



**Universidade Estadual Paulista  
"Júlio de Mesquita Filho"  
Instituto de Química -  
Araraquara**



Tese de Doutorado

**Espécies moleculares e supramoleculares de  
Pd(II) com ligantes mono, bi e polidentados:  
caracterização estrutural e atividades  
biológicas**

**ANTONIO CARLOS MORO**

Araraquara  
2011

**ANTONIO CARLOS MORO**

**Espécies moleculares e supramoleculares de  
Pd(II) com ligantes mono, bi e polidentados:  
caracterização estrutural e atividades  
biológicas**

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

Orientador: Prof. Dr. Antonio Eduardo Mauro

Co-orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto

Araraquara

2011

FICHA CATALOGRÁFICA

M867e Moro, Antonio Carlos  
Espécies moleculares e supramoleculares de Pd(II) com ligantes mono, bi e polidentados : caracterização estrutural e atividades biológicas / Antonio Carlos Moro. – Araraquara : [s.n], 2011  
127 p. : il.

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

1. Química Inorgânica. 2. Ciclopaladado. 3. Antitumoral.  
4. Tuberculose. I. Título.

## **DADOS CURRICULARES**

### **1. Dados Pessoais**

Nome: Antonio Carlos Moro

Endereço Residencial: Rua Manoel dos Santos Freire, 263, Centro  
Boituva-SP, CEP: 18550-000  
Telefone: (15) 3263-1184  
Celular: (15) 9713-6695

Avenida Arthur Bugni, 64 – Esquina, Jardim Vitória  
Araraquara-SP, CEP: 14800-075  
Telefone: (16) 3357-6106

moro@iq.unesp.br  
acmoro81@yahoo.com.br

### **2. Formação Acadêmica**

**2007-2011** Doutorado em Química - Área de Concentração: Inorgânica  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, IQ-UNESP,  
Araraquara.

**2005-2007** Mestrado em Química - Área de Concentração: Inorgânica  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, IQ-UNESP,  
Araraquara.

**2000-2005** Licenciatura em Química  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, IQ-UNESP,  
Araraquara.

### **3. Atividades Científicas**

#### **3.1. Menção Honrosa**

Melhor trabalho da área de Química Medicinal apresentado durante a sessão de painéis no 7<sup>th</sup> International Congress of Pharmaceutical Sciences (CIFARP 2009), intitulado “Cyclopalladated Complex: Synthesis, X-Ray Structure and Antitumor Activity”.

#### **3.2. Artigos Completos Publicados em Periódicos**

MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V.; MORO, A. C.; FERREIRA, J. G.; SANTOS, R. H. A.; ALMEIDA, E. T. de. Molecular and Crystal Structure of Di( $\mu$ -N,S-thiocyanato)-bis[(N,N-dimethylbenzylamine-C<sup>2</sup>,N)palladium(II)]. **X-ray Structure Analysis Online**, v. 25, p. 65-66, 2009.

LUCCA NETO, V. A.; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V.; MORO, A. C.; NOGUEIRA, V. M. Mono and dinuclear Pd(II) complexes with pyrazole and imidazole-type ligands. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 97, p. 57-60, 2009.

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.

MORO, A. C.; MAURO, A. E.; LEGENDRE, A. O.; GODOY 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>(μ-ted)]. **Analytical Sciences X-ray Structure Analysis Online**, v. 24, p. x149-x150, 2008.

MORO, A. C.; MAURO, A. E.; ANANIAS, S. R.; STEVANATO, A.; LEGENDRE, A. O. Synthesis, characterization and thermal behavior of mono- and dinuclear palladium(II) compounds containing N,S donor ligands. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 87, p. 721-724, 2007.

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.

CAIRES, A. C. F.; MAURO, A. E.; MORO, A. C.; LEGENDRE, A. O.; ANANIAS, S. R. Síntese e emprego do ciclometalado [Pd(dmba)(N<sub>3</sub>)(PPh<sub>3</sub>)] em processos catalíticos envolvendo a N-carbonilação redutiva de nitroarenos a carbamatos e na síntese de derivados da uréia. **Química Nova**, v. 29, p. 750-754, 2006.

LUCCA NETO, V. A.; MAURO, A. E.; ANANIAS, S. R.; STEVANATO, A.; MORO, A. C. Síntese e emprego do [Pd(dmba)(NCO)(PPh<sub>3</sub>)] em processos catalíticos envolvendo a preparação de derivados da uréia e de alcóxicarbonil complexos. **Eclética Química**, v. 31, p. 75-81, 2006.

MORO, A. C.; MAURO, A. E.; ANANIAS, S. R. Clivagem dos ciclopalladados diméricos [Pd(dmba)(μ-X)]<sub>2</sub> (dmba = N,N-dimetilbenzilamina; X = Cl, N<sub>3</sub>, NCO) por tiouréia. **Eclética Química**, v. 29, p. 57-61, 2004.

### 3.3. Artigos Aceitos para Publicação

SANTANA, A. M.; FERREIRA, J. G.; MORO, A. C.; LEMOS, S. C.; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V.; FREM, R. C. G.; SANTOS, R. H. A. Self-assembly of cyclometallated Pd(II) compounds directed by C-H...π interactions: a structural evidence for metalloaromaticity in a cyclopalladated ring. **Inorganic Chemistry Communications**, 2010.

ARANTES, F. C. C.; MORO, A. C.; KLEIN, I. S.; SILVA, C. da; GODOY NETTO, A. V.; MAURO, A. E.; NOGUEIRA, V. M. Thermal study of mononuclear Pd(II) complexes of the type  $[\text{Pd}(\text{X})_2(\text{Rtu})(\text{PPh}_3)]$  (X = Cl, SCN; Rtu = N-methylthiourea, N-phenylthiourea). **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 2010.

#### **4. Experiência Profissional**

**2005-** Colégio “Monsenhor João Sandoval Pacheco” – Boituva

Professor de Curso Técnico em Química.

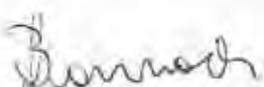
## ANTONIO CARLOS MORO

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

Araraquara, 09 de fevereiro de 2011.

### BANCA EXAMINADORA

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

  
Prof. Dr. Gilbert Bannach  
Faculdade de Ciências – UNESP, Bauru

  
Prof. Dr. Douglas Wagner Franco  
Instituto de Química – USP, São Carlos

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

  
Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon  
Instituto de Química - USP, São Carlos

Dedico este trabalho aos meus pais Antonio e Carmem,  
pelo amor incondicional que sempre demonstraram  
por mim, e por meus irmãos Ernesto e Lisângela.

“Amigo é coisa para se guardar  
Debaixo de sete chaves  
Dentro do coração  
Assim falava a canção que na América ouvi...”

Milton Nascimento

## Agradecimentos

Certamente, minha permanência em Araraquara foi repleta por estimadas amizades! Amigos e amigas que estiveram sempre ao meu lado durante este período de muito trabalho, estudo e realizações.

Cabe salientar, os momentos agradáveis na “república”, juntamente com os amigos: Amadeu, André, Beaves, Chico (“Corpo Loco”), Fernando, Lidervan, Roberval, Sugera e Tiago.

Agradeço à Meire pelas conversas, bem como pela companhia agradável no restaurante universitário.

Agradeço imensamente ao professor Mauro por todos os ensinamentos, pelos valiosos conselhos, pelos incentivos oferecidos e por motivar todos os seus alunos a seguir em frente, bem como ao Adelino pelas valiosas discussões sobre o trabalho. Meu sincero agradecimento à Sandrinha, pelo período que foi minha colaboradora. Pela imensa contribuição que vocês prestaram à minha formação acadêmica: **MUITO OBRIGADO!!!**

Muito obrigado ao Alexandre, que participou significativamente deste trabalho, com a obtenção dos arranjos supramoleculares. Outra pessoa que jamais será esquecida por mim, minha amiga lolanda, que contagiava a todos no laboratório com seu bom humor. Vale frisar, um trecho da música composta por mim, pela lolanda e pelo Alexandre, lembrando que qualquer semelhança com a música do Martinho da Vila é mera coincidência: “Já tive complexos de todas as cores, com vários ligantes, metalosensores...”

Ao pessoal do laboratório de Química de Coordenação e Organometálicos, Adriano, Alessandra, Alexandre, Chico, Cris, Carol, Fellipe, Gislaine, Homer, Irene (amiga de todas as horas), Valéria (nossa estimada secretária), Janaína, Katinha, Natália, Patrícia, Pedro (Kitassato), Rodrigo, Ronaldo, Saha, Silmar e Treu, agradeço tanto pelas participações diretas e indiretas no trabalho como pelos momentos descontraídos no laboratório.

Meus agradecimentos aos professores e pós-graduandos que viabilizaram diversos experimentos, cabendo salientar o Prof. Dr. Eduardo T. de Almeida (UNIFAL), obtenção das curvas TG e DTA; Prof. Dr. Eduardo E. Castellano (USP/São Carlos) e Prof. Dr. Manfredo Hörner (UFMS), elucidação estrutural via difratometria de raios X por monocristal; Profa. Dra. Iracilda Z. Carlos, Marcela B.

Quilles, Marisa C. P. Placeres (UNESP), ensaios de citotoxicidade; Profa. Dra. Eliana A. Varanda, Flávia A. Resende (UNESP), ensaios de mutagenicidade; Profa. Dra. Clarice Q. F. Leite, Fernando R. Pavan (UNESP), investigação da atividade antimicobacteriana.

Meu sincero agradecimento aos membros da comissão examinadora Prof. Dr. Douglas Wagner Franco (USP/São Carlos), Prof. Dr. Roberto Santana da Silva (USP/Ribeirão Preto), Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon (USP/São Carlos) e Prof. Dr. Gilbert Bannach (UNESP/Bauru) pela leitura atenta do trabalho, a qual possibilitou valiosas sugestões.

À Carol pelos bons momentos que vivemos juntos.

Aos meus pais Antonio e Carmem, que sempre procuraram me mostrar o caminho mais correto, sendo sempre pais exemplares para seus filhos. Aos meus irmãos Ernesto e Lisângela, por nossa união, amizade e cumplicidade. À minha cunhada Ariane e ao meu cunhado Arquimedes (Mede) pelos inúmeros momentos descontraídos. À menina de ouro da família, minha sobrinha Thainá. Ao meu sobrinho Vinícius que encanta a todos com seus 2 aninhos.

Aos meus tios Lito e Elena e primos Cid e Eoná, pela convivência agradabilíssima das nossas famílias.

A Deus por nortear o meu caminho.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

## RESUMO

Os ciclopaladados do tipo  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{X})\text{L}]$  e  $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\mu\text{-L})]$  ( $\text{Hdmba} = \text{N,N}$ -dimetilbenzilamina;  $\text{X} =$  haletos ou pseudo-haletos;  $\text{L} =$  ligantes mono ou bidentados) são compostos estáveis ao ar e empregados em vários estudos biológicos devido a seus potenciais antitumorais.

Este trabalho contempla a síntese e caracterização estrutural dos ciclopaladados mononucleares  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{X})\text{tu}]$  ( $\text{tu} =$  tiouréia;  $\text{X} = \text{Br}$  (**8**),  $\text{I}$  (**9**)), binucleares  $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{X})_2(\mu\text{-bpp})]$  ( $\text{bpp} = 1,3$ -bis(4-piridil)propano;  $\text{X} = \text{Cl}$  (**10**),  $\text{Br}$  (**11**),  $\text{NCO}$  (**12**),  $\text{N}_3$  (**13**)), e poliméricos  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**),  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Pd}(\text{CN})_4\}]_n$  (**15**), bem como das espécies  $[\text{Pd}_2(\text{Cl})_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**16**),  $[\text{Pd}_2(\text{Br})_2(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**17**) e  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**18**) ( $\text{PPh}_3 =$  trifenilfosfina;  $\text{ted} =$  trietilenodiamina). As estruturas foram propostas com base em medidas de análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho e espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

As estruturas de  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-Br})_2]$  (**4**),  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Br})\text{tu}]$  (**8**) e  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**18**) foram determinadas via difração de raios X por monocristal. Este estudo evidenciou também que as ligações hidrogênio são importantes para direcionar a auto-associação das espécies **8** e **18** durante a cristalização.

O comportamento térmico dos compostos **10-12**, **14-17** foi investigado por termogravimetria e análise térmica diferencial e os resíduos caracterizados por difração de raios X, método do pó. Além destes, foram sintetizadas as espécies conhecidas  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Cl})\text{tu}]$  (**6**) e  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{N}_3)\text{tu}]$  (**7**), com o intuito de investigar suas atividades biológicas e compará-las com as de outras espécies que apresentam os mesmos ligantes ( $\text{dmba}$  e  $\text{tu}$ ).

As citotoxicidades *in vitro* dos ciclopaladados e da cisplatina (droga padrão) foram avaliadas frente a três linhagens de células tumorais (LM3, adenocarcinoma mamário; LP07, adenocarcinoma pulmonar; e C-6, glioma cerebral). Além disso, a capacidade dos complexos em induzir mutação mediante o teste de Ames em linhagem de *Salmonella typhimurium* TA 98 foi investigada. Os complexos também foram testados frente a *Mycobacterium tuberculosis* e os valores de CIM

(concentração inibitória mínima) foram determinados. O ciclopaladado heteronuclear  $[\{Pd(dmba)\}_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}]_n$  (**14**) apresenta atividade antimicobacteriana expressiva, com valor de CIM comparável ou melhor que aqueles referentes a alguns fármacos usados clinicamente contra a tuberculose.

**Palavras-chave:** ciclopaladado, química supramolecular, antitumoral, mutagenicidade, tuberculose.

## ABSTRACT

Cyclopalladated complexes of the type  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{X})\text{L}]$  and  $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\mu\text{-L})]$  (Hdmba = N,N-dimethylbenzylamine; X = halides or pseudohalides; L = monodentate or bidentate ligands) are air stable compounds and nowadays employed in several biological studies because of their potential antitumour activities.

This research deals with the synthesis and structural characterization of the mononuclear cyclopalladated compounds  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{X})\text{tu}]$  (tu = thiourea; X = Br (**8**), I (**9**)), dinuclear  $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{X})_2(\mu\text{-bpp})]$  (bpp = 1,3-bis(4-pyridyl)propane); X = Cl (**10**), Br (**11**), NCO (**12**), N<sub>3</sub> (**13**)), and polymers  $\{[\text{Pd}(\text{dmba})]_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}\}_n$  (**14**),  $\{[\text{Pd}(\text{dmba})]_2\{\mu\text{-Pd}(\text{CN})_4\}\}_n$  (**15**), as well of the species  $[\text{Pd}_2(\text{Cl})_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**16**),  $[\text{Pd}_2(\text{Br})_2(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**17**) and  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**18**) (PPh<sub>3</sub> = triphenylphosphine; ted = triethylenediamine). The compounds structures were proposed on the basis of elemental analysis, infrared vibrational spectroscopy and nuclear magnetic resonance spectroscopy.

The crystal and molecular structures of  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-Br})]_2$  (**4**),  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Br})\text{tu}]$  (**8**) and  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**18**) were determined by single-crystal X-ray diffraction measurements. This study also showed that the hydrogen bonds play an important role for directing self-assembly of **8** and **18** species during the crystallization.

The thermal behavior of the compounds **10-12**, **14-17** was studied by thermogravimetry and differential thermal analysis and the final decomposition products were identified by X-ray powder diffraction. In addition to these compounds, the known ones  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Cl})\text{tu}]$  (**6**) and  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{N}_3)\text{tu}]$  (**7**) were prepared in order to have their biological activities studied and compared with other ones containing the same ligands (dmba and tu).

In vitro cytotoxicity assays of cyclopalladated complexes and cisplatin (standard antitumour drug) were carried out using three tumour cell lines (LM3, mammary adenocarcinoma; LP07, lung adenocarcinoma; and C-6, brain glioma). Moreover, it was evaluated the capacity of complexes to induce mutation using Ames test with *Salmonella typhimurium* TA 98. The complexes were also tested against *M. tuberculosis* and their MIC (minimal inhibitory concentration) values were determined. The heteronuclear cyclopalladated  $\{[\text{Pd}(\text{dmba})]_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}\}_n$  (**14**) shows

remarkable antimycobacterial activity, with a MIC value comparable or better than some commercial antitubercular drugs.

