional de  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para clorofórmio na reação do composto **1** e azida de sódio, na razão molar de 2:1, obteve-se o complexo binuclear **4**, resultando na formação de um anel de 6 membros  $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})_2\text{Pd}]$ , englobando os centros metálicos e os ligantes pirazolatos.

A difratometria de raios X de monocristal do co-cristal de **2** e **3** elucidou a distribuição espacial dos átomos na esfera de coordenação do metal. Os complexos **2** e **3** são binucleares estando os dois átomos de paládio unidos por um grupo pirazolato exobidentado e um grupo azida *end-on*, resultando no anel de 5 membros,  $[\text{Pd}(\mu\text{-Pz})(\mu\text{-N}_3)\text{Pd}]$ . As distâncias de ligação Pd-Cl e Pd-P estão próximas aos valores de complexos binucleares encontrados na literatura.

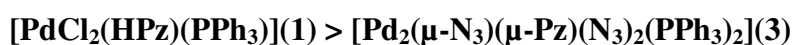
A espectroscopia vibracional na região do infravermelho foi importante ferramenta para a proposição estrutural dos compostos no estado sólido, pois permitiu observar os principais modos vibracionais dos ligantes azida e pirazol e esclarecer seus modos coordenação. Para o complexo **1** foi observado uma banda fina em  $3317\text{ cm}^{-1}$  (modo  $\nu\text{NH}$ ), a qual indica a coordenação monodentada do pirazol. Nos espectros dos complexos binucleares **2**, **3** e **4**, esta banda está ausente indicando, assim, a coordenação exobidentada do pirazol. Em



relação ao pseudohaletos azida, foram notados nos espectros os  $\nu_{as}$ , confirmando a sua coordenação em ponte em **2**, em ponte e terminal em **3** e terminal no complexo **4**.

A espectroscopia de RMN, quando empregada, permitiu evidenciar a natureza exobidentada do pirazolato presente no complexo **4** pela ausência do pico em 11,91ppm atribuído ao hidrogênio pirrólico, o qual foi observado no complexo **1**, indicando neste complexo a presença de pirazol coordenado de forma monodentada.

Considerando as temperaturas iniciais de decomposição térmica dos compostos **1** e **3**, é proposta a seguinte ordem relativa estabilidade térmica:



A termogravimetria indicou a decomposição térmica dos compostos **1** e **3** em uma e duas etapas consecutivas, respectivamente, levando à formação de PdO e PdO + Pd, respectivamente, como resíduos finais, identificados pela difratometria de raios X, método do pó.

Com relação aos ensaios de atividade biológica frente ao bacilo de Koch, responsável pela tuberculose, todos os complexos foram promissores, exceto o composto precursor  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ . Em relação aos complexos binucleares **2** e **3**, verifica-se que o complexo **2** tem maior atividade tuberculostática, devido possivelmente aos dois cloros terminais existentes na molécula enquanto o complexo **3** possui dois grupos azida terminais. No entanto o complexo em destaque é o binuclear **4**, que mostrou ser bastante eficiente na inibição da multiplicação da micobactéria *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, e pode ser um novo candidato para o tratamento da tuberculose, sendo o mesmo 6 vezes mais potente que a droga padrão pirazinamida.

Como expectativas futuras espera-se obter novos complexos mononucleares e binucleares de Pd(II) contendo a trifenilfosfina e outros ligantes nitrogenados e avaliar as suas atividades frente à bactéria causadora da tuberculose, sempre almejando se conseguir um medicamento eficaz contra essa doença que afeta vários países.