**Keywords:** cyclopalladated, supramolecular chemistry, antitumour, mutagenicity, tuberculosis.

## LISTA DE FIGURAS

Fig. 1- Formação do anel ciclometalado [2]. .....	23
Fig. 2- Algumas espécies ciclopaladadas [3]. .....	23
Fig. 3(a) Reatividade de complexo ciclopaladado dimérico frente a ligantes neutros (L) e aniônicos (X). (b) Algumas aplicações dos ciclopaladados.....	24
Fig. 4(a) Estrutura molecular do $[Pd(p-is.TSCN)]_4$ determinada por difratometria de raios X por monocristal. (b) Representação da coordenação do ligante p-is.TSCN ao paládio.....	25
Fig. 5- Espécie binuclear, cuja conexão entre as unidades ciclopaladadas é mantida pela adenina [19].....	26
Fig. 6(a e b) Representação dos ciclopaladados binucleares a e b. (c) Atividade citotóxica de b e da cisplatina frente às células tumorais B16.....	27
Fig. 7(a) Complexos de Pd(II) contendo [26-28] os ligantes isn em (1), ciprofloxacino em (2) e Happtsc em (3). (b) Fármacos isoniazida (INH), pirazinamida (PZA) e tiacetazona utilizados no tratamento da tuberculose [22]. .....	29
Fig. 8- Estrutura do $[Fe^{II}(CN)_5(INH)]^{3-}$ [24]. .....	30
Fig. 9- Semelhanças entre a hidroxuréia e a tiacetazona com a tiouréia e do nitroprussiato com os íons cianometalatos de Pd(II) e Ni(II).....	30
Fig. 10(a) Doxorubicina [33]. (b) Ilustração da intercalação entre os pares de bases do DNA [35]. (c) Complexo catiônico $[Pt^{II}(bipy)(dphtu)_2]^{2+}$ [34]. .....	32
Fig. 11- Fórmula estrutural do $[PtCl(en)(ACRAMTU)](NO_3)_2$ .....	32
Fig. 12- Ilustração do maior teor de receptores de transferrina em célula cancerosa, com relação à célula sadia.....	33
Fig. 13(a) Representação da ligação hidrogênio entre duas moléculas de água [40] (b) Arranjos comuns de ligações hidrogênio [41]. .....	34
Fig. 14- Exemplos de padrões de ligações hidrogênio [41]. .....	35
Fig. 15(a) Cadeia Supramolecular [44] formada por ligações de hidrogênio N–H...Cl–Pd e C–H...Cl–Pd entre as unidades adjacentes do complexo $[PdCl_2(PPh_3)(tu)] \cdot CH_3OH$ . (b) Ilustração da estrutura molecular do $[PdCl_2(PPh_3)(tu)] \cdot CH_3OH$ . .....	35
Fig. 16- Cadeia polimérica [45] formada por ligações hidrogênio do $[Pd(SCN)_2(HdmPz)_2]_n$ . .....	36
Fig. 17- Fórmula estrutural plana dos ligantes 4,4'-bipy, bpp e ted. .....	36
Fig. 18- Formação do metalociclofano $[Pd(en)(\mu-4,4'-bipy)]_4(NO_3)_8$ [46]. .....	37
Fig. 19- Diferentes conformações do ligante bpp. .....	37
Fig. 20(a) Representação das coordenações dos grupos bpp e $N_3$ ao Ni(II) no complexo $[Ni_2(bpp)_4(N_3)_4]_n$ . (b) Estrutura interpenetrada do $[Ni_2(bpp)_4(N_3)_4]_n$ [49]. .....	38
Fig. 21(a) Unidade assimétrica $[Cu_2(bpp)_4(NCS)_4]$ . (b) Estrutura bidimensional [51] interpenetrada do $[Cu_2(bpp)_4(NCS)_4]_n$ . .....	39
Fig. 22(a) Ilustração das coordenações dos ligantes ao redor do Ni(II) no $[Ni(bpp)_{1,5}(H_2O)(OH-bdc)]_n$ . (b) Representação da estrutura do tipo escada. (c) Polímero constituído pela interpenetração das escadas moleculares.....	39
Fig. 23- Estrutura do composto $[Cu_2(4,4'-bbz)_2(ted)]_n$ .....	40

Fig. 24(a) Ilustração dos polímeros 1-3 do tipo $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OOC-R-COO})_2(\mu\text{-ted})]_n$ ; (b) Representação esquemática da acomodação de moléculas de argônio nos poros dos compostos 1-3..	41
Fig. 25- Ilustração [57] da inclusão do poliestireno nos canais do $[\text{Zn}_2(\text{bdc})_2\text{ted}]_n$ (bdc = 1,4-benzenodicarboxilato).	42
Fig. 26- O sal de tetrazólio (MTT) sofre metabolização pelas proteinases mitocondriais das células vivas formando cristais de formazana [63].	53
Fig. 27- Configuração esquemática do preparo da placa para a determinação da CIM utilizando Alamar Blue como revelador.	57
Fig. 28- Espectro vibracional na região do IV dos complexos $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-X})]_2$ (X = Br (4), I (5))	60
Fig. 29- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz), em DMSO-D6, do $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-Br})]_2$ (4).	61
Fig. 30- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz), em DMSO-D6, do $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-I})]_2$ (5).	61
Fig. 31- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz), em DMSO-D6, do $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-Br})]_2$ (4).	62
Fig. 32- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz), em DMSO-D6, do $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-I})]_2$ (5).	63
Fig. 33- Estrutura molecular do $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-Br})]_2$ (4).	64
Fig. 34- Espectro vibracional na região do IV dos compostos tiouréia (tu) e $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{X})\text{tu}]$ (X = Br (8), I (9)).	66
Fig. 35- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ , DMSO-D6, do composto $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Br})\text{tu}]$ (8) (200 MHz).	67
Fig. 36- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ , DMSO-D6, do composto $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{I})\text{tu}]$ (9) (200 MHz).	68
Fig. 37- Estruturas de ressonância da tiouréia [77,81].	69
Fig. 38- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz), em DMSO-D6, do $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Br})(\text{tu})]$ (8).	69
Fig. 39- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz), em DMSO-D6, do $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{I})(\text{tu})]$ (9).	70
Fig. 40- Estrutura proposta para os complexos $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{X})\text{tu}]$ (X = Br (8), I (9)).	70
Fig. 41- Estrutura molecular [10] do complexo $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Br})\text{tu}]$ (8).	71
Fig. 42- Ilustração dos anéis $R_2^1(6)$ e do anel $R_2^2(12)$	72
Fig. 43- Representação do anel supramolecular $R_2^2(12)$	73
Fig. 44- Representação da cadeia $C_2^1(4)$	73
Fig. 45- Ilustração da cadeia polimérica unidimensional. Os átomos de C e H do ligante dmba são omitidos, exceto o carbono coordenado ao metal.	74
Fig. 46- Espectro vibracional na região do IV dos compostos 1,3-bis(4-piridil)propano (bpp) e $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{X})_2(\mu\text{-bpp})]$ (X = Cl (10), Br (11), NCO (12), N <sub>3</sub> (13)).	75
Fig. 47- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500MHz), em $\text{CDCl}_3$ , do $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{Cl})_2(\mu\text{-bpp})]$ (10).	77
Fig. 48- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz), em $\text{CDCl}_3$ , do $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{Br})_2(\mu\text{-bpp})]$ (11).	78
Fig. 49- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz), em $\text{CDCl}_3$ , do $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{NCO})_2(\mu\text{-bpp})]$ (12).	78
Fig. 50- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz), em $\text{CDCl}_3$ , do $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{N}_3)_2(\mu\text{-bpp})]$ (13).	79
Fig. 51- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125MHz), em $\text{CDCl}_3$ , do $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{Cl})_2(\mu\text{-bpp})]$ (10).	80
Fig. 52- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125MHz), em $\text{CDCl}_3$ , do $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{Br})_2(\mu\text{-bpp})]$ (11).	80
Fig. 53- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125MHz), em $\text{CDCl}_3$ , do $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{NCO})_2(\mu\text{-bpp})]$ (12).	81
Fig. 54- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125MHz), em $\text{CDCl}_3$ , do $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{N}_3)_2(\mu\text{-bpp})]$ (13).	81

Fig. 55- Curvas TG e DTA dos compostos $[Pd_2(dmmba)_2(X)_2(\mu-bpp)]$ [X= Cl (10), Br (11), NCO (12)].	83
Fig. 56- Difratoograma de raios X, método do pó, obtido para o resíduo final da termodecomposição do $[Pd_2(dmmba)_2(Cl)_2(\mu-bpp)]$ (10).	84
Fig. 57- Estrutura proposta para os compostos $[Pd_2(dmmba)_2(X)_2(\mu-bpp)]$ [X= Cl (10), Br (11), NCO (12), $N_3$ (13)].	84
Fig. 58- Diagrama de orbitais moleculares simplificado para nitrosilo-complexos pseudo-octaédricos contendo $NO^+$ [39].	86
Fig. 59- Espectro vibracional na região do IV dos compostos $Na_2[Fe(CN)_5NO] \cdot 2H_2O$ e $\{[Pd(dmmba)]_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}\}_n$ (14).	88
Fig. 60- Espectro vibracional na região do IV do $K_2[Pd(CN)_4] \cdot 3H_2O$ .	88
Fig. 61- Espectro vibracional na região do IV do $\{[Pd(dmmba)]_2\{\mu-Pd(CN)_4\}\}_n$ (15).	89
Fig. 62- Espectro de RMN de $^1H$ (500MHz), em $dmsO-d_6$ , do $\{[Pd(dmmba)]_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}\}_n$ (14), *acetona.	90
Fig. 63- Espectro de massas do $\{[Pd(dmmba)]_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}\}_n$ (14), modo de ionização positivo.	90
Fig. 64- Espectro de massas do $\{[Pd(dmmba)]_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}\}_n$ (14), modo de ionização negativo.	91
Fig. 65- Curvas TG e DTA dos compostos $\{[Pd(dmmba)]_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}\}_n$ (14) e $\{[Pd(dmmba)]_2\{\mu-Pd(CN)_4\}\}_n$ (15).	93
Fig. 66- Difratoograma de raios X, método do pó, obtido para o resíduo final da termodecomposição do $\{[Pd(dmmba)]_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}\}_n$ (14).	93
Fig. 67- Estruturas propostas para os compostos $\{[Pd(dmmba)]_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}\}_n$ (14) e $\{[Pd(dmmba)]_2\{\mu-Pd(CN)_4\}\}_n$ (15). Para simplificação, os anéis ciclopaladados estão representados pelos átomos de C e N da dmmba.	94
Fig. 68- Espectro vibracional na região do IV dos compostos trietilenodiamina (ted), $[Pd_2(Cl)_4(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (16), $[Pd_2(Br)_2(Cl)_2(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (17) e $[Pd_2(N_3)_4(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (18).	95
Fig. 69- Representação ORTEP da unidade assimétrica do $[Pd_2(N_3)_4(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (18).	97
Fig. 70- Representação ORTEP das interações Pd-NNN $\cdots$ Pd.	97
Fig. 71- Arranjo supramolecular 2D formado por ligações hidrogênio C-H $\cdots$ N.	99
Fig. 72- Demonstração da notação $C_2^1(12)$ .	99
Fig. 73- Estrutura proposta para os compostos $[Pd_2(Cl)_4(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (16) e $[Pd_2(Br)_2(Cl)_2(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (17).	100
Fig. 74- Espectro de RMN de $^1H$ (500 MHz), em $CDCl_3$ , do $[Pd_2(Cl)_4(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (16).	101
Fig. 75- Espectro de RMN de $^1H$ (500 MHz), em $CDCl_3$ , do $[Pd_2(Br)_2(Cl)_2(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (17).	101
Fig. 76- Espectro de RMN de $^1H$ (500 MHz), em $CDCl_3$ , do $[Pd_2(N_3)_4(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (18).	101
Fig. 77- Espectro de RMN de $^{13}C$ (125MHz), em $CDCl_3$ , do $[Pd_2(Cl)_4(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (16).	102
Fig. 78- Espectro de RMN de $^{31}P$ (202 MHz), em $CDCl_3$ , dos compostos $[Pd_2(Cl)_4(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (16), $[Pd_2(Br)_2(Cl)_2(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (17) e $[Pd_2(N_3)_4(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (18).	103
Fig. 79- Curvas TG e DTA dos compostos $[Pd_2(Cl)_4(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (16) e $[Pd_2(Br)_2(Cl)_2(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (17).	105

Fig. 80- Relação dose-efeito do [Pd(dmba)(Cl)tu] (6) para adenocarcinoma pulmonar murino (LP07) após exposição por 24 h. A curva representa a média de três ensaios e cada ensaio foi realizado em triplicata. .... 106

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Reagentes e solventes utilizados. ....	44
Tabela 2- Principais bandas observadas no espectro IV, $\text{cm}^{-1}$ , dos compostos .....	60
[Pd(dmba)( $\mu$ -X)] <sub>2</sub> (X = Br (4), I (5))......	60
Tabela 3- Dados de RMN de <sup>13</sup> C (ppm), DMSO-D6, dos compostos [Pd(dmba)( $\mu$ -X)] <sub>2</sub> (X = Br (4), I (5)). .....	62
Tabela 4- Principais distâncias (Å) e ângulos de ligação (°) no [Pd(dmba)( $\mu$ -Br)] <sub>2</sub> (4).....	65
Tabela 5- Principais bandas observadas no espectro IV, $\text{cm}^{-1}$ , referentes à tu livre e coordenada.....	67
Tabela 6- Dados de RMN de <sup>1</sup> H (ppm), DMSO-D6, dos compostos tiouréia (tu) e [Pd(dmba)(X)tu] (X = Br (8), I (9)). .....	68
Tabela 7- Principais distâncias (Å) e ângulos de ligação (°) no [Pd(dmba)(Br)tu] (8). .....	71
Tabela 8- Distâncias (Å) e ângulos (°) referentes às ligações hidrogênio. ....	74
Tabela 9- Principais bandas observadas no espectro IV, $\text{cm}^{-1}$ , dos compostos bpp, [Pd <sub>2</sub> (dmba) <sub>2</sub> (X) <sub>2</sub> ( $\mu$ -bpp)] (X = Cl (10), Br (11), NCO (12), N <sub>3</sub> (13)). .....	76
Tabela 10- Dados de RMN de <sup>1</sup> H ( $\delta$ ppm), CDCl <sub>3</sub> , dos compostos bpp e [Pd <sub>2</sub> (dmba) <sub>2</sub> (X) <sub>2</sub> ( $\mu$ -bpp)] [X= Cl (10), Br (11), NCO (12), N <sub>3</sub> (13)]......	77
Tabela 11- Dados de RMN de <sup>13</sup> C (ppm), CDCl <sub>3</sub> , dos compostos bpp e [Pd <sub>2</sub> (dmba) <sub>2</sub> (X) <sub>2</sub> ( $\mu$ -bpp)] [X= Cl (10), Br (11), NCO (12), N <sub>3</sub> (13)]......	82
Tabela 12- Principais dados termoanalíticos das curvas TG e DTA dos compostos [Pd <sub>2</sub> (dmba) <sub>2</sub> (X) <sub>2</sub> ( $\mu$ -bpp)] [X= Cl (10), Br (11), NCO (12)]. .....	83
Tabela 13- Dados obtidos por espectroscopia no IV, $\text{cm}^{-1}$ , dos compostos Na <sub>2</sub> [Fe(CN) <sub>5</sub> NO]·2H <sub>2</sub> O, K <sub>2</sub> [Pd(CN) <sub>4</sub> ]·3H <sub>2</sub> O, [{Pd(dmba)} <sub>2</sub> { $\mu$ -Fe(CN) <sub>5</sub> NO}] <sub>n</sub> (14) e [{Pd(dmba)} <sub>2</sub> { $\mu$ -Pd(CN) <sub>4</sub> }] <sub>n</sub> (15).....	87
Tabela 14- Principais dados termoanalíticos das curvas TG e DTA dos compostos [{Pd(dmba)} <sub>2</sub> { $\mu$ -Fe(CN) <sub>5</sub> NO}] <sub>n</sub> (14) e [{Pd(dmba)} <sub>2</sub> { $\mu$ -Pd(CN) <sub>4</sub> }] <sub>n</sub> (15). .....	92
Tabela 15- Principais bandas observadas no espectro IV, $\text{cm}^{-1}$ , dos compostos [Pd <sub>2</sub> (Cl) <sub>4</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( $\mu$ - ted)] (16), [Pd <sub>2</sub> (Br) <sub>2</sub> (Cl) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( $\mu$ -ted)] (17) e [Pd <sub>2</sub> (N <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( $\mu$ -ted)] (18). .....	96
Tabela 16- Principais distâncias de ligação (Å) e ângulos (°) para [Pd <sub>2</sub> (N <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( $\mu$ -ted)] (18). .....	98
Tabela 17- Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação hidrogênio. ....	98
Tabela 18- Principais dados termoanalíticos das curvas TG e DTA de [Pd <sub>2</sub> (Cl) <sub>4</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( $\mu$ -ted)] (16) e [Pd <sub>2</sub> (Br) <sub>2</sub> (Cl) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( $\mu$ -ted)] (17). .....	104
Tabela 19- Citotoxicidade (IC <sub>50</sub> ) dos compostos de Pd(II), tu, dmba e nitroprussiato de sódio e da droga cisplatina contra as linhagens de células LM3, LP07 e C-6. ....	106
Tabela 20- Atividade mutagênica expressa pela média do número de revertentes, desvio padrão e razão de mutagenicidade (valor entre parênteses) na linhagem TA 98 de <i>S. typhimurium</i> exposta aos compostos de Pd(II) e cisplatina, com (+S9) ou sem (-S9) ativação metabólica. ....	110
Tabela 21- Avaliação mutagênica dos compostos de Pd(II) na linhagem TA 98 de <i>S. typhimurium</i> (continuação da Tabela anterior). .....	110
Tabela 22- Avaliação mutagênica dos complexos de Pd (1 e 14) e do nitroprussiato de sódio (NPS) na linhagem TA 98 de <i>S. typhimurium</i> , na presença (+S9) e ausência (-S9) de ativação metabólica,	

representada pelo número médio de revertentes por placa, desvio padrão e razão de mutagenicidade (valor entre parênteses). .....	111
Tabela 23- Dados referentes à investigação da atividade tuberculostática dos compostos 1, 3-14, tu, dmba, bpp, $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e isoniazida frente a <i>M. tuberculosis</i> . .....	112

## NOTAÇÕES E ABREVIATURAS

Hdmba = N,N-dimetilbenzilamina

dmba = ânion gerado pela perda de um hidrogênio da N,N-dimetilbenzilamina

tu = tiouréia

NPS = nitroprussiato de sódio =  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$

$[\text{Pd}(\text{CN})_4]^{2-}$  = tetracianopaladato(II)

bpp = 1,3-bis(4-piridil)propano

ted = trietilenodiamina

$\text{PPh}_3$  = trifenilfosfina

$\text{IC}_{50}$  = Concentração necessária para inibir em 50% o crescimento celular

LM3 = adenocarcinoma mamário

LP07 = adenocarcinoma pulmonar

C-6 = glioma cerebral

RM = Razão de mutagenicidade

TB = Tuberculose

CIM = Concentração Inibitória Mínima = menor concentração da amostra capaz de eliminar 90% ou mais das micobactérias

IS = Índice de seletividade

### Numeração dos Complexos

$[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-Cl})]_2$  (1)

$[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-NCO})]_2$  (2)

$[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-N}_3)]_2$  (3)

$[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-Br})]_2$  (4)

$[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-I})]_2$  (5)

$[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Cl})\text{tu}]$  (6)

$[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{N}_3)\text{tu}]$  (7)

$[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Br})\text{tu}]$  (8)

$[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{I})\text{tu}]$  (9)

$[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{Cl})_2(\mu\text{-bpp})]$  (10)

$[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{Br})_2(\mu\text{-bpp})]$  (11)

$[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{NCO})_2(\mu\text{-bpp})]$  (12)

$[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{N}_3)_2(\mu\text{-bpp})]$  (13)

$[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (14)

$[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Pd}(\text{CN})_4\}]_n$  (15)

$[\text{Pd}_2(\text{Cl})_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (16)

$[\text{Pd}_2(\text{Br})_2(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (17)

$[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (18)

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	23
1.1 Compostos Ciclometalados .....	23
1.2. Ciclopaladados com Atividade Antitumoral .....	24
1.3. Considerações sobre a Tuberculose .....	27
1.4. As Aplicações Biológicas como Motivação para a Escolha dos Ligantes .....	30
1.5. Considerações sobre Ligações Hidrogênio em Espécies Supramoleculares .....	34
1.6. Breves Considerações sobre a Atuação dos Ligantes 4,4'-bipy, bpp e ted em Espécies Discretas e Poliméricas.....	36
2. OBJETIVOS.....	43
3. PARTE EXPERIMENTAL .....	44
3.1. Reagentes e Solventes Utilizados .....	44
3.2. Métodos Instrumentais .....	45
3.3. Síntese dos Compostos de Partida .....	47
3.3.1. $[Pd(dmba)(\mu-Br)]_2$ (4).....	47
3.3.2. $[Pd(dmba)(\mu-I)]_2$ (5).....	47
3.4. Síntese do $K_2[Pd(CN)_4] \cdot 3H_2O$ .....	47
3.5. Síntese dos Novos Ciclopaladados .....	48
3.5.1. $[Pd(dmba)(Br)tu]$ (8).....	48
3.5.2. $[Pd(dmba)(I)tu]$ (9).....	49
3.5.3. $[Pd_2(dmba)_2(Cl)_2(\mu-bpp)]$ (10).....	49
3.5.4. $[Pd_2(dmba)_2(Br)_2(\mu-bpp)]$ (11) .....	49
3.5.5. $[Pd_2(dmba)_2(NCO)_2(\mu-bpp)]$ (12).....	49
3.5.6. $[Pd_2(dmba)_2(N_3)_2(\mu-bpp)]$ (13) .....	50
3.5.7. $[Pd(dmba)]_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}_n$ (14).....	50
3.5.8. $[Pd(dmba)]_2\{\mu-Pd(CN)_4\}_n$ (15).....	50
3.5.9. $[Pd_2(Cl)_4(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (16).....	51
3.5.10. $[Pd_2(Br)_2(Cl)_2(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (17) .....	51
3.5.11. $[Pd_2(N_3)_4(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (18).....	52
3.6. Determinação da Citotoxicidade ( $IC_{50}$ ) .....	52
3.7. Teste de Ames.....	53
3.8. Investigação da Atividade Antimicrobacteriana .....	55
3.8.1. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM).....	55
3.8.2. Determinação da Citotoxicidade ( $IC_{50}$ ) Utilizando a Linhagem de Macrófagos J774...57	

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	59
4.1. Compostos de Partida $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-X})_2]$ (X = Br (4), I (5)).....	59
4.2. Compostos $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{X})\text{tu}]$ (X = Br (8), I (9)).....	65
4.3. Compostos $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{X})_2(\mu\text{-bpp})]$ (X = Cl (10), Br (11), NCO (12), N <sub>3</sub> (13)) .....	74
4.4. Considerações sobre os Ligantes CN e NO.....	85
4.5. Compostos $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$ (14) e $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Pd}(\text{CN})_4\}]_n$ (15) .....	86
4.6. Compostos $[\text{Pd}_2(\text{Cl})_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$ (16), $[\text{Pd}_2(\text{Br})_2(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$ (17) e $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$ (18).....	94
4.7. Atividade Citotóxica dos Ciclopaladados contra Células Tumorais.....	105
4.8. Investigação da Mutagenicidade pelo Teste de Ames .....	108
4.9. Atividade Antimicobacteriana dos Ciclopaladados .....	112
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	114
6. PERSPECTIVAS .....	118
REFERÊNCIAS .....	119

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Compostos Ciclometalados

Os compostos ciclometalados constituem um importante tópico da química organometálica a se considerar o número expressivo de publicações tratando do assunto [1-3]. Os ciclometalados são assim designados por possuírem em sua estrutura um anel com uma ligação de coordenação, entre um metal de transição M e um átomo doador de elétrons Y pertencente aos grupos 15 ou 16 da tabela periódica, e uma ligação covalente metal-carbono [1,2], Fig. 1. A ligação M-C é formada pela ruptura intramolecular de uma ligação C-H de um complexo de coordenação M→Y.

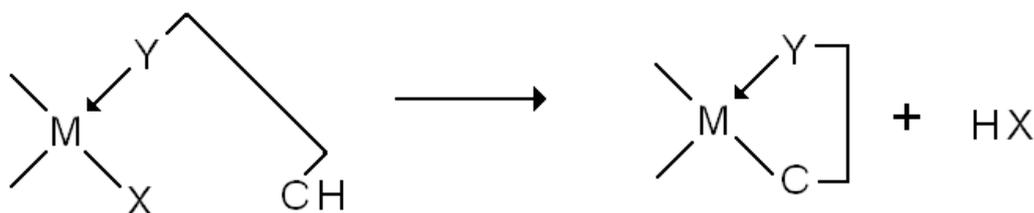


Fig. 1- Formação do anel ciclometalado [2].

Quanto aos ciclopaladados, desde a síntese dos primeiros a partir do azobenzeno, registra-se a preparação de um número expressivo de complexos, pela modificação dos átomos doadores: N, P, As, O, Se ou S; do tamanho do anel: cinco, seis ou mais membros; e da natureza do grupo que contém o átomo de carbono [3,4], como exemplificado na Fig. 2.

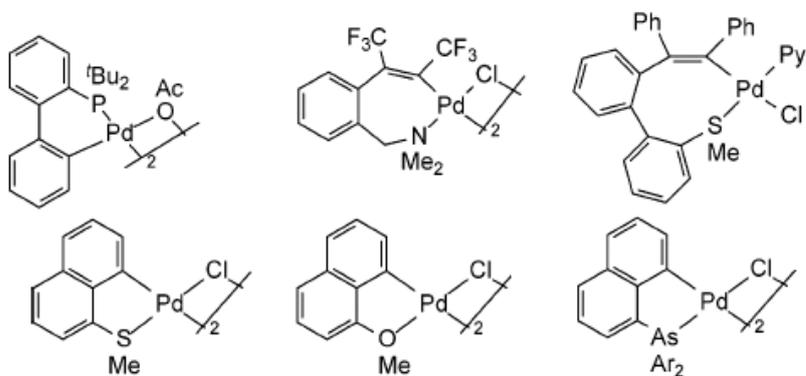
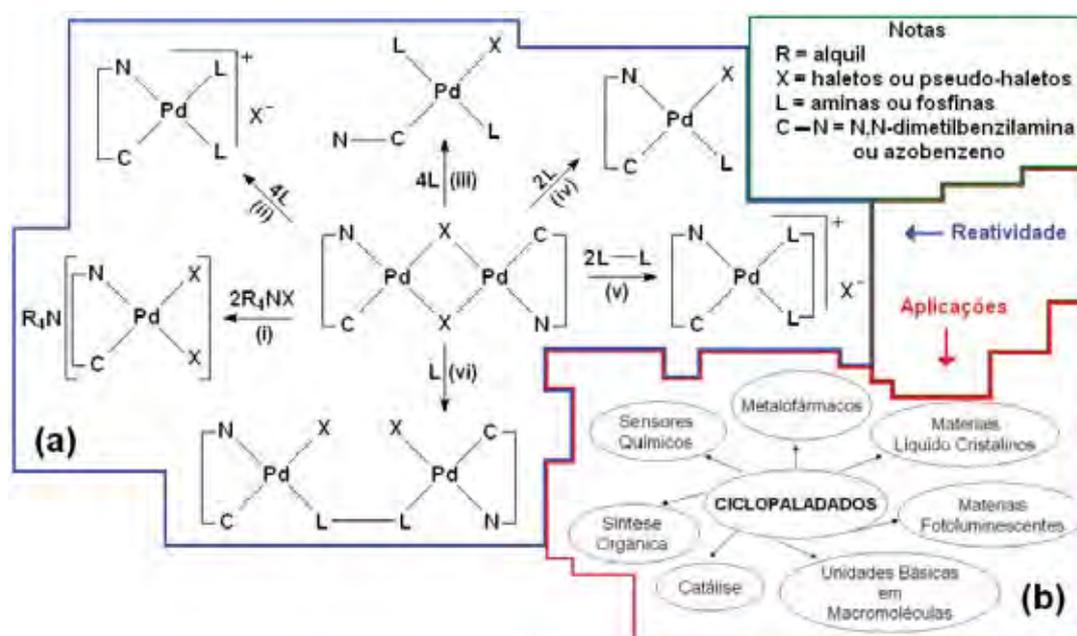


Fig. 2- Algumas espécies ciclopaladadas [3].

Os ciclopaladados exibem uma grande versatilidade reacional frente a ligantes aniônicos ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{N}_3^-$ ,  $\text{NCO}^-$ ,  $\text{SCN}^-$ ) e neutros (como aminas ou fosfinas).

Assim, na Fig 3a observam-se as reações (i-vi) do composto de partida  $[\text{Pd}(\text{C}-\text{N})(\mu\text{-X})_2]$  ( $\text{C}-\text{N} = \text{N,N-dimetilbenzilamina}$  ou azobenzeno;  $\text{X} = \text{haletos}$  ou pseudo-haletos) com os ligantes  $\text{X}$  (i), aminas ou fosfinas monodentadas ( $\text{L}$ ) em (ii-iv), com grupos  $\text{L}-\text{L}$  nitrogenados ou fosforados tanto quelantes (v) quanto lineares (vi), levando à formação de espécies iônicas ou neutras. No que concerne às possíveis aplicações desses complexos (Fig. 3b) destacam-se seus usos em sínteses orgânicas [5], catálise [3], como materiais fotoluminescentes [6], na síntese de materiais líquido-cristalinos [7], como sensores químicos [8] e como unidades básicas na construção de macromoléculas [1]. Na área médica, estes compostos de  $\text{Pd}(\text{II})$  são candidatos promissores a metalofármacos antitumorais [9], tuberculostáticos [10] e antimaláricos [11].



**Fig. 3(a)** Reatividade de complexo ciclopaladado dimérico frente a ligantes neutros (L) e aniônicos (X'). **(b)** Algumas aplicações dos ciclopaladados.

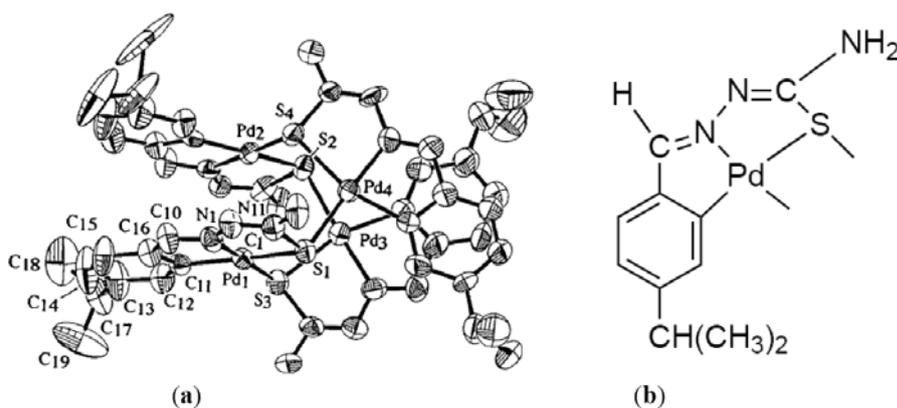
A seguir serão dados breves comentários sobre o emprego de alguns compostos ciclopaladados como agentes antineoplásicos.

### 1.2. Ciclopaladados com Atividade Antitumoral

Indubitavelmente, o interesse inicial na investigação da atividade antineoplásica dos compostos de paládio(II) é devido à semelhança estrutural com os análogos de  $\text{Pt}(\text{II})$ , visto que ambos,  $\text{Pd}$  e  $\text{Pt}$ , originam complexos quadráticos-

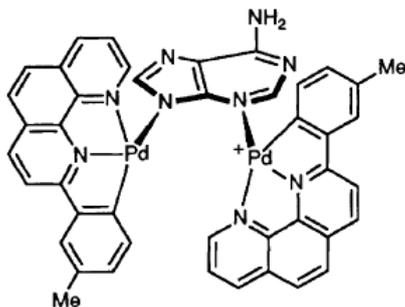
planares [12]. Ao contrário dos compostos de platina, alguns compostos de paládio não mostraram efeito mutagênico no teste de Ames, ou seja, possivelmente os riscos à saúde seriam minimizados pela aplicação dos metalofármacos de paládio [13,14]. Além disso, a utilização das espécies de Pd(II) pode resultar em espectros de atividade distintos, bem como na perda da resistência cruzada relativamente às drogas de Pt(II) [13,15]. No entanto, as espécies de Pd(II) trocam ligantes  $10^5$  vezes mais rápido do que os correspondentes [16] complexos de Pt(II). Esta elevada labilidade das espécies de paládio(II) é minimizada escolhendo ligantes que formam com o metal complexos termodinamicamente estáveis e cineticamente mais inertes [13], como os quelatos organometálicos denominados ciclopaladados.

Assim, na Fig. 4 ilustra-se o  $[\text{Pd}(\text{p-is.TSCN})]_4$ , p-is.TSCN = p-isopropilbenzaldeído tiossemicarbazona, que mostrou-se ativo frente às células resistentes à cisplatina, devido à formação de ligações cruzadas inter-helicais com o DNA, evidenciando um modo de atuação distinto da cisplatina [17]. Além disso, a presença de ligantes S-doadores no ciclopaladado reduz a inativação do composto por glutathiona, bem como minimiza a nefrotoxicidade [18].



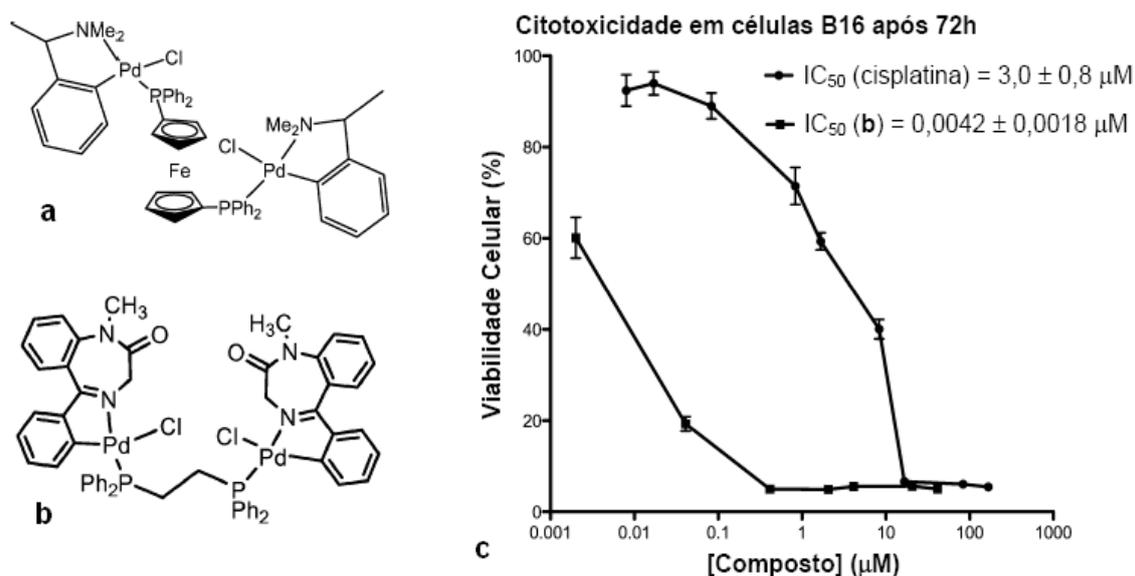
**Fig. 4(a)** Estrutura molecular do  $[\text{Pd}(\text{p-is.TSCN})]_4$  determinada por difratometria de raios X por monocristal. **(b)** Representação da coordenação do ligante p-is.TSCN ao paládio. Figuras adaptadas da ref. [17].