## 6. REFERÊNCIAS

- 1 BAILAR, J. C.; EMELÉUS, H. J.; NYHOLM, R.; TROTMAN-DICKENSON, A. F. **Comprehensive inorganic chemistry**. New York: Pergamon Press, 1973. v. 3.
- 2 COTTON, F. A.; WILKINSON, G. **Advanced inorganic chemistry**. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, 1988.
- 3 LEE, J. D. **Química inorgânica não tão concisa**. 5. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 2000.
- 4 DOUGLAS, B. E.; McDANIEL, D. H.; ALEXANDER, J. J. **Concepts and models of inorganic chemistry**. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, 1994.
- 5 MORO, A. C.; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V.; ANANIAS, S. R.; QUILLES, M. B.; CARLOS, I. Z.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; HÖRNER, M. Antitumor and antimycobacterial activities of cyclopalladated complexes: X-ray structure of [Pd(C<sup>2</sup>,N-dmba)(Br)(tu)] (dmba =N,N-dimethylbenzylamine, tu = thiourea). **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 4611-4615, 2009.
- 6 PRABHAKARAN, R.; RENUKADEVI, S. V.; KARVEMBU, R.; HUANG, R.; MAUTZ, J.; HUTTNER, G.; SUBASHKUMAR, R.; NATARAJAN, K. Structural and biological studies of mononuclear palladium(II) complexes containing N-substituted thiosemicarbazones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, p. 268-273, 2008.
- 7 OTERO, L.; VIEITES, M.; BOIANI, L.; DENICOLA, A.; RIGOL, C.; OPAZO, L.; OLEA-AZAR, C.; MAYA, J. D.; MORELLO, A.; KRAUTH-SIEGEL, R. L.; PIRO, O. E.; CASTELLANO, E. E.; GONZALEZ, M.; GAMBINO, D.; CERECETTO, H. Novel antitrypanosomal agents based on palladium nitrofurylthiosemicarbazone complexes: DNA and redox metabolism as potential therapeutic targets. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 11, p. 3322-3331, 2006.
- 8 KOVALA-DEMERTZI, D.; DOMOPOULOU, A.; DEMERTZIS, M. A.; PAPAGEORGIOUB, A.; WEST, D. X. Palladium(II) complexes of 2-acetylpyridineN(4)-propyl, N(4)-dipropyl- and 3 hexamethyleneiminyl thiosemicarbazones with potentially interesting biological activity. Synthesis, spectral properties, antifungal and *in vitro* antitumor activity. **Polyhedron**, v. 16, n. 20, p. 3625-3633, 1997.

- 9 GENOVA, P.; VARADINOVA, T.; MATESANZ, A. I.; MARINOVA, D.; SOUZA, P. Toxic effects of bis(thiosemicarbazone) compounds and its palladium(II) complexes on herpes simplex virus growth. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 197, p. 107-112, 2004.
- 10 KONSTANDINIDOU, M.; KOUROUNAKIS, A.; YIANGOU, M.; HADJIPETROU, L.; KOVALA-DEMERTZI, D.; HADJIKAKOU, S.; DEMERTZIS, M. Anti-inflammatory properties of diclofenac transition metalloelement complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 70, p. 63-69, 1998.
- 11 BUDAKOTI, A.; ABID, M.; AZAM, A. Synthesis and antiamoebic activity of new 1-N-substituted thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives and their Pd(II) complexes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 63-70, 2006.
- 12 TROFIMENKO, S. The coordination chemistry of pyrazole-derived ligands. **Progress in Inorganic Chemistry**, v. 34, p. 115-210, 1986.
- 13 GODOY NETTO, A. V.; FREM, R. C. G.; MAURO, A. E. A química supramolecular de complexos de pirazólicos. **Química Nova**, v. 31, n. 5, p. 1208-1217, 2008.
- 14 ELGUERO, J. Pyrazoles and their benzo derivatives. In: KATRITZKY, A. R.; REES, C. W. (Ed.). **Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compounds**. Oxford: Pergamon Press, 1984. v. 5, cap. 4.04, p.167-302.
- 15 TROFIMENKO, S. The coordination chemistry of pyrazole-derived ligands. **Chemical Reviews**, v. 72, p. 497-509, 1972.
- 16 GODOY NETTO, A. V.; TAKAHASHI, P. M.; FREM, R. C. G.; MAURO, A. E.; ZOREL JÚNIOR, H. E. Thermal decomposition of palladium(II) pyrazolyl complexes. Part I. **Journal Analytical and Applied Pyrolysis**, v. 72, p. 183-189, 2004.
- 17 HUSAIN, K.; ADID, M.; AZAM, A. Novel Pd(II) complexes of 1-N-substituted 3-phenyl-2-pyrazoline derivatives and evaluation of antiamoebic activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, p. 393-403, 2008.
- 18 TROFIMENKO, S. The coordination chemistry of pyrazole-derived ligands. **Progress in Inorganic Chemistry**, v. 34, p. 115-210, 1986.