Na Fig. 5 observa-se o complexo  $[\text{Pd}_2(\text{R-phen})_2(\mu\text{-adenina})]\text{NO}_3$ , R-phen = 1,10-fenantrolina substituída, o qual se conecta ao DNA mediante interações hidrofóbicas (intercalação) e eletrostáticas. Essas espécies se comportam como nucleases artificiais de DNA gerando cortes em diferentes sítios do DNA [19]. As nucleases são enzimas responsáveis pela clivagem do ácido nucleico, e são específicas para DNA ou RNA [20].



**Fig. 5-** Espécie binuclear, cuja conexão entre as unidades ciclopaladadas é mantida pela adenina [19].

Os cloro-complexos **a** e **b** (Figuras 6a e 6b) mostram uma grande semelhança estrutural, devido ao caráter binuclear, presença dos anéis paladociclos, bem como de ligantes difosfínicos. Infere-se portanto uma notável versatilidade na obtenção de ciclopaladados análogos para estudos de relação estrutura atividade (SAR). Vale frisar que a atividade biológica do  $[Pd_2(C^2,N-S_{(-)}dmpa)_2(\mu-dppf)Cl_2]$ , Hdmpa = N,N-dimetil-1-fenil-etilamina; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, Fig. 6a, foi investigada *in vivo* e *in vitro*. Os dados oriundos destes experimentos sugeriram que o complexo é um promissor agente antimetastático. Além disso, é importante mencionar a ausência de efeitos colaterais nos ratos tratados, visto que não ocorreram lesões no rim, fígado e baço dos animais após 14 dias de tratamento com o ciclopaladado. Desta forma, o complexo apresenta baixa toxicidade sistêmica e especificidade para tecidos tumorais [21]. No tocante ao outro cloro-complexo (Fig. 6b), o mesmo é formado pela reação de ciclopaladação de duas unidades benzodiazepínicas, as quais são unidas pelo ligante difosfínico dppe (1,2-bis(difenilfosfina)etano). A citotoxicidade desta espécie foi avaliada frente à linhagem tumoral de melanoma murino (B16), sendo a mesma notadamente mais ativa que a droga cisplatina (Fig. 6c) [9].



**Fig. 6(a e b)** Representação dos ciclopaladados binucleares a e b. **(c)** Atividade citotóxica de b e da cisplatina frente às células tumorais B16. Figuras adaptadas da ref. [9].

O tópico seguinte salienta brevemente alguns aspectos sobre a tuberculose.

### 1.3. Considerações sobre a Tuberculose

A tuberculose (TB) é causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, constituindo um grave problema de saúde pública. Especialmente em países em desenvolvimento, a TB insere-se entre as principais doenças infectocontagiosas. Muitos fatores contribuíram para consolidar esse cenário, cabendo destacar a desigualdade social, os aglomerados populacionais, os movimentos migratórios, o envelhecimento da população, o aparecimento de cepas de bacilos resistentes aos fármacos conhecidos e o surgimento na década de 80 da AIDS [22].

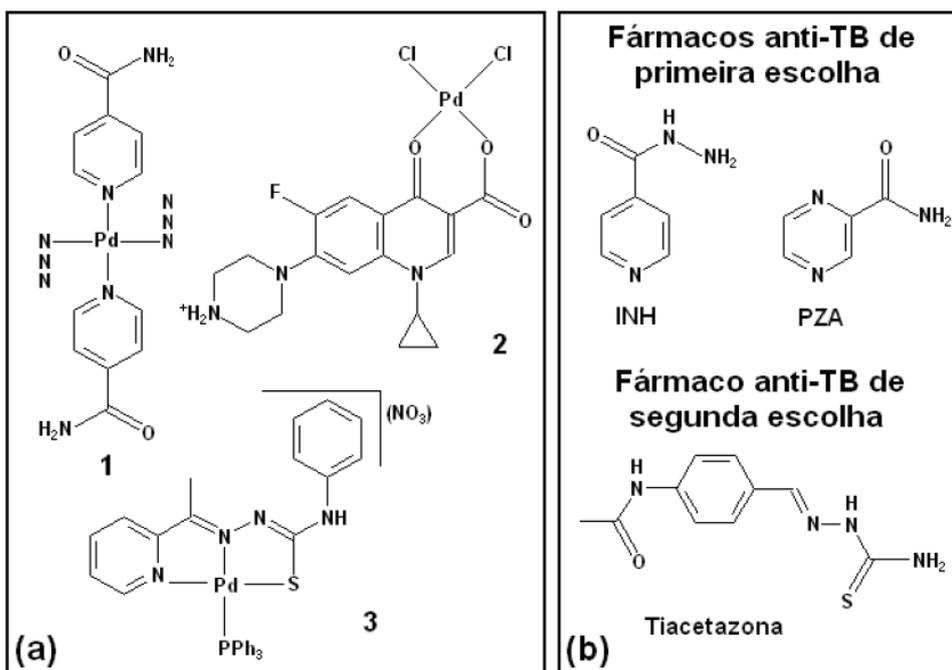
Segundo a organização mundial da saúde (OMS), aproximadamente um terço da população mundial está infectada com *M. tuberculosis*, mais de oito milhões de pessoas desenvolvem TB todo ano e cerca de dois milhões morrem anualmente [23]. A TB é endêmica na maioria dos países em desenvolvimento e ressurgente em países desenvolvidos e em desenvolvimento [23], que exibem altas taxas de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Os fatores que mais influenciam a emergência das cepas resistentes incluem os regimes de tratamento inadequados, e a recusa do paciente em completar as etapas prescritas da terapia, tanto pelo tratamento padrão prolongado como pelos efeitos colaterais (quando estes se tornam insuportáveis). O tratamento consiste na

associação da isoniazida (INH), rifampicina (RPM), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB) ou estreptomicina por dois meses, seguida pela combinação da isoniazida e rifampicina por quatro meses adicionais [24,25]. Além disso, nenhum controle sustentável da epidemia da TB será alcançado em países sem políticas adequadas para esse problema de saúde pública global, incluindo a pesquisa científica como uma componente chave. O *M. tuberculosis* é considerado mundialmente o patógeno mais poderoso, haja vista a habilidade do bacilo em persistir em tecidos hospedeiros, nos quais drogas de ação bactericida rápida *in vitro* requerem administração prolongada para alcançar efeitos comparáveis *in vivo*. Conseqüentemente, agentes tuberculostáticos mais efetivos e menos tóxicos são necessários para reduzir a duração do tratamento atual, melhorar o tratamento da TB resistente aos fármacos, e fornecer um tratamento efetivo para a infecção da TB latente [24].

Recentemente, a potencialidade antitumoral dos complexos de Pt(II) e Pd(II) renovou o interesse na aplicação destes compostos como agentes terapêuticos para diversas doenças.

No planejamento dos compostos de Pd(II) **1** e **3**, exibidos na Fig. 7a, utilizou-se os ligantes isonicotinamida (isn, em **1**) e uma tiosemicarbazona (Happtsc, em **3**), nos quais notam-se semelhanças estruturais entre a isn e as drogas INH e PZA e entre a Happtsc e a droga de segunda escolha tiacetazona (Fig. 7b). Os fármacos conhecidos como de segunda escolha são utilizados em caso de insucesso dos fármacos comumente empregados no tratamento da tuberculose INH, RPM, PZA e EMB (primeira escolha). Ambas espécies de paládio (**1** e **3**) foram mais ativas que os ligantes livres. Assim, as atividades antimicobacterianas de **1** e **3**, com relação aos ligantes isn e Happtsc, foram respectivamente 57 e 6,6 vezes maiores. A justificativa para este resultado é a redução da polaridade da molécula quando complexada, comparativamente à molécula livre, pela distribuição das cargas por todo o composto de coordenação, favorecendo sua permeabilidade na camada lipídica da membrana celular, resultando em um melhor ganho celular das espécies ativas [26,27].



**Fig. 7(a)** Complexos de Pd(II) contendo [26-28] os ligantes isn em (1), ciprofloxacino em (2) e Happtsc em (3). **(b)** Fármacos isoniazida (INH), pirazinamida (PZA) e tiacetazona utilizados no tratamento da tuberculose [22].

O complexo **2** (Fig. 7a) constituído por uma fluorquinolona será comentado a seguir. As fluorquinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, sparfloxacino e galifloxacino) são utilizadas com sucesso no combate à tuberculose [22]. A eficácia destes fármacos está diretamente ligada ao mecanismo de ação, baseado na inibição da enzima DNA girase, uma enzima essencial envolvida na replicação, transcrição e reparação do DNA bacteriano [22,23]. O sítio de coordenação mais comum das fluorquinolonas é o grupo carboxilato, o qual forma com o metal um anel quelato de seis membros. Assim, o composto **2** (Fig. 7a) ilustra a coordenação do ciprofloxacino ao Pd(II) e vale destacar que a atividade antimicobacteriana deste complexo é comparável à da rifampicina [28].

A seguir será comentada uma espécie de Fe(II) contendo a isoniazida, ilustrando outro composto de coordenação com atividade tuberculostática promissora.

O complexo  $\text{Na}_3[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_5(\text{INH})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (Fig. 8) foi obtido com o intuito de encontrar novos fármacos alternativos para a isoniazida (INH) e mostrou ser ativo frente às cepas de *M. tuberculosis* tanto sensíveis quanto resistentes à droga INH. Diferentemente da isoniazida, o  $\text{Na}_3[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_5(\text{INH})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  não requer ativação pela

enzima micobacteriana KatG, minimizando a principal via de resistência para a INH [24].

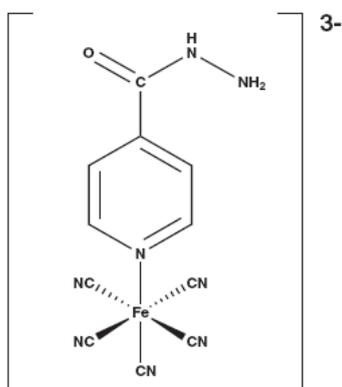


Fig. 8- Estrutura do  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_5(\text{INH})]^{3-}$  [24].

Alguns aspectos dos ligantes tiouréia e dos cianometalatos (nitroprussiato, tetracianopaladato e tetracianoniquelato) serão abordados a seguir.

#### 1.4. As Aplicações Biológicas como Motivação para a Escolha dos Ligantes

Quando coordenados aos metais, os ligantes bioativos podem melhorar os seus perfis de bioatividade, enquanto ligantes inativos muitas vezes adquirem propriedades farmacológicas. Adicionalmente, o uso de complexos de coordenação constitui uma das estratégias mais eficientes no planejamento de fármacos de liberação lenta. Os complexos podem atuar como inibidores de enzimas, ou seja, podem ligar-se fortemente às mesmas impedindo a interação destas com o substrato [29]. Os compostos bioativos como hidroxitiouréia, tiacetazona e o nitroprussiato de sódio podem atuar como doadores de densidade eletrônica aos metais e direcionam, por semelhanças estruturais, a escolha de outros ligantes, como a tiouréia e os cianometalatos (Fig. 9).

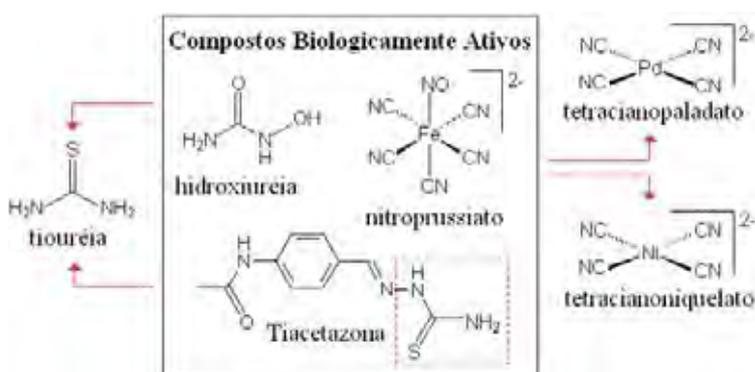
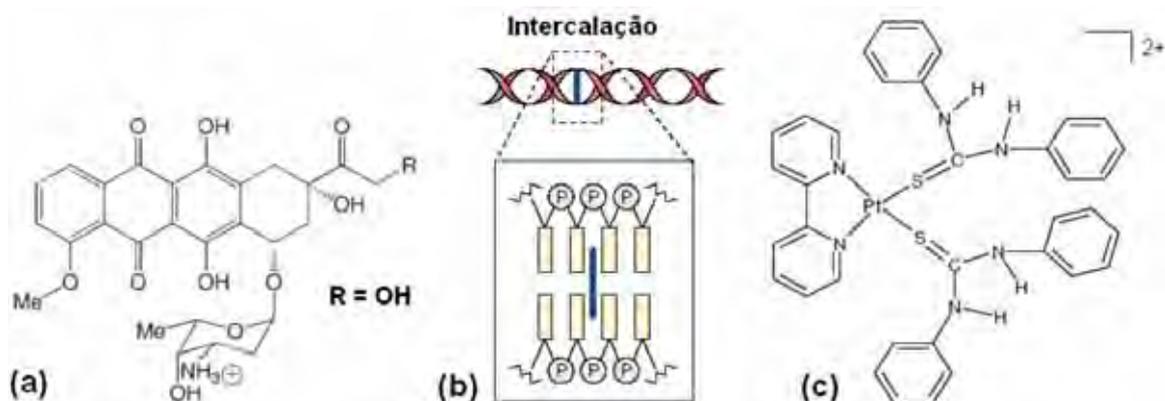


Fig. 9- Semelhanças entre a hidroxitiouréia e a tiacetazona com a tiouréia e do nitroprussiato com os íons cianometalatos de Pd(II) e Ni(II).

A hidroxiuréia é empregada na terapia da anemia falciforme e de muitas neoplasias como a leucemia, carcinoma de ovário, carcinoma cervical, melanoma e meningioma [30-32]. A hidroxiuréia e as tiosemicarbazonas, como a tiacetazona, inibem a enzima ribonucleotídeo redutase (RNR), a qual catalisa a redução dos ribonucleotídeos aos correspondentes desoxirribonucleotídeos requeridos para a síntese do DNA. A seletividade dessas moléculas é atribuída à conexão ao Fe(III) requerido para a atividade da enzima RNR [11,31].

O DNA é um importante alvo molecular dos fármacos antitumorais como a cisplatina, o qual se liga covalentemente ao DNA, bem como dos agentes intercaladores como a doxorubicina (Fig. 10a), cujo modo de atuação é a inserção entre os pares de bases nitrogenadas do DNA [33]. Desta forma, o exemplo seguinte salienta a importância das tiouréias substituídas na obtenção de complexos com proeminentes atividades antineoplásicas [34].

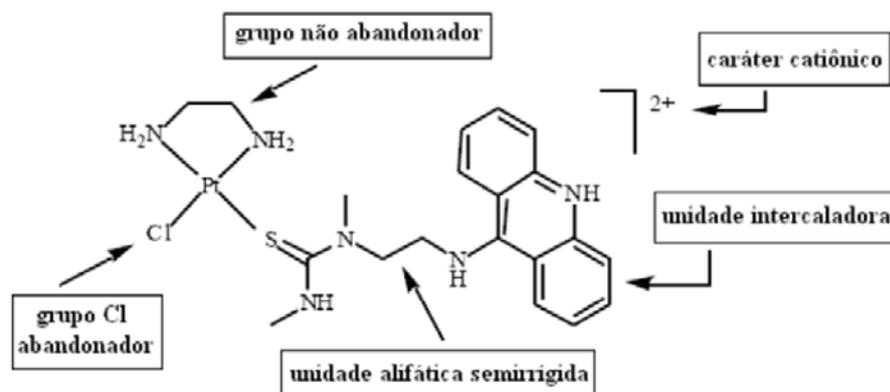
A conexão dos centros metálicos aos grupos aromáticos, capazes de interagir com o DNA mediante intercalação (ligações não-covalentes), Fig. 10b [35], constitui uma forma importante de acrescentar carga positiva às unidades intercalantes [33,34]. Assim, complexos bipiridínicos de Pt(II) com tiouréias constituem [34] uma nova classe de intercaladores eficientes de DNA, nos quais o ligante bipiridina se insere entre os pares de bases, a platina(II) confere a geometria molecular e a carga positiva, e por sua vez a difeniltiouréia coordena-se fortemente ao Pt(II) impedindo reações indesejadas com as nucleobases. Esses complexos são termodinamicamente estáveis e cineticamente inertes, sendo a geometria quadrática-planar a mais adequada do que qualquer outra para interações intercalativas. Além disso, as propriedades estéricas e eletrônicas são moduladas variando-se os ligantes ou seus substituintes. A Fig. 10c apresenta a estrutura do cátion da espécie  $[\text{Pt}(\text{bipy})(\text{dphtu})_2]\text{Cl}_2$  (bipy = bipiridina, dphtu = difeniltiouréia), a qual é representativa da referida classe de compostos.



**Fig. 10(a)** Doxorubicina [33]. **(b)** Ilustração da intercalação entre os pares de bases do DNA [35]. **(c)** Complexo catiônico  $[\text{Pt}(\text{bipy})(\text{dphtu})_2]^{2+}$  [34].

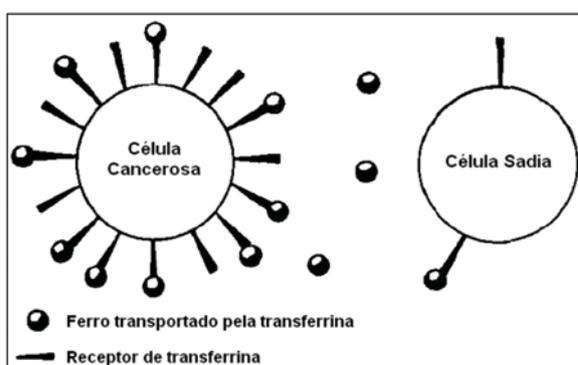
O grupo tiouréia pode também compor complexos que mostram modos distintos de atuação com o DNA, como ilustrado a seguir.

O complexo  $[\text{PtCl}(\text{en})(\text{ACRAMTU})](\text{NO}_3)_2$ , PT-ACRAMTU, en = etilenodiamina; ACRAMTU = 1-[2-(acridinil-9-amino)etil]-1,3-dimetiltiouréia, apresenta componentes responsáveis por modos de atuação distintos (Fig. 11), resultando em um efeito sinérgico das atividades. O PT-ACRAMTU e seus análogos demonstraram atividades promissoras frente a várias células tumorais humanas [36]. Na maioria das linhagens sensíveis à cisplatina o PT-ACRAMTU mostrou ser mais ativo do que a droga padrão, bem como aumentou notadamente o efeito citotóxico com relação às acridinas livres. O ligante ACRAMTU é flexível ao ponto de permitir dois tipos distintos de interação do complexo com o DNA, ou seja a coordenação Pt-N(adenina) e a intercalação do grupo acridínio(+).



**Fig. 11-** Fórmula estrutural do  $[\text{PtCl}(\text{en})(\text{ACRAMTU})](\text{NO}_3)_2$ . Figura adaptada da ref. [36].

A toxicidade dos metalofármacos pode ser minimizada incluindo um grupo contendo Fe, considerando a habilidade de ligação do ferro à biomoléculas séricas, como transferrina e albumina. Essas duas proteínas são usadas por mamíferos para solubilizar e transportar o ferro. As células tumorais, devido à rápida divisão celular, requerem muito ferro, pois elas aumentam o número de receptores de transferrina localizados em suas superfícies, “sequestrando” mais Fe-transferrina circulantes. Desta forma, o metalofármaco seria seletivo às células neoplásicas [37,38], reduzindo os efeitos colaterais, pois o complexo alcançaria menos células saudáveis (Fig. 12).



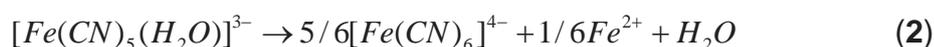
**Fig. 12-** Ilustração do maior teor de receptores de transferrina em célula cancerosa, com relação à célula saudável. Figura adaptada da ref. [37].

O composto  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$  (nitroprussiato de sódio, NPS) é amplamente reconhecido pelo seu uso clínico como agente hipotensivo, devido à habilidade em liberar óxido nítrico (NO) no meio biológico. Esse efeito vasodilatador [39] do NPS é atribuído à rápida dissociação do NO da espécie  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO})]^{2-}$ , sendo esta formada segundo a equação 1.



A equação 1 ilustra o efeito de labilização *trans* em nitrosilo-complexos como o NPS, sendo crucial para a ativação da heme-proteína que libera a *trans*-histidina permitindo a rápida coordenação do NO, e conseqüentemente iniciando uma cadeia de eventos que resulta na vasodilatação. O processo subsequente à dissociação do NO envolve sucessivas liberações e recombinações dos grupos cianetos.

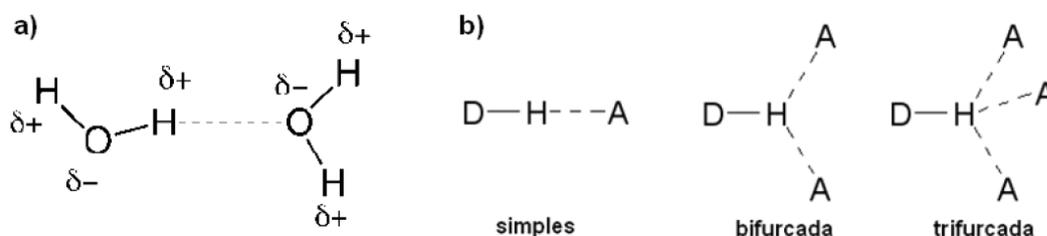
Na equação 2 observa-se a formação do complexo inerte hexacianoferrato(II), o qual justifica a ausência de toxicidade em experimentos fisiológicos com o NPS [39].



A seguir, são comentados aspectos relevantes das ligações hidrogênio.

### 1.5. Considerações sobre Ligações Hidrogênio em Espécies Supramoleculares

A ligação hidrogênio (LH), Fig. 13, consiste em uma ligação dipolo-dipolo entre um doador de próton (D) e um aceitador de próton (A), sendo indubitavelmente a mais importante interação não-covalente no *design* de arquiteturas supramoleculares, dada sua força e alto grau de direcionalidade [40,41].



**Fig. 13(a)** Representação da ligação hidrogênio entre duas moléculas de água [40].

**(b)** Arranjos comuns de ligações hidrogênio [41].

Síntons são unidades estruturais presentes em supramoléculas formadas e/ou reunidas por interações intermoleculares conhecidas ou concebíveis [42]. A existência de diversas possibilidades de síntons exigiu a criação de um sistema de notação [41], o qual é dado pela expressão:

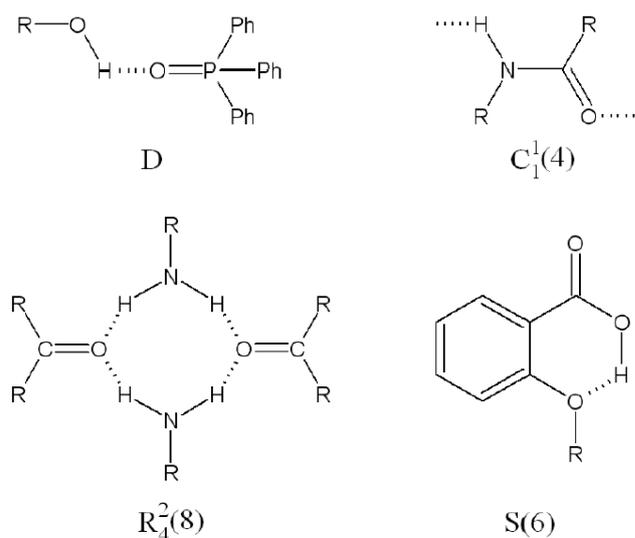
$$\boxed{G_d^a(n)}$$

G = arranjo dos átomos  
n = nº de átomos envolvidos  
a = nº de aceitadores de hidrogênios  
d = nº de hidrogênios envolvidos

Os arranjos possíveis são:

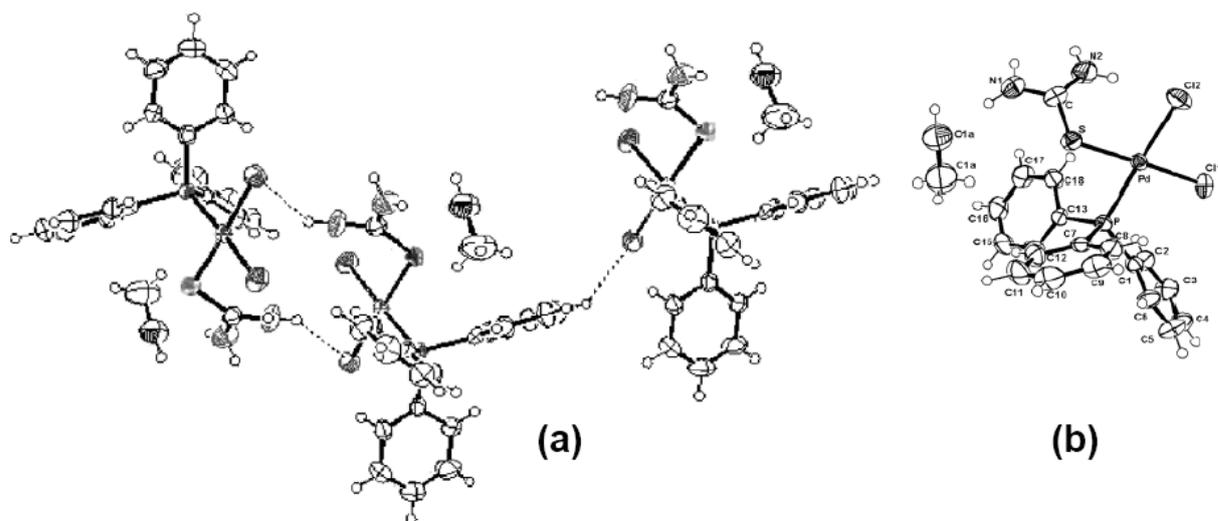
- D: dímeros não cíclicos e outras estruturas finitas
- C: cadeias infinitas
- S: ligações intramoleculares
- R: anéis intermoleculares

Aplicando esta notação aos padrões ilustrados na Fig. 14, atribuem-se as denominações D,  $C_1^1(4)$ ,  $R_4^2(8)$  e  $S(6)$ .



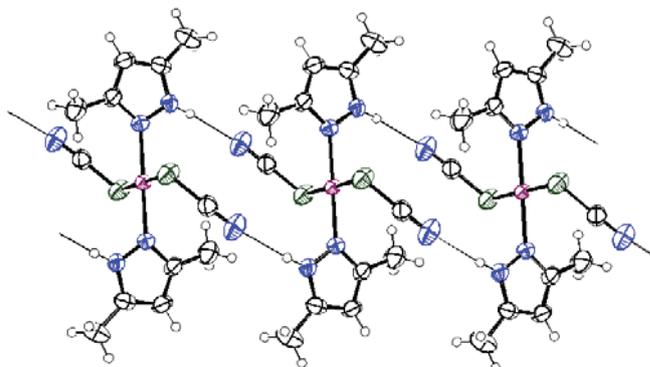
**Fig. 14-** Exemplos de padrões de ligações hidrogênio [41].

Além das ligações hidrogênio fortes  $O-H\cdots O$ ,  $N-H\cdots O$  e  $N-H\cdots N$ , interações fracas como  $C-H\cdots X$  ( $X = O, N, Cl$ ) também são importantes para a estabilidade da estrutura cristalina. Adicionalmente, atenção especial é conferida às interações de LH do tipo  $C-H\cdots Cl-Metal$ , visto que a capacidade do aceitador de LH ( $Cl-Metal$ ) é mais forte que a dos análogos  $Cl-C$  [43]. Assim, as ligações hidrogênio  $C-H\cdots X-Metal$  ( $X = \text{haletos ou pseudo-haletos}$ ) ocorrem na associação de unidades básicas constituídas por metais de transição, levando à formação de estruturas supramoleculares [44,45], como ilustrado nas Figuras 15a e 16.



**Fig. 15(a)** Cadeia Supramolecular [44] formada por ligações de hidrogênio  $N-H\cdots Cl-Pd$  e  $C-H\cdots Cl-Pd$  entre as unidades adjacentes do complexo  $[PdCl_2(PPh_3)(tu)]\cdot CH_3OH$ . **(b)** Ilustração da estrutura molecular do  $[PdCl_2(PPh_3)(tu)]\cdot CH_3OH$ .

Outro exemplo interessante refere-se ao polímero de coordenação 1-D  $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{HdmPz})_2]_n$  ( $\text{HdmPz} = 3,5\text{-dimetilpirazol}$ ), Fig. 16, mantido por ligações de hidrogênio, no qual a auto-organização ocorre via reconhecimento molecular entre o nitrogênio pirrólico e o nitrogênio do tiocianato ( $\text{NH}^{\cdots}\text{N}$ ) [45].

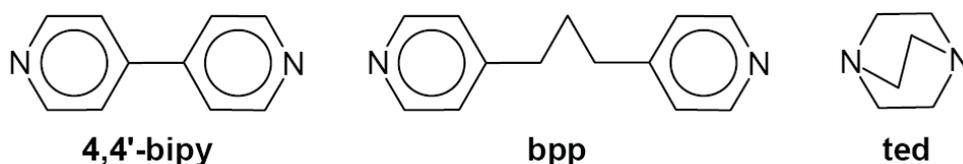


**Fig. 16-** Cadeia polimérica [45] formada por ligações hidrogênio do  $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{HdmPz})_2]_n$ .

A seguir são comentados alguns aspectos sobre a utilização dos ligantes 4,4'-bipy, bpp e ted na obtenção de compostos de coordenação discretos e poliméricos.

#### 1.6. Breves Considerações sobre a Atuação dos Ligantes 4,4'-bipy, bpp e ted em Espécies Discretas e Poliméricas

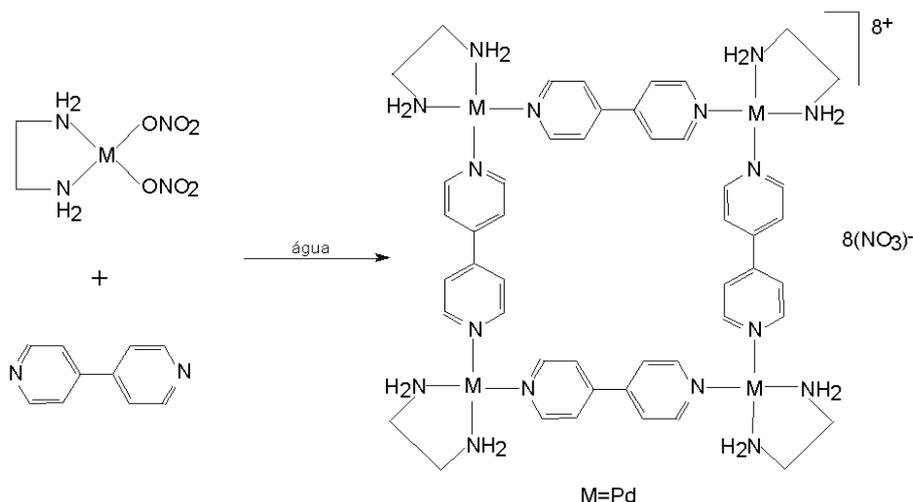
Os ligantes 4,4'-bipiridina (4,4'-bipy), 1,3-bis(4-piridil)propano (bpp) e trietilenodiamina (ted) são bidentados (Fig. 17), pois ligam-se aos centros metálicos mediante os dois átomos de nitrogênio, atuando nos complexos de coordenação como espaçadores entre os centros metálicos.



**Fig. 17-** Fórmula estrutural plana dos ligantes 4,4'-bipy, bpp e ted.

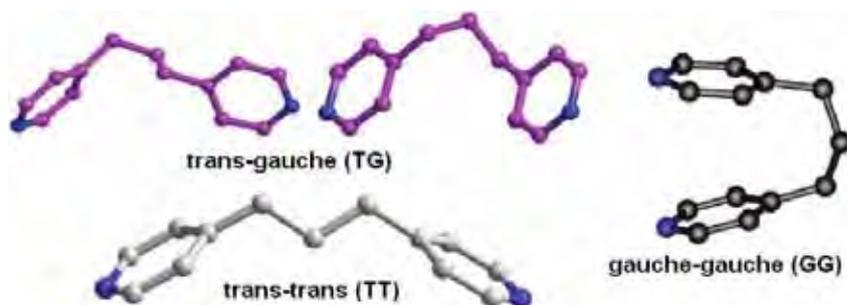
A reação equimolar do complexo  $[\text{Pd}(\text{NO}_3)_2(\text{en})]$  ( $\text{en} = \text{etilenodiamina}$ ) com 4,4'-bipiridina (4,4'-bipy), em solução aquosa, resultou na auto-organização quantitativa do tetrâmero  $[\text{Pd}(\text{en})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})]_4(\text{NO}_3)_8$ , como mostrado na Fig. 18. A estrutura cristalina deste metalociclofano, determinada por difratometria de raios X por monocristal, evidenciou um quadrado quase perfeito com os anéis piridínicos

ligeiramente distorcidos. O diâmetro interno da cavidade é aproximadamente 8 Å e este metalociclofano demonstra habilidade para o reconhecimento molecular de espécies aromáticas como o naftaleno e o benzeno [46].



**Fig. 18-** Formação do metalociclofano  $[\text{Pd}(\text{en})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})]_4(\text{NO}_3)_8$  [46].