- 19 SADIMENKO, A. P.; BASSON, S. S. Organometallic complexes of heterocycles II. Complexes of pyrazoles. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 147, p. 247-297, 1996.
- 20 ARDIZZOIA, G. A.; LA MONICA, G. The role of the pyrazolate ligand in building polynuclear transition metal systems. **Progress in Inorganic Chemistry**, v. 46, p. 151-238, 1997.
- 21 GODOY NETTO, A. V.; FREM, R. C. G.; MAURO, A. E.; ALMEIDA, E. T. de; SANTANA, A. M.; SOUZA, J. de.; SANTOS, R. H. A. Self-assembly of Pd(II) pyrazolyl complexes to 1-D hydrogen-bonded coordination polymers. **Inorganica Chimica Acta**, v. 350, p. 252-258, 2003.
- 22 GODOY NETTO, A. V. G.; FREM, R. C. G.; MAURO, A. E. Low-weight coordination polymers derived from the self-assembly reactions of Pd(II) pyrazolyl compounds and azide ion. **Polyhedron**, v. 24, p. 1086-1092. 2005.
- 23 GODOY NETTO, A. V.; FREM, R. C. G.; MAURO, A. E.; SANTOS, R. H. A.; ZOIA, J. R. Crystallographic and spectroscopic studies on palladium(II) complexes containing pyrazole and thiocyanate ligands. **Transition Metal Chemistry**, v. 27, p. 279-283, 2002.
- 24 YÉLAMOS, C.; HEEG, M. J.; WINTER, C. H. Synthesis, structure, and properties of group 4 and 5 metal pyrazolato chloride complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 38, p. 1871-1878, 1999.
- 25 BEVERIDGE, K. A.; BUSHNELL, G. W.; DIXON, K. R.; EADIE, D. T.; STOBART, S. R. Pyrazolyl-bridged iridium dimers. 1. Accommodation of both weak and strong metal-metal interactions by a bridging pyrazolyl framework in dissymmetric dimeric structures. **Journal American Chemical Society**, v. 104, p. 920-922, 1982.
- 26 JAIN, V. K.; KANNAN, S.; TIEKINK, E. R. T. Pyrazolato-bridged binuclear palladium(II) compounds: synthesis and crystal structure. **Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions**, n. 14, p. 2231-2234, 1992.
- 27 PERERA, J. R.; HEEG, M. J.; SCHLEGEL, H. B. WINTER, C. H. Ruthenium complexes bearing  $\eta^5$ -pyrazolato ligands. **Journal of American Chemical Society**, v. 121, p. 4536-4537, 1999.

- 28 ATWOOD, J. L.; BEVERIDGE, K. A.; BUSHNELL, G. W.; DIXON, K. R.; EADIE, D. T.; STOBART, S. R.; ZAWOROTKO, M. J. Pyrazolyl-bridged iridium dimers. 6. two-fragment, two-center oxidative addition of halogens and methyl halides to *trans*-bis(triphenylphosphine)dicarbonyl bis( $\mu$ -pyrazolyl)diiridium(I). **Inorganic Chemistry**, v. 23, p. 4050-4057, 1984.
- 29 BUSHNELL, G. W.; DECKER, M. J.; EADIE, D. T.; STOBART, S. R.; VEFGHI, R. Pyrazolyl-bridged Iridium dimers. 8. Two-center, electrophilic addition of activated acetylenes to bis(cycloocta-1,5-diene)bis( $\mu$ -pyrazolyl)diiridium(I) leading to a diiridacyclobutene configuration: regular, parallel coordination of methyl propiolate. **Organometallics**, v. 4, p. 2106-2111, 1985.
- 30 BARCELÓ, F.; LAHUERTA, P.; UBEDA, M. A.; FOCES-FOCES, C.; CANO, F. H.; MARTINEZ-RIPOLL, M. Orthometallation reaction at a binuclear pyrazolyl(pz) bridged rhodium compound: synthesis and crystal structure determination of  $\text{Rh}_2(\mu\text{-pz})_2[\mu\text{-P}(\text{C}_6\text{F}_4)\text{Ph}_2]\text{Br}(\text{CO})(\text{pcBr})$ ,  $\text{pcBr} = \text{P}(\text{o-BrC}_6\text{F}_4)\text{Ph}$ . **Journal of the Chemical Society: Chemical Communications**, n. 1, p. 43-44, 1985.
- 31 BARCELÓ, F.; LAHUERTA, P.; UBEDA, M. A. Steric effects on the ortho-metalation reactions at binuclear pyrazolyl-bridged rhodium compounds. molecular structure of  $\text{Rh}_2(3,5\text{-dmpz})_2[\mu\text{-P}(\text{o-C}_6\text{F}_4)\text{Ph}_2]\text{Br}(\text{CO})(\eta^2\text{-PCBr})(\text{H}_2\text{O})$  [3,5-dmpz = 3,5-dimethylpyrazolyl; PCBr =  $\text{P}(\text{o-BrC}_6\text{F}_4)\text{Ph}_2$ ]. **Organometallics**, v. 7, p. 584-590, 1988.
- 32 CASPAR, J. V.; GRAY, H. B. Photoinduced oxidative addition chemistry of bis (1,5-cyclooctadiene)bis ( $\mu$ -pyrazolyl) diiridium(I). **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, p. 3029-3030, 1984.
- 33 BERENS, H. P.; STEPHAN, D. Toward copper(II) hemocyanin models. 2.+ synthesis and characterization of binuclear copper(II) complexes of a heptadentate ligand. **Inorganic Chemistry**, v. 26, p. 749-754, 1987.
- 34 REBELLO, V. M. S.; DONINICI, L. Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. **Química Nova**, v. 30, p. 159-170, 2007.
- 35 QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Complexos fosfínicos e suas aplicações na medicina. **Química Nova**, v. 19, n. 6, p. 651-659, 1996.
- 36 VON POELHSITZ, G. **Nitrosilo e complexos de rutênio com ligantes bifosfínicos: espectroscopia, eletroquímica, estudo da reatividade e liberação de NO**. 2005. 284 f. Tese (Doutorado em Química) - Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2005.

- 37 BATISTA, A. A.; FERREIRA, A. G.; NASCIMENTO, F. B.; VALLE, E. M. A. Sobre uma degenerescência acidental nos deslocamentos químicos de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  em complexos difosfínicos de rutênio. **Química Nova**, v. 31, n. 4, p. 807-812, 2008.
- 38 GOLUB, A. M.; KOHLER, H.; SKOPENKO, V. V. **Chemistry of pseudohalides**. Amsterdam: Elsevier, 1986.
- 39 GOHER, M. A. S.; MAUTNER, F. A. Synthesis and characterization of a new series of 1D cobalt(II) complexes of pyridine derivative ligands with a single azido bridge and X-ray crystal structure of catena-( $\mu\text{-N}_3$ )[Co(4-methylpyridine)<sub>4</sub>](PF<sub>6</sub>). **Polyhedron**, v. 18, p. 2339-2344, 1999.
- 40 MASSOUD, S. S.; MAUTNER, F. A. M.; ABU-YOUSSEF, M.; SHUAIB, N. M. Azido-amine-cobalt(III) complexes crystal structures of *cis*-[Co(tren)(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]ClO<sub>4</sub> and *trans*-[Co(3,2,3-4tet)(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]ClO<sub>4</sub>. **Polyhedron**, v. 18, p. 2287-2291, 1999.
- 41 SÃO PAULO (Estado). Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac. **Tuberculose-Divisão de Controle da tuberculose**: história e curiosidade. Disponível em: <[http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cve\\_tb.html](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cve_tb.html)>. Acesso em: 15 out. 2009.
- 42 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Health topics. Tuberculosis(TB). Data and statistics. Tuberculosis**. Disponível em: <<http://www.who.int/research/en>>. Acesso em: 15 out. 2009.
- 43 FERNANDES, J. P. S. **Síntese e atividade antimicobacteriana de ésteres do ácido pirazinóico e quinolonas**. 2006. 144 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.
- 44 SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente, futuro. **Química Nova**, v. 28, n. 4, p. 678-682, 2005.
- 45 PIVETTA, M. Ferro na tuberculose. **Pesquisa FAPESP**, n. 97, p. 32-37, 2004.
- 46 RUFFINO NETTO, A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 1, p. 51-58, 2002.
- 47 SOMOSKOVI, I.; WADE, M. M.; SUN, Z.; ZANG, Y. Iron enhances the antituberculous activity of pyrazinamide. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, n. 53, p. 192-196, 2004.