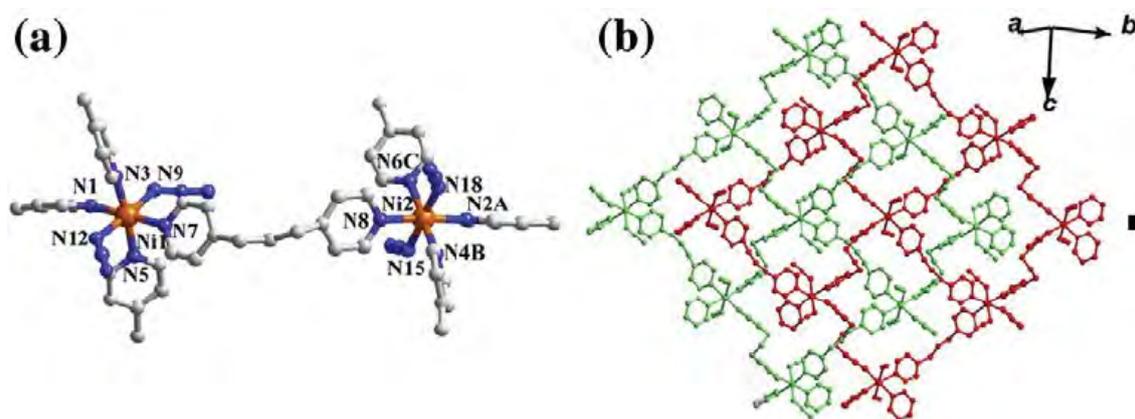
As moléculas rígidas (como a 4,4'-bipy) ou flexíveis (como a bpp), contendo grupos piridínicos podem atuar em ponte entre dois centros metálicos, sendo empregadas na construção de arranjos metalosupramoleculares. Em contraste com o análogo rígido 4,4'-bipiridina, o ligante flexível 1,3-bis(4-piridil)propano (bpp) pode adotar conformações distintas, inferidas pelas diferentes distâncias entre os átomos de N relativas às orientações dos grupos  $-\text{CH}_2-$  [47]. As conformações da bpp, as quais recebem as denominações TG, TT, GG; T = trans e G = gauche, estão representadas na Fig. 19 e, segundo a análise de algumas estruturas cristalinas contendo o ligante bpp [48], as distâncias entre os átomos de N para cada conformação são 8,6-9,2 Å (TG), 9,1-10,1 Å (TT) e 3,9-5,3 Å (GG).



**Fig. 19-** Diferentes conformações do ligante bpp. Figuras adaptadas das referências [49, 50].

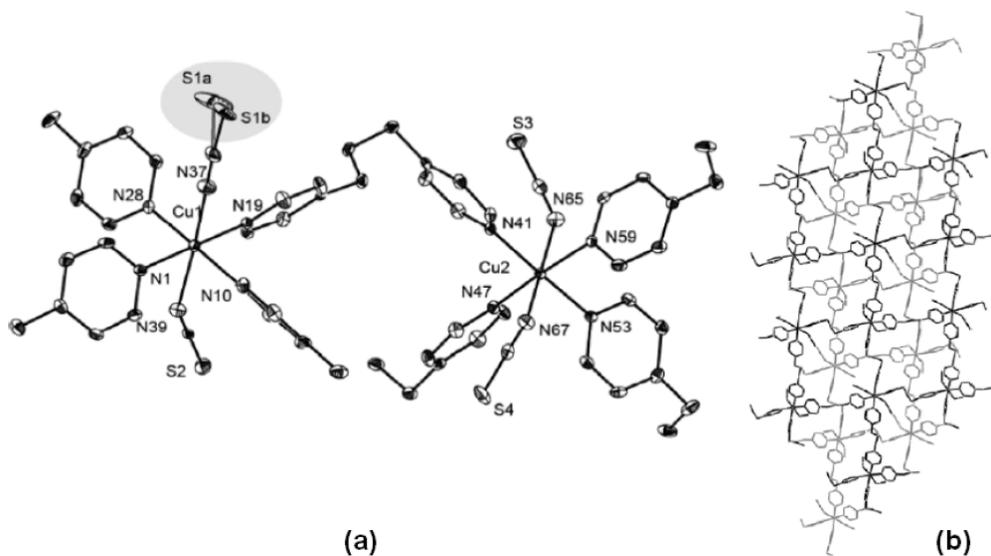
Estruturas cristalinas de espécies de Pd(II) contendo o ligante bpp não são descritas na literatura, considerando a base de dados web of science. Assim, a coordenação da bpp será ilustrada com outros centros metálicos.

O bpp é usado na obtenção de uma gama de arranjos supramoleculares distintos, incluindo estruturas interpenetradas [51]. Assim, um exemplo interessante refere-se ao  $[\text{Ni}_2(\text{bpp})_4(\text{N}_3)_4]_n$  (Fig. 20a), constituído pela interpenetração de duas camadas onduladas (Fig. 20b). Neste complexo, o Ni(II) apresenta-se hexacoordenado pelos grupos bpp (nas conformações TT e TG) e azida, os quais coordenam-se via modos ponte e terminal [49], respectivamente.



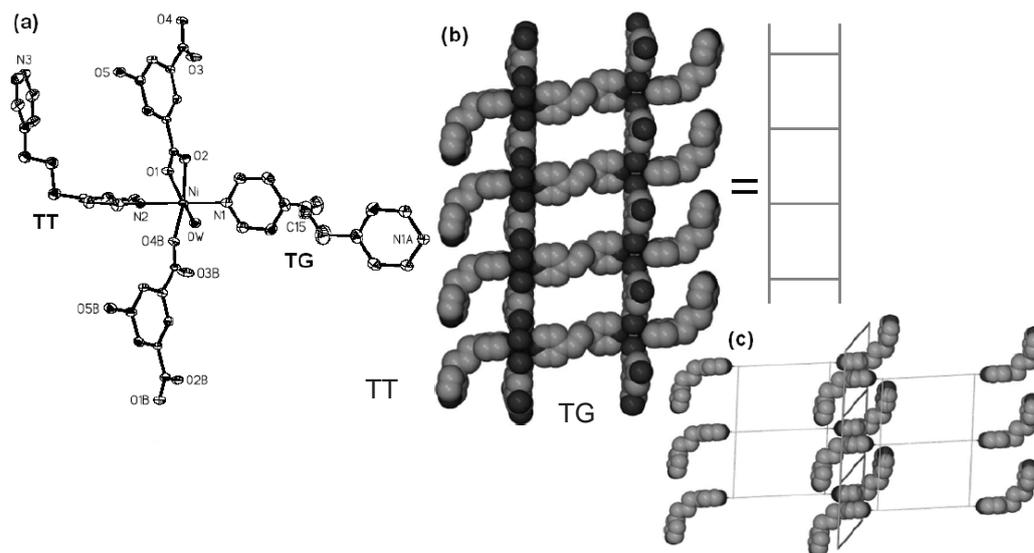
**Fig. 20(a)** Representação das coordenações dos grupos bpp e  $\text{N}_3$  ao Ni(II) no complexo  $[\text{Ni}_2(\text{bpp})_4(\text{N}_3)_4]_n$ . **(b)** Estrutura interpenetrada do  $[\text{Ni}_2(\text{bpp})_4(\text{N}_3)_4]_n$  [49].

A Fig. 21 ilustra a estrutura do  $[\text{Cu}_2(\text{bpp})_4(\text{NCS})_4]_n$ , na qual os átomos de Cu(II) conectados pelos ligantes bpp em ponte, levam à formação de uma rede 2D ondulada. Como consequência da flexibilidade do bpp, notam-se diferentes separações entre os metais Cu(II) adjacentes ao longo da estrutura bidimensional [51].



**Fig. 21(a)** Unidade assimétrica  $[\text{Cu}_2(\text{bpp})_4(\text{NCS})_4]$ . **(b)** Estrutura bidimensional  $[\text{Cu}_2(\text{bpp})_4(\text{NCS})_4]_n$  interpenetrada do  $[\text{Cu}_2(\text{bpp})_4(\text{NCS})_4]_n$ .

Na Fig. 22a [52] observam-se os diferentes modos de coordenação dos ligantes ao redor do Ni(II) no  $[\text{Ni}(\text{bpp})_{1,5}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH}-\text{bdc})]_n$  (bdc = 1,3-benzenodicarboxilato). Neste composto os grupos bpp (TG) e o OH-bdc conectam-se a metais adjacentes, constituindo uma escada molecular (Fig. 22b), e outra unidade bpp (TT) coordena-se de forma monodentada ao átomo de Ni. Assim, cada retângulo (da escada) é penetrado opostamente por dois grupos piridil, pertencentes aos ligantes bpp (TT), de escadas moleculares distintas (Fig. 22c).

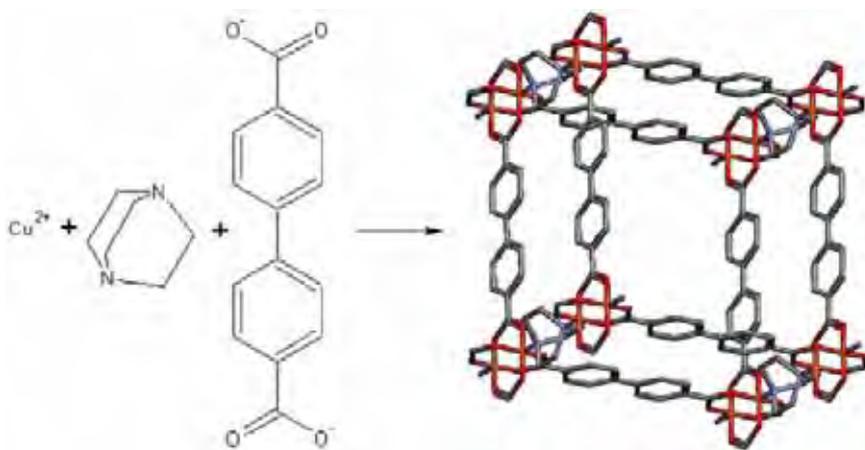


**Fig. 22(a)** Ilustração das coordenações dos ligantes ao redor do Ni(II) no  $[\text{Ni}(\text{bpp})_{1,5}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH}-\text{bdc})]_n$ . **(b)** Representação da estrutura do tipo escada. **(c)** Polímero constituído pela interpenetração das escadas moleculares. Figuras adaptadas da ref. [52].

O grande interesse na química do estado sólido de polímeros de coordenação nos últimos anos é devido não apenas às suas propriedades como materiais sólidos funcionais, mas também aos aspectos estruturais de suas arquiteturas supramoleculares. Cadeias 1D ou as estruturas 2D e 3D com propriedades físico-químicas específicas são obtidas selecionando-se adequadamente a geometria de coordenação dos metais, bem como o tipo de ligante. Quanto aos materiais porosos, os mesmos suscitam interesse para a armazenagem de gases e pequenas moléculas, e também para aplicações como peneiras moleculares, como trocadores de íons, em óptica não linear e em catálise heterogênea. Quando comparados aos zeólitos e outros materiais porosos, os polímeros de coordenação apresentam vantagens devido à presença de íons metálicos com várias geometrias de coordenação e ligantes orgânicos multifuncionais, possibilitando a obtenção de estruturas com variadas topologias [53].

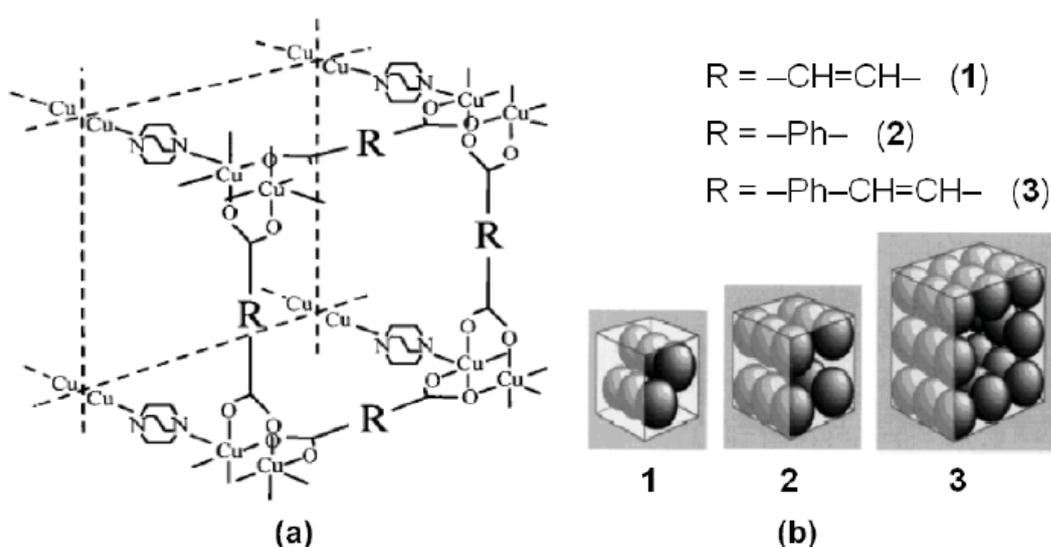
Considerando a base de dados web of science, os relatos de espécies de Pd(II) contendo o ligante trietilenodiamina (ted) são quase inexistentes, exceção feita ao complexo  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  [54]. Este complexo, que será discutido oportunamente nesta tese, constitui a primeira estrutura determinada via difratometria de raios X por monocristal, na qual a ted encontra-se coordenada ao Pd(II). A seguir, são comentados alguns exemplos da coordenação da ted a outros centros metálicos.

Um exemplo notável da utilidade desses compostos é a capacidade de reter gases, como ocorre com o polímero  $[\text{Cu}_2(4,4'\text{-bbz})_2(\text{ted})]_n$  (4,4'-bbz = 4,4'-bisbenzoato), Fig. 23, que incorpora metano nos poros de sua estrutura [55].



**Fig. 23-** Estrutura do composto  $[\text{Cu}_2(4,4'\text{-bbz})_2(\text{ted})]_n$ . Figura adaptada da [55].

Analogamente ao exemplo anterior, outros polímeros do tipo  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OOC-R-COO})_2(\mu\text{-ted})]_n$  são obtidos (Fig. 24a), utilizando a trietilenodiamina (ted) como espaçador, e modulando as distâncias entre os metais pela variação do grupo R do dicarboxilato ( $\text{R} = \text{-CH=CH-}$  (1),  $\text{-Ph-}$  (2),  $\text{-Ph-CH=CH-}$  (3)). Assim, nota-se a grande diversidade nas dimensões dos poros formados pela alteração do grupo R [56]. A Fig. 24b ilustra como moléculas de argônio são acomodadas nos poros de cada complexo, os quais estão representados esquematicamente na Fig. 24a [56].

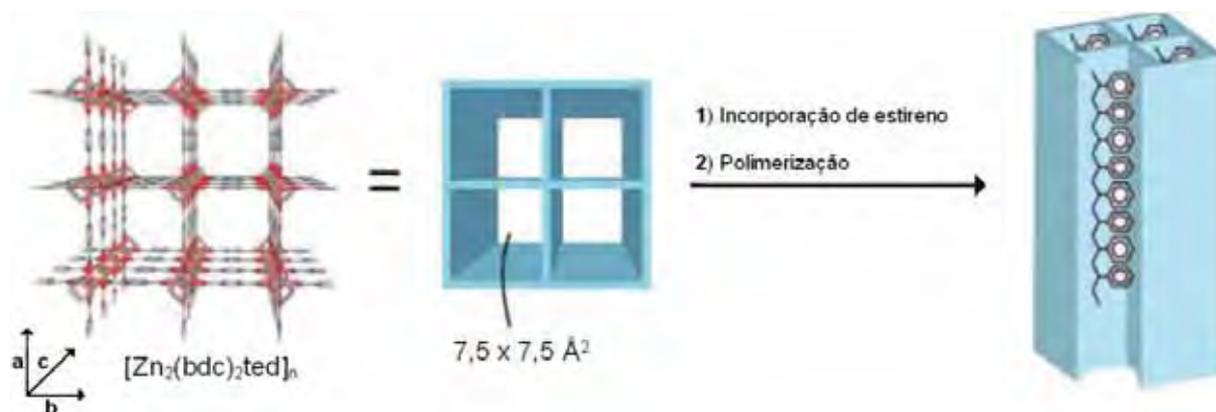


**Fig. 24(a)** Ilustração dos polímeros 1-3 do tipo  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OOC-R-COO})_2(\mu\text{-ted})]_n$ ; **(b)** Representação esquemática da acomodação de moléculas de argônio nos poros dos compostos 1-3. Figuras adaptadas da ref. [56].

No que concerne à química supramolecular, estas cavidades atuam como hospedeiros em complexos do tipo hóspede-hospedeiro, como será novamente ilustrado a seguir. Os sistemas hóspede-hospedeiro baseados em compostos porosos e polímeros orgânicos são obtidos pela auto-associação dos hospedeiros e polímeros (hóspedes) ou mediante a polimerização dos monômeros acomodados nos canais dos hospedeiros [57].

Na Fig. 25 observa-se o encapsulamento do poliestireno nos canais ( $7,5 \times 7,5 \text{ \AA}^2$ ) do  $[\text{Zn}_2(\text{bdc})_2\text{ted}]_n$  ( $\text{bdc} = 1,4\text{-benzenodicarboxilato}$ ,  $\text{ted} = \text{trietilenodiamina}$ ). Considerando as dimensões moleculares do monômero estireno ( $6,8 \times 4,4 \times 3,3 \text{ \AA}^3$ ),

uma única cadeia estendida linearmente será acomodada nos canais do  $[\text{Zn}_2(\text{bdc})_2\text{ted}]_n$  [57].



**Fig. 25-** Ilustração [57] da inclusão do poliestireno nos canais do  $[\text{Zn}_2(\text{bdc})_2\text{ted}]_n$  (bdc = 1,4-benzenodicarboxilato).