- 48 CUIN, A.; MASSABNI, A. C.; LEITE, C. Q. F.; SATO, D. N.; NEVES, A.; SZPOGANICZ, B.; SILVA, M. S.; BORTOLUZZI, A. J. Synthesis, X-ray structure and antimycobacterial activity of silver complexes with  $\alpha$ -hydroxycarboxylic acids. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 101, p. 291-296, 2007.
- 49 SANDBHOR, U.; PADHYE, S.; BILLINGTON, D.; RATHBONE, D.; FRANZBLAU, S.; ANSON, C. E; POWELL, A. K. Metal complexes of carboxamidrazone analogs as antitubercular agents I. Synthesis, X-ray crystal-structures, spectroscopic properties and antimycobacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 90, p. 127-136, 2002.
- 50 CRACIUNESCU, D. G. Relaciones entre la estructura y la actividad antituberculósica de los complejos formados por los metales de transición con los derivados de isoniácida. **Anales de La Real Academia de Farmacia**, v. 43, n. 1, p. 107-132, 1977.
- 51 BOTTARI, B.; MacCARI, R.; MONFORTE, F.; OTTANÁ, R.; ROTONDO, E.; VIGORITA, M. G. Isoniazid-related copper(II) and nickel(II) complexes with antimycobacterial *in vitro* activity. Part 9. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 10, p. 657-660, 2000.
- 52 NASCIMENTO, F. B.; POELHSITZ, G. V.; PAVAN, F. R. SATO, D. N.; LEITE, C. Q. F.; ARAÚJO, H. S. de; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. DEFLON, V. M.; BATISTA, A. A. Synthesis, characterization, X-ray structure and *in vitro* antimycobacterial and antitumoral activities of Ru(II) phosphine/diimine complexes containing the "SpymMe<sub>2</sub>" ligand, SpymMe<sub>2</sub> = 4,6-dimethyl-2-mercaptopyrimidine. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, p. 1783-1789, 2008.
- 53 OLIVEIRA, J. S.; SOUSA, E. H. S.; BASSO, L. A.; PALACI, M.; DIETZE, R.; SANTOS, D. S.; MOREIRA, I. S. An inorganic iron complex that inhibits wild-type and an isoniazid-resistant mutant 2-trans-enoyl-ACP (Coa) reductase from *Mycobacterium tuberculosis*. **Chemical Communications**, p. 312-313, 2004.
- 54 SOUZA, R. A. **Potencialidades biológicas e aspectos estruturais de compostos contendo paládio(II) e isonicotinamida**. 2008. 75 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2008.
- 55 STEVANATO, A. **Investigação estrutural e efeitos imunológicos e tuberculostáticos de complexos de paládio(II)**. 2009. 177 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2009.

56 INTERNATIONAL CENTER FOR DIFFRACTION DATA. **Power diffraction file PDF-2**: release 2006. Newtown Square, 2006. 1 CD-ROM. PDF card n. 00 006-0515, PDF card n. 00 005-0681.

57 SATO, D. N. **Avaliação rápida do perfil de sensibilidade do agente da tuberculose às drogas sintéticas ou extratos vegetais empregando *Mycobacterium tuberculosis* contendo o gene da luciferase**. 2003. 75 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia)- Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara.

58 FRANZBLAU, S. G. Rapid, low-technology MIC determination with clinical *mycobacterium tuberculosis* isolates by using the microplate Alamar Blue assay. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 32, p. 362-366, 1998.

59 HECK, R. F. **Palladium reagents in organic synthesis**: best synthetic methods. Londres: Academic Press, 1985.

60 CANO, F. H.; FOCES-FOCES, C.; ORO, L. A.; PINILLOS, M. T.; TEJEL, C. Mixed-bridged bimetallic d<sup>8</sup> complexes. Crystal and molecular structure of ( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Pd( $\mu$ -pz)( $\mu$ -N<sub>3</sub>)Rh(CO)<sub>2</sub>. Heterobinuclear complex with extended Rh $\cdots$ Rh interactions. **Inorganica Chimica Acta**, v. 128, p. 75-80, 1987.

61 KITANO, Y.; KINOSHITA, Y.; NAKAMURA, R.; ASHIDA, T. Structure of a complex of *trans*-dichloro bis(triphenylphosphine) palladium with *p*-dichlorobenzene, [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·½ Cp- C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]. **Acta Crystallographica**: Section C, Crystal Structure Communications, v. C39, n. 8, p. 1015-1017, 1983.

62 BECK, W.; FEHLHAMMER, W. P.; FELDL, K.; KLAPÖTKE, T. M.; KRAMER, G.; MAYER, P.; PIOTROWSKI, H.; PÖLLMANN, P.; PONIKWAR, W.; SCHÜTT, T.; SCHUIERER, E.; VOGT, M. Crystal structures of (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pd(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (AsPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pd(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (2-Chloropyridine)<sub>2</sub>Pd(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, [(AsPh<sub>4</sub>)<sub>2</sub>][Pd<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>], [(PNP)<sub>2</sub>][Pd(N<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], [(AsPh<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]{Pt(N<sub>3</sub>)<sub>4</sub>}. 2H<sub>2</sub>O, and [AsPh<sub>4</sub>)<sub>2</sub>][Pt(N<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]. **Zeitschrift fuer Anorganische und Allgemeine Chemie**, v. 627, p. 1751-1758, 2001.

63 CRISTANTE, V. M.; MAURO, A. E.; GOODY NETTO, A. V.; FREM, R. C. G.; FERREIRA, J. G.; SANTOS, R. H. A.; SANTOS, M. P. Molecular and crystal structure of *trans*-(Dicyanato)-bis(triphenylphosphine)palladium (II)]. **Analytical Sciences**, v. 24, p. 147-148, 2008.

64 MORO, A. C.; MAURO, A. E.; LEGENDRE, A. O.; GOODY NETTO, A. V.; CASTELLANO, E. E. Crystal and molecular structure of dinuclear palladium(II) complex containing nitrogen and phosphorus donor ligands, [Pd<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>( $\mu$ -ted)]. **Analytical Sciences**, v. 24, p. 149-150, 2008.