## 2. OBJETIVOS

Este trabalho contempla:

- Síntese, caracterização espectroscópica e comportamento térmico de novos ciclopaladados mononucleares do tipo  $[Pd(dmba)(X)tu]$  ( $Hdmba = N,N$ -dimetilbenzilamina;  $X = Br, I$ ;  $tu = tiouréia$ ), binucleares  $[Pd_2(dmba)_2(X)_2(\mu-bpp)]$  ( $X = Cl, Br, NCO, N_3$ ;  $bpp = 1,3$ -bis(4-piridil)propano) e trinucleares homo e heterometálicos  $[Pd_2(dmba)_2(\mu-cianometalato)]$  (cianometalato =  $[Pd(CN)_4]^{2-}$ ,  $[Fe(CN)_5(NO)]^{2-}$ ). Além destas espécies, outros complexos de Pd(II) investigados foram os da série  $[Pd_2(X)_4(PPh_3)_2(\mu-ted)]$  ( $X = Cl, Br, N_3$ ;  $PPh_3 =$  trifenilfosfina;  $ted =$  trietilenodiamina). A determinação estrutural de alguns complexos, via difratometria de raios X por monocristal, constitui também uma das metas alcançadas neste trabalho.
- A investigação da citotoxicidade dos ciclopaladados frente às linhagens tumorais murinas LP07 (adenocarcinoma pulmonar) e LM3 (adenocarcinoma mamário) e humana C-6 (glioma cerebral), bem como a investigação da atividade antimicobacteriana destas espécies frente à bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, causadora da tuberculose.
- A avaliação da mutagenicidade de alguns ciclopaladados empregando-se o teste de Ames, utilizando a linhagem TA98 de *Salmonella typhimurium* com e sem metabolização.

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados foram obtidos comercialmente com elevado grau de pureza e estão listados na Tabela 1.

**Tabela 1-** Reagentes e solventes utilizados.

Nome do Reagente	Fórmula Molecular	Procedência
Cloreto de paládio (II)	$\text{PdCl}_2$	Degussa
Azida de sódio	$\text{NaN}_3$	Riedel-deHaën
Cianato de potássio	$\text{KNCO}$	Riedel-deHaën
Cianeto de potássio	$\text{KCN}$	Merck
Brometo de potássio	$\text{KBr}$	Merck
Iodeto de potássio	$\text{KI}$	Merck
Tiouréia	$\text{CH}_4\text{N}_2\text{S}$	Merck
1,3-bis(4-piridil)propano	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$	Sigma-Aldrich
Nitroprussiato de sódio	$\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Acros
triétilenodiamina	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2$	Acros
trifenilfosfina	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$	Merck
Trietilamina	$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$	Carlo Erba
Cloreto de Lítio	$\text{LiCl}$	J. T. Baker
Nitrato de Prata	$\text{AgNO}_3$	Merck
N,N'-dimetilbenzilamina	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}$	Fluka AG
Acetonitrila	$\text{CH}_3\text{CN}$	Mallinckrodt
Metanol	$\text{CH}_3\text{OH}$	Merck
Clorofórmio	$\text{CHCl}_3$	Merck
Acetona	$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$	Merck
Pentano	$\text{C}_5\text{H}_{12}$	Tedia

### 3.2. Métodos Instrumentais

#### *Ponto de Fusão*

As medidas de ponto de fusão foram realizadas no equipamento MQAPF-301 da Microquímica, que atinge até 280 °C.

#### *Análise Elementar*

As análises quantitativas dos elementos C, H e N foram realizadas pela Central Analítica do IQ-USP-SP usando um ELEMENTAR ANALYZER CHN modelo 2400 da Perkin-Elmer.

#### *Termogravimetria – Análise Térmica Diferencial*

As curvas TG-DTA foram obtidas no equipamento da TA-Instruments modelo SDT Q600 em cadinhos de  $\alpha$ -alumina, a uma razão de aquecimento de 20 °C.min<sup>-1</sup>, sob atmosfera dinâmica de ar sintético com vazão de 50 mL min<sup>-1</sup>. Utilizou-se 5-9 mg de amostra.

As curvas TG-DTA foram obtidas pelo Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida no equipamento pertencente à UNIFAL / Alfenas-MG.

#### *Difratometria de Raios X: Método do Pó*

Os difratogramas de raios X dos resíduos provenientes da decomposição térmica dos complexos foram obtidos em um difratômetro Siemens D-5000, pertencente ao IQ-UNESP, utilizando a radiação Cu K $\alpha$  ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ). As amostras foram colocadas em suportes de vidro próprios do equipamento e expostas à radiação ( $5^\circ \leq 2\theta \leq 70^\circ$ ). A identificação foi feita por comparação com uma base de dados da ASTM.

#### *Difratometria de Raios X por Monocristal*

As medidas de difração de raios X por monocristal dos compostos [Pd(dmba)( $\mu$ -Br)]<sub>2</sub> e [Pd(dmba)(Br)tu] foram realizadas no difratômetro automático Bruker APEX II CCD pertencente à UFSM – Santa Maria-RS, utilizando a radiação

Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) monocromatizada por um cristal de grafite. As estruturas foram determinadas pelo Prof. Dr. Manfredo Hörner.

A estrutura do composto  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  foi determinada pelo Prof. Dr. Eduardo Ernesto Castellano, que efetuou as medidas de difração no difratômetro automático Enraf-Nonius Kappa-CCD, pertencente ao Instituto de Física de São Carlos da USP (IFSC), utilizando a radiação Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) monocromatizada por um cristal de grafite.

Os arranjos supramoleculares das espécies  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Br})\text{tu}]$  e  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  foram determinados pelo pós-graduando Alexandre Oliveira Legendre.

#### *Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho*

Os espectros vibracionais na região do infravermelho dos compostos foram obtidos no espectrofotômetro Nicolet Impact 400, no intervalo de 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ , com resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando a técnica de pastilha em KBr.

O referido equipamento pertence ao IQ-UNESP.

#### *Ressonância Magnética Nuclear*

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  foram obtidos em um espectrômetro multinuclear Varian INOVA-500 (500 MHz para  $^1\text{H}$  e 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) e INOVA-300 (300 MHz para  $^1\text{H}$  e 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), bem como em um espectrômetro multinuclear Bruker, modelo AC-200 (200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) utilizando-se  $\text{dms}\text{-d}_6$  ou  $\text{CDCl}_3$  para a dissolução das amostras e TMS como padrão.

Os espectros de RMN de  $^{31}\text{P}$  foram obtidos no espectrômetro Varian INOVA-500, operando a 202 MHz para  $^{31}\text{P}$ , utilizando-se  $\text{CDCl}_3$  para a dissolução das amostras. Os deslocamentos químicos são relativos ao ácido fosfórico.

Os referidos equipamentos de RMN pertencem ao IQ-UNESP.

#### *Espectrometria de Massas com Fonte Electrospray*

A análise do complexo  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  foi realizada no espectrômetro de massas Bruker Daltonics, modelo Esquire 3000 Plus, pertencente à Central Analítica da USP- São Paulo. A amostra foi solubilizada em  $\text{CHCl}_3$  e aplicada por injeção direta utilizando-se uma mistura metanol:água (1:1) e um fluxo

de 180 $\mu$ L/h. A voltagem do skimmer foi de 40V. A detecção dos fragmentos foi feita nos modos positivo e negativo de ionização.

### 3.3. Síntese dos Compostos de Partida

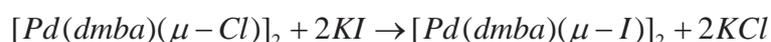
Os complexos  $[Pd(dmba)(\mu-X)]_2$ , nos quais X = Cl (**1**), NCO (**2**), N<sub>3</sub> (**3**), e  $[Pd(Cl)_2(CH_3CN)_2]$  foram utilizados como precursores de novos compostos e foram preparados segundo os procedimentos descritos na literatura [58]. As sínteses dos compostos  $[Pd(dmba)(\mu-X)]_2$  (X = Br (**4**), I (**5**)), são descritas a seguir, pois não há o detalhamento adequado na literatura [59,60].

#### 3.3.1. $[Pd(dmba)(\mu-Br)]_2$ (**4**)

Em um erlenmeyer de 50 mL, foram adicionados 0,200 g (0,36 mmols) de  $[Pd(dmba)(\mu-Cl)]_2$  em 10 mL de acetona. À suspensão resultante, mantida sob agitação magnética constante, adicionou-se 0,086 g (0,72 mmols) de KBr solubilizado em 6 gotas de água e 5 mL de metanol. Após 2,5 h, um sólido amarelo foi separado por filtração. Este sólido foi lavado com água, metanol, acetona e pentano e seco sob vácuo. Obteve-se uma massa de 0,170 g, correspondente a 75 % de rendimento. Análise elementar: Calc. % (enc.): C: 33,7(33,9); H: 3,78(3,70); N: 4,37(4,40). Ponto de decomposição  $\geq 154,7$  °C.

#### 3.3.2. $[Pd(dmba)(\mu-I)]_2$ (**5**)

Este complexo foi obtido de forma análoga ao  $[Pd(dmba)(\mu-Br)]_2$ , como ilustrado na equação a seguir.



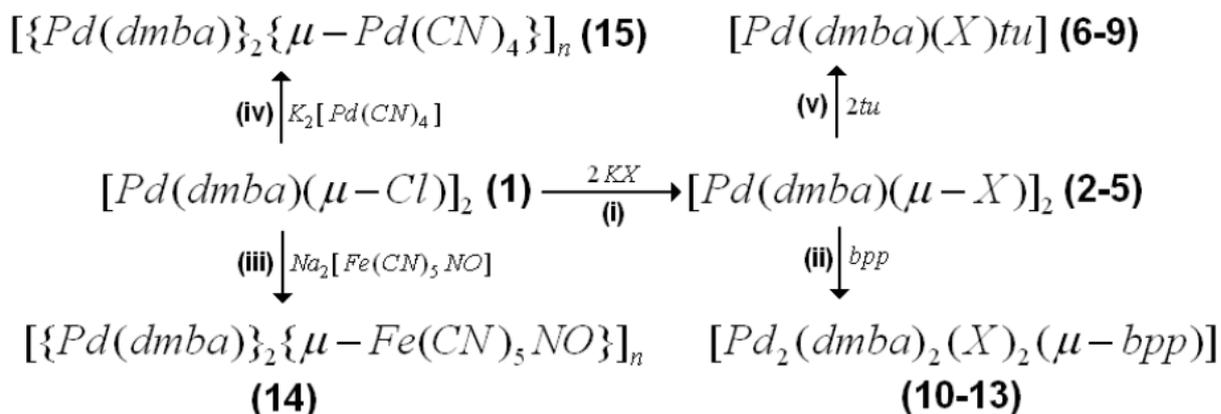
Obteve-se uma massa de 0,330 g, correspondente a 80 % de rendimento. Análise elementar: Calc. % (enc.): C: 29,4(29,8); H: 3,30(3,26); N: 3,81(3,89). Ponto de decomposição  $\geq 158,0$  °C.

### 3.4. Síntese do $K_2[Pd(CN)_4] \cdot 3H_2O$

O complexo tetracianopaladato(II) de potássio  $K_2[Pd(CN)_4] \cdot 3H_2O$  foi preparado de acordo com o procedimento descrito na literatura [61].

### 3.5. Síntese dos Novos Ciclopaladados

Os novos compostos de Pd(II) foram preparados à temperatura ambiente, conforme as reações (i-v) ilustradas no Esquema 1.



Esquema 1

Doravante, a notação X refere-se aos ligantes Br, I, NCO, N<sub>3</sub> em (i); Cl, Br, NCO, N<sub>3</sub> em (ii) e Cl, Br, I, N<sub>3</sub> em (v). Os complexos [Pd(dmba)(X)tu] (X = Cl (6), N<sub>3</sub> (7)) foram preparados segundo a literatura [58].

#### 3.5.1. [Pd(dmba)(Br)tu] (8)

Em um erlenmeyer de 50 mL, adicionou-se 0,100 g (0,16 mmols) de [Pd(dmba)(μ-Br)]<sub>2</sub> em 10 mL de clorofórmio, obtendo-se uma solução amarela. Em seguida, adicionou-se nesta solução, sob agitação magnética, 0,024 g (0,32 mmols) de tiouréia solubilizada em 5 mL de metanol. Observou-se a formação de uma suspensão amarelo-clara, que permaneceu sob agitação magnética por 1 h, finda a qual, obteve-se um sólido amarelo claro que foi separado por filtração, lavado com metanol, clorofórmio e pentano e seco sob vácuo. Obteve-se uma massa de 0,072 g do produto correspondente a aproximadamente 60 % de rendimento. Análise elementar: Calc. % (enc.): C: 30,3(30,6); H: 4,07(4,01); N: 10,6(10,6). Ponto de decomposição ≥ 155,1 °C.

### 3.5.2. $[Pd(dmba)(I)tu]$ (**9**)

As preparações de **8** e **9** são semelhantes, sendo o composto **9** preparado de acordo com a equação a seguir.



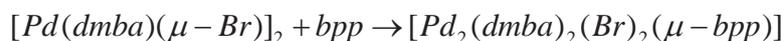
Obteve-se 0,093 g de produto, correspondente a aproximadamente 75 % de rendimento. Análise elementar: Calc. % (enc.): C: 27,1(26,5); H: 3,64(3,60); N: 9,47(9,51). Ponto de decomposição  $\geq 157,0$  °C.

### 3.5.3. $[Pd_2(dmba)_2(Cl)_2(\mu - bpp)]$ (**10**)

Em um erlenmeyer de 50 mL, adicionou-se 0,100 g (0,18 mmols) de  $[Pd(dmba)(\mu - Cl)]_2$  em 5 mL de clorofórmio, obtendo-se uma solução amarela. Em seguida, adicionou-se nesta solução, sob agitação magnética, 0,037 g (0,19 mmols) de bpp solubilizada em 5 mL de acetona. Observou-se a formação de uma solução amarelo-clara, que permaneceu sob agitação magnética por ½ h. Posteriormente, a solução foi concentrada quase à secura, quando adicionou-se pentano para a precipitação do sólido amarelo, o qual foi lavado com acetona, clorofórmio e pentano e seco sob vácuo. Obteve-se uma massa de 0,068 g do produto correspondente a aproximadamente 50 % de rendimento. Análise elementar: Calc. % (enc.): C: 49,6 (49,1); H: 5,11 (5,11); N: 7,47 (6,71). Ponto de fusão: 152,0-153,0 °C.

### 3.5.4. $[Pd_2(dmba)_2(Br)_2(\mu - bpp)]$ (**11**)

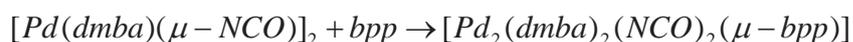
As preparações de **10** e **11** são muito semelhantes, desta forma o composto **11** foi obtido como ilustrado na equação a seguir.



Obteve-se 0,092 g de produto, correspondente a aproximadamente 60 % de rendimento. Análise elementar: Calc. % (enc.): C: 44,4 (44,4); H: 4,57 (4,50); N: 6,68 (6,54). Ponto de fusão: 144,0-145,0 °C.

### 3.5.5. $[Pd_2(dmba)_2(NCO)_2(\mu - bpp)]$ (**12**)

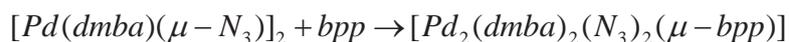
As preparações de **10** e **12** seguem procedimentos análogos, sendo o composto **12** obtido como ilustrado na equação a seguir.



Obteve-se uma massa de 0,092 g do produto correspondente a aproximadamente 70 % de rendimento. Análise elementar: Calc. % (enc.): C: 51,9 (51,6); H: 5,03 (5,09); N: 11,0 (11,5). Ponto de fusão: 133,0-134,0 °C.

### 3.5.6. $[Pd_2(dmba)_2(N_3)_2(\mu-bpp)]$ (**13**)

As preparações de **10** e **13** são análogas, assim o composto **13** foi obtido como ilustrado na equação a seguir.



Obteve-se 0,093 g do produto, que corresponde a aproximadamente 70 % de rendimento. Análise elementar: Calc. % (enc.): C: 48,8 (48,0); H: 5,03 (5,05); N: 18,3 (17,3). Ponto de decomposição  $\geq 177,0$  °C.

### 3.5.7. $[Pd(dmba)]_2[\mu-Fe(CN)_5NO]_n$ (**14**)

Em um erlenmeyer de 50 mL, adicionou-se 0,150 g (0,27 mmol) de  $[Pd(dmba)Cl]_2$  em 5 mL de acetona, obtendo-se uma suspensão amarela. Nesta suspensão sob agitação magnética e ao abrigo da luz, adicionou-se 0,092 g (0,54 mmol) de  $AgNO_3$  solubilizado em 5 mL de acetonitrila. A mistura permaneceu sob agitação por ½ h, finda a qual o  $AgCl$  foi separado por filtração. Na solução amarela resultante, adicionou-se 0,081 g (0,27 mmol) de  $Na_2[Fe(CN)_5NO] \cdot 2H_2O$  solubilizado em 37 gotas de água, obtendo-se uma suspensão amarela, a qual permaneceu sob agitação por ½ h, finda a qual o sólido amarelo foi filtrado, lavado com água, acetona e pentano e seco sob vácuo. Obteve-se uma massa de 0,130 g do produto, correspondente a aproximadamente 70 % de rendimento. Análise elementar: Calc. % (enc.): C: 39,6 (38,2); H: 3,48 (3,43); N: 16,1 (15,0). Ponto de decomposição  $\geq 224,0$  °C.