- 65 GODOY NETTO, A. V. **Aplicação de pseudo-haleta e pirazóis como unidades estruturais na formação de espécies mono e polinucleares de paládio (II). Emprego de polímeros de coordenação em sistema hóspede-hospedeiro.** 2003. 120 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2003.
- 66 RUIZ, J.; LORENZO, J.; SANGLAS, L.; CUTILLAS, N.; VICENTE, C.; VILLA, M. D.; AVILÉS, F. X.; LÓPES, G.; MORENO, V. PÉREZ, J.; BAUTISTA, D. Palladium(II) and platinum(II) organometallic complexes with the model nucleobase anions of thymine, uracil, and cytosine: antitumor activity and interactions with DNA of the platinum compounds. **Inorganic Chemistry**, v. 45, p. 6347-6360, 2006.
- 67 GODOY NETTO, A. V.; MAURO, A. E.; FREM, R. C. G.; SANTANA, A. M.; SANTOS, R. H. A.; ZOIA, J. R. Synthesis and structural characterization of dichlorobis(1-phenyl-3-methylpyrazole)palladium(II) and diazobis(1-phenyl-3-methylpyrazole) palladium(II). **Journal of Coordination Chemistry**, v. 54, p. 129-141, 2001.
- 68 MORO, A. C.; WATANABE, F. W.; ANANIAS, S. R.; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V.; LIMA, A. P. R.; FERREIRA, J. G.; SANTOS, R. H. A. Supramolecular assemblies of cis palladium complexes dominated by C-H...Cl interactions. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 9, p. 493-496, 2006.
- 69 KANNAN, S.; DREW, M. G. B. synthesis and characterization of carbamoyl methyl pyrazole(CMPz) compounds of palladium(II) chloride: the crystal and molecular structure of  $[\text{PdCl}_2\{\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{CH}_2\text{CON}^i\text{Bu}_2\}_2]$ . **Inorganica Chimica Acta**, v. 360, p. 3647-3649, 2007.
- 70 JAIN, V. K.; JAIN, L. The chemistry of binuclear palladium(II) and platinum(II) complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 249, p. 3075-3197, 2005.
- 71 MONTOYA, V.; PONS, J.; GARCIA-ANTÓN, J.; SOLANS, X.; FONT-BARDIA, M.; ROS, J. Pd(II) complexes containing N-alkyl-3-pyridine-5-trifluoromethyl pyrazole ligands: synthesis, NMR studies and X-ray crystal structures. **Inorganica Chimica Acta**, v. 360, p. 625-637, 2007.
- 72 PÉREZ-CABRÉ, M.; CERVANTES, G.; MORENO, V.; PRIETO, M. J.; PÉREZ, J. M.; FONT-BARDIA, M.; SOLANS, X. Pd(II) and Pt(II) complexes with aromatic diamines: study of their interaction with DNA. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 98, p. 510-521, 2004.
- 73 DREW, M. G. A.; MUKHERJEE, A.; DE, S.; NAG, S.; DATTA, D. Square planar mononuclear Pd(II) complexes of substituted 2-(pyrazole-1-yl)phenylamines with a helical twist. **Inorganica Chimica Acta**, v. 360, p. 3448-3451. 2007.

- 74 KLAPOTKE, T. M.; POLBORN, K.; SCHUTT, T. Synthesis and characterization of bis(azido)bis(2-chloropyridine)palladium(II), bis(azido)bis(3-chloropyridine)palladium(II), bis(azido)bis(quinoline)palladium(II) and the crystal structure bis(azido)bis(quinoline)palladium(II). **Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie**, v. 626, p. 1444-1447, 2000.
- 75 BECK, W.; KLAPOTKE, T. M.; KNIZEK, J.; NOTH, H.; SCHUTT, T. Characterization of palladium azide and crystal structure of bis(azido)bis(pyridine)palladium and tetraminepalladium tetraazidopalladate(II). **European Journal of Inorganic Chemistry**, n. 23, p. 523-526, 1999.
- 76 FEHLHAMMER, W. P.; DAHL, L. F. Structural characterization of the di- $\mu$ -azido-bis(diazidopalladato(II)) anion,  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_6]^{2-}$ . Stereochemical similarity between stable bridging azide ligands of the N-diazonium type and terminal azide ligands. **Journal of the American Chemical Society**, v. 94, p. 3377-3382, 1972.
- 77 KIM, Y. J.; KIWAK, Y. S.; LEE, S. W. Synthesis and properties of arylpalladium(II) azido complexes  $[\text{PdAr}(\text{N}_3)(\text{PR}_3)_2]$ . Nucleophilic reactions of the azido ligand with CO and with isocyanides to afford Pd(II) isocyanate, C-tetrazolate and carbodiimide complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 603, p. 152-160, 2000.
- 78 HARTLEY, F. R.; MURRAY, S. G.; McAULIFFE, C. A. Monomeric complexes of palladium (II) e platinum(II) with a serie of open-chain tetrathioether ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 18, n. 5, p. 1394-1397, 1979.
- 79 WALTON, R. A. Complexes of alkyl and aryl cyanides. Part VI. The vibrational spectra of  $\text{MX}_2 \cdot 2\text{RCN}$ , where M= Pd or Pt, X= Cl or Br, and R= Me or Ph, and assignment of the metalnitrogen stretching frequency. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 46, n. 14, p. 2347-2352, 1968.
- 80 VOS, J. G.; GROENEVELD, W. L. Pyrazolato and related anions. Part I. Bidentate coordination of the pyrazolato ion. **Inorganica Chimica Acta**, v. 24, p. 123-126, 1977.
- 81 VOS, J. G.; GROENEVELD, W. L. Pyrazolato and related anions. Part II. Salts of halogeno pyrazoles. **Inorganica Chimica Acta**, v. 26, p. 71-76, 1978.
- 82 VOS, J. G.; GROENEVELD, W. L. Pyrazolato and related anions. Part III. Vibrational assignments of salts and neutral ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 27, p. 173-180, 1978.
- 83 NIEUWPOORT, G.; VOS, J. G.; GROENEVELD, W. L. Pyrazolato and related anions. Part IV. Salts of 4-nitropyrazole. **Inorganica Chimica Acta**, v. 29, p. 117-123, 1978.

- 84 VOS, J. G.; GROENEVELD, W. L. Pyrazolato and related anions. Part V. Transition metal salts of 4-methylpyrazole. **Transition Metal Chemistry**, v. 4, p. 137-141, 1979.
- 85 MASCIOCCHI, N.; ARDIZZOIA, G. A.; MASPERO, A.; LA MONICA, G.; SIRONI, A. Metal pyrazolato complexes. Synthesis, characterization, and X-ray powder diffraction studies of group 12 coordination polymers. **Inorganic Chemistry**, v. 38, p. 3657-3664, 1999.
- 86 EHLERT, M. K.; RETTIG, S. J.; STORR, A.; THOMPSON, R. C.; TROTTER, J. Zinc 3,5-dimethylpyrazolate complexes: synthesis and structural studies. The crystal and molecular structure of  $[Zn_2(dmPz)_4(HdmPz)_2]$ . **Canadian Journal of Chemistry**, v. 68, p. 1494-1498, 1990.
- 87 FREM, R. C. G. **Complexos de níquel (0): síntese, reatividade e fotoluminescência**. 1992. 252 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 1992.
- 88 NAKAMOTO, K. **Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds**. 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 1986.
- 89 BECK, W.; FEHLHAMMER, W.; POLLMANN, P.; SCHUIRER, E.; FELDL, K. Darstellung IR und elektronenspektren von azido-metallkomplexen. **Chemische Berichte-Recueil**, v. 100, p. 2335-2361, 1967.
- 90 BUSSETO, L.; PALAZZI, A.; ROS, R. Preparation and reactivity of some new azido-bridged complexes of Pd(II) and Pt(II). **Inorganica Chimica Acta**, v. 13, p. 233-238, 1975.
- 91 GODOY NETTO, A. V.; FREM, R. C. G.; MAURO, A. E. Synthesis and spectroscopic characterization of a novel coordination polymer of palladium(II) with pyrazole and azido ligands. **Molecular Crystals and Liquid Crystals**, v. 374, p. 255-260, 2002.
- 92 BECK, W.; FEHLHAMMER, W. P.; POLLMANN, P.; TOBIAS, R. S. New azide bridged metal complexes,  $[Au(CH_3)_2N_3]_2$  and  $[(C_6H_5)_3PPd(N_3)_2]_2$ . **Inorganica Chimica Acta**, v. 2, p. 467-470, 1968.
- 93 COLLINS, L. A.; FRANZBLAU, S. G. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 41, n. 5, p. 1004-1009, 1997.