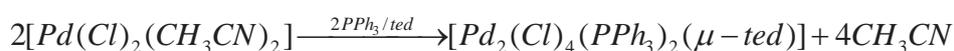
### 3.5.8. $[Pd(dmba)]_2[\mu-Pd(CN)_4]_n$ (**15**)

Em um erlenmeyer de 50 mL, adicionou-se 0,100 g (0,18 mmol) de  $[Pd(dmba)Cl]_2$  em 10 mL de acetona, obtendo-se uma suspensão amarela. Nesta suspensão sob agitação magnética, adicionou-se uma solução contendo 0,062 g (0,18 mmol) de tetracianopaladato de potássio,  $K_2[Pd(CN)_4] \cdot 3H_2O$ , em 5 mL de acetona e 4 gotas de água, obtendo-se uma suspensão branca. Manteve-se a

mistura reacional sob agitação constante por ½ h, finda a qual um sólido branco foi separado por filtração, lavado com água, acetona, pentano e seco sob vácuo. Obteve-se uma massa de 0,095 g do produto, correspondente a aproximadamente 75 % de rendimento. Análise elementar: Calc. % (enc.): C: 38,2 (38,2); H: 3,50 (3,54); N: 12,2 (11,9). Ponto de decomposição  $\geq 235,0$  °C.

### 3.5.9. $[Pd_2(Cl)_4(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (**16**)

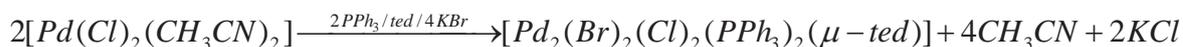
Este cloro-complexo foi obtido à temperatura ambiente, conforme a equação a seguir.



Em um erlenmeyer de 50 mL, foram adicionados 0,100 g (0,38 mmols) de  $[PdCl_2(CH_3CN)_2]$  em 10 mL de acetona. À solução laranja resultante, mantida sob agitação magnética constante, adicionou-se simultaneamente 0,022 g (0,20 mmols) de trietilenodiamina e 0,100 g (0,38 mmols) de trifenilfosfina solubilizadas em 5 mL de acetona, obtendo-se uma suspensão amarela. Após 1h, o sólido amarelo foi separado por filtração, lavado com acetona gelada e pentano e seco sob vácuo. Obteve-se uma massa de 0,120 g, que corresponde a aproximadamente 65 % de rendimento. Análise elementar: Calc. % (enc.): C: 50,9 (49,9); H: 4,28 (4,30); N: 2,83 (2,78). Ponto de decomposição  $\geq 208,4$  °C.

### 3.5.10. $[Pd_2(Br)_2(Cl)_2(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (**17**)

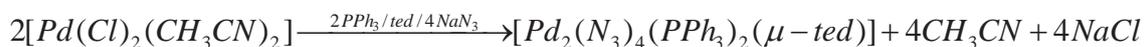
Considerando a síntese do complexo **16**, a preparação de **17** tem uma etapa adicional, a qual consiste na adição de 0,092 g (0,77 mmol) de KBr, como ilustrado na equação a seguir.



Obteve-se 0,092 g de produto, que corresponde a aproximadamente 45 % de rendimento. Análise elementar: Calc. % (enc.): C: 46,7 (47,4); H: 3,93 (4,01); N: 2,59 (2,50). Ponto de decomposição  $\geq 209,0$  °C.

### 3.5.11. $[Pd_2(N_3)_4(PPh_3)_2(\mu-ted)]$ (**18**)

Relativamente à síntese do complexo **16**, na preparação de **18** acrescenta-se uma etapa, que consiste na adição de 0,050 g (0,76 mmol) de  $NaN_3$ , como ilustrado na equação a seguir.



Obteve-se uma massa de 0,130 g, que corresponde a aproximadamente 65 % de rendimento. Análise elementar: Calc. % (enc.): C: 49,6(49,4); H: 4,17(4,18); N: 19,3(19,2). Ponto de decomposição  $\geq 154,9$  °C.

### 3.6. Determinação da Citotoxicidade (IC<sub>50</sub>)

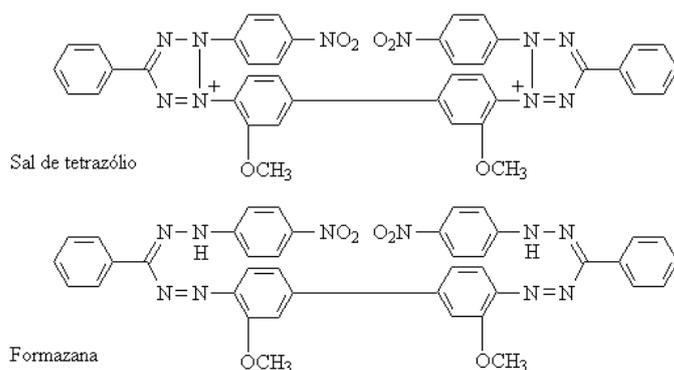
Os experimentos de citotoxicidade dos compostos de paládio **1-9** e **14**, dmba, tu e nitroprussiato de sódio frente às células murinas de adenocarcinoma mamário (LM3) e adenocarcinoma pulmonar (LP07) e glioma cerebral humano (C-6) foram realizados pelo próprio pós-graduando na Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP – Araraquara, sob a supervisão da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Iracilda Z. Carlos. No procedimento experimental empregado para a linhagem humana C-6 utilizou-se o meio de cultura DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium), sendo o mesmo análogo ao protocolo utilizado para as linhagens murinas LM3 e LP07.

**Células:** As células LM3 e LP07 foram mantidas em MEM (Eagle's Minimum Essential Medium), suplementado com 10% de soro fetal bovino, 2 mM de L-glutamina, e 80  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  de gentamicina, definido como meio completo. As células foram acondicionadas em frascos plásticos a 37°C, sob atmosfera de 5% de  $CO_2$ . As transferências foram feitas por tripsinização (0,25% de tripsina e 0,02% de EDTA livre de  $Ca^{2+}$ - $Mg^{2+}$  em tampão fosfato (PBS)). O número de células foi contado utilizando o corante azul de Trypan.

**Preparo das soluções:** As soluções dos compostos (1000  $\mu\text{M}$ ) foram recém preparadas pela solubilização de cada substância em 50  $\mu\text{L}$  de dmsu, seguida da adição de 4950  $\mu\text{L}$  do meio de cultura MEM. Posteriormente, os compostos foram diluídos em MEM, obtendo-se concentrações entre 140-10  $\mu\text{M}$ . O solvente dmsu nas concentrações usadas neste ensaio não apresentou nenhuma atividade citotóxica.

**Ensaio de citotoxicidade:** Para a avaliação da citotoxicidade dos compostos **1-9**, **14**, dmba, tu, nitroprussiato de sódio e cisplatina, amostras de 200,0  $\mu\text{L}$  das células LM3 e LP07 ( $5 \times 10^4$  células  $\text{mL}^{-1}$ , ajustadas em MEM), foram adicionadas em cada

cavidade de uma placa de cultura de 96 cavidades, a qual foi pré-incubada na ausência dos compostos por 24 h para a adaptação das células. Posteriormente, os sobrenadantes foram removidos e 200,0  $\mu\text{L}$  dos compostos cujas concentrações variam de 10-140  $\mu\text{M}$ , ou 200,0  $\mu\text{L}$  de MEM-Completo (controle da viabilidade celular), foram adicionados a cada cavidade. Os efeitos dos compostos sob as células foram determinados após 24 h de incubação. Novamente, os sobrenadantes foram removidos e 100,0  $\mu\text{L}$  da solução de MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5-brometo de difeniltetrazólio] foram adicionados em cada cavidade contendo as amostras. O sal de tetrazólio (MTT) sofre metabolização [62] pelas proteinases mitocondriais das células vivas formando cristais de formazana (Fig. 26). Após 3 h de incubação, os sobrenadantes foram desprezados e 100,0  $\mu\text{L}$  de álcool isopropílico adicionado à cada cavidade para a solubilização da formazana. As absorbâncias foram medidas em 540 nm em espectrofotômetro UV/visível para microplacas, e as concentrações dos compostos necessárias para reduzir as absorbâncias para 50%, determinadas por regressão linear. O  $\text{IC}_{50}$  foi definido como a média de três experimentos independentes, mediante a obtenção da equação da reta (Microcal Origin 5.0<sup>TM</sup>). Cada composto em uma dada concentração foi testado em triplicata em cada experimento. A cisplatina foi empregada como droga antitumoral padrão.



**Fig. 26-** O sal de tetrazólio (MTT) sofre metabolização pelas proteinases mitocondriais das células vivas formando cristais de formazana [63].

### 3.7. Teste de Ames [64-66]

Foi utilizada a linhagem TA98 de *Salmonella typhimurium*, cedida pelo Dr. Bruce Ames da Universidade de Berkeley, Califórnia, USA. A cepa TA98 apresenta mutação no gene hisD (hisD3052), que codifica para a histidinol desidrogenase, apresentando como ponto preferencial para a reversão oito resíduos repetitivos de

GC e detecta compostos mutagênicos que causam deslocamento do quadro de leitura do DNA. A cepa de *S. typhimurium* foi mantida em tubos para congelamento (1,5mL) a -70°C para que se mantivessem inalteradas todas as suas características genéticas. Para cada 0,9 mL de cultura foi adicionado 0,1 mL de dmsol substância crioprotetora. A preparação do inóculo se deu com auxílio de alça de inoculação, sendo que uma pequena quantidade da cultura estoque congelada foi semeada em 30 mL de caldo nutriente (Oxoid n. 2), incubada a 37 °C, por 12-16 h, em banho-maria (37°C) sob agitação (160 rpm). De acordo com a metodologia de pré-incubação, diferentes concentrações dos compostos e cis-platina foram misturadas a 0,5 mL de tampão fosfato 0,2M pH 7,4, 0,1 mL de cultura de bactérias e incubadas por 20-30 min. a 37°C. Nos ensaios com ativação metabólica foram adicionados, em substituição ao tampão fosfato, 0,5 mL da mistura S9 (fração pós-mitocondrial, suplementada com um cofator, preparada a partir de fígado de roedores tratados com agentes indutores de enzimas, arocloror 1254). Decorrido o tempo de incubação, 2 mL de “top ágar”, contendo traços de L-histidina e D-biotina, foram adicionados à mistura presente nos tubos.

O conteúdo de cada tubo, assim composto, foi levemente homogeneizado em vórtex e vertido sobre a superfície de uma placa contendo ágar mínimo glicosado. Após solidificação do “top-ágar”, as placas foram incubadas por 48 h, a 37°C. Ao término desse período, foi realizada a contagem do número de colônias revertentes por placa. Os ensaios foram realizados em triplicata.

O controle negativo utilizado foi o dmsol (solvente usado para solubilizar as amostras), e como controle positivo para confirmar as propriedades de reversão, foi usado 4-nitrofenilenodiamina (NPD) na ausência de S9 e 2-antramino na presença de S9.

A partir dos resultados obtidos, foi calculada a razão de mutagenicidade (RM) para cada dose analisada, que é a média do número de revertentes na placa teste (espontâneos mais induzidos) dividido pela média do número de revertentes do controle negativo (equação a seguir). A amostra foi considerada positiva quando a razão de mutagenicidade (RM) foi maior ou igual a dois, em pelo menos uma das doses testadas, e quando houve uma relação dose resposta entre as concentrações testadas e o número de revertentes induzidos.

$$RM = \frac{\text{média n}^\circ \text{ de revertentes por placa teste (espontâneos + induzidos)}}{\text{média n}^\circ \text{ de revertentes por placa do controle negativo (espontâneos)}}$$

Os dados de mutagenicidade foram analisados utilizando o programa estatístico Salanal, elaborado e cedido pelo Dr. L. Myers do Research Triangle Institute, RTP, Carolina do Norte, USA. Esse programa permite avaliar o efeito dose-resposta pelo cálculo da análise de variância (ANOVA – teste F) entre as médias do número de revertentes, nas diferentes doses testadas, e o controle negativo, seguido de uma regressão linear.

Vale ressaltar, que este experimento foi realizado pelo próprio pós-graduando e pela doutoranda Flávia A. Resende, sob a orientação da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eliana A. Varanda da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP – Araraquara.

### 3.8. Investigação da Atividade Antimicobacteriana

#### *3.8.1. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)*

A determinação da CIM dos compostos **1**, **3-14**, dmba, tu, bpp e nitroprussiato de sódio em microplaca utilizando o Alamar Blue como revelador frente às cepas padrões de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv – ATCC 27299, foi realizada segundo o procedimento desenvolvido por PALOMINO *et al* [67].

Em uma microplaca estéril de 96 orifícios transparentes, foram depositados 200 µL de água destilada estéril em todos os orifícios das colunas 1 e 12, para evitar a evaporação durante a incubação na estufa. A seguir, os orifícios da fileira A receberam 150 µL de meio 7H9 (controle de contaminação dos compostos), os da coluna 11 (de A a D) receberam 100 µL de meio 7H9 (controle positivo, ou seja, confirmação do crescimento bacteriano), os da coluna 11 (de E a H) receberam 200 µL de meio 7H9 (controle negativo, isto é, confirmação de nenhum crescimento bacteriano); enquanto os demais orifícios receberam 100 µL de meio 7H9 (para diluição e avaliação dos CIMs dos compostos), como observado na Fig. 27.

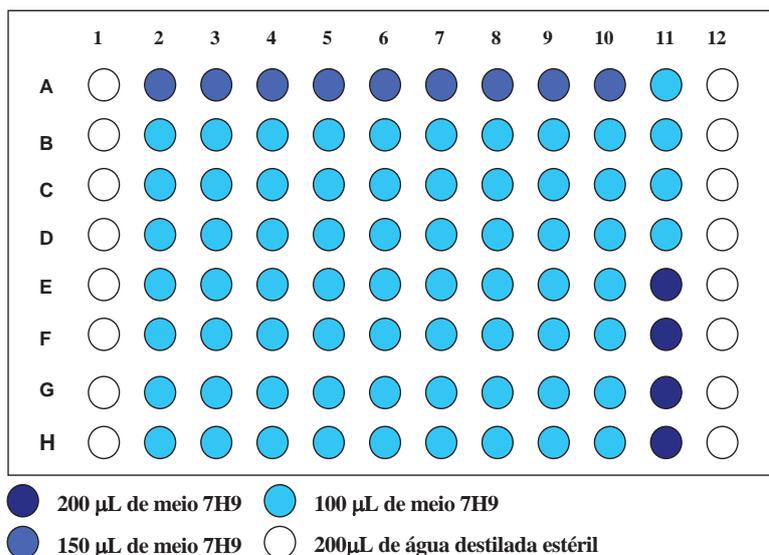
Os orifícios da fileira A (2 a 10) receberam 50 µL dos compostos em estudo com a finalidade de controle de contaminação do respectivo composto. Os orifícios da fileira B (2 a 10) receberam 100 µL dos compostos em estudo, e após a homogeneização dos compostos desta fileira com pipeta multicanal, 100 µL da mistura contida nesta fileira foram transferidos para o orifício seguinte da respectiva coluna e assim até o último orifício, desprezando-se os 100 µL restantes. Por último, adicionou-se em todos os orifícios, com exceção da fileira A (de 2 a 10) e da coluna

11 (de E a H), 100  $\mu$ L da suspensão de *Mycobacterium tuberculosis* cepa padrão H37Rv diluída a 1:25 de uma suspensão comparada à escala de MacFarland nº1. Dessa maneira obteve-se um volume final de 200  $\mu$ L em cada orifício com suas respectivas concentrações. Ex: Um composto com concentração inicial 500  $\mu$ g/mL (fileira B coluna 2) irá ficar com as seguintes concentrações em coluna: 250; 125; 62,5; 31,25; 15,6; 7,8 $\mu$ g/mL.

A microplaca foi selada com parafilm e incubada a 37 °C. Após 5 dias de incubação adicionou-se na coluna 11 (controles positivo e negativo), 25  $\mu$ L da solução de Alamar Blue. A microplaca foi reincubada a 37 °C por 24 h, e após realizou-se a leitura visual. Ao se obter o desenvolvimento de cor rósea na coluna 11 de A a D (controle positivo, crescimento bacteriano) e cor azul na coluna 11 de E a H (controle negativo, nenhum crescimento bacteriano), foram adicionados 25  $\mu$ L da solução de Alamar Blue nos demais orifícios, sendo as microplacas reincubadas a 37 °C por 24 h. Após este período, foi realizada a leitura final.

A manutenção da cor azul nos orifícios foi interpretada como ausência de crescimento bacteriano e o desenvolvimento de cor rósea, como presença de crescimento bacteriano. A CIM foi definida como a menor concentração de droga capaz de inibir o crescimento de 90% da cepa de *M. tuberculosis*, ou seja, a menor concentração da droga capaz de impedir a mudança de cor de azul para róseo.

Na mesma situação as placas foram analisadas por espectrofluorimetria (TECAN-Spectrafluor) obtendo-se uma maior precisão da leitura da reação de óxido-redução que ocorre quando da reação do crescimento bacteriano e o Alamar Blue, o que, ao projetar uma planilha em Excel fornece dados precisos da inibição do crescimento bacteriano pela ação do composto em estudo. Cabe salientar, que esta investigação e a subsequente foram realizadas pelo pós-graduando Fernando Rogério Pavan sob a orientação da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Clarice Queico Fujimura Leite da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP – Araraquara.



**Fig. 27-** Configuração esquemática do preparo da placa para a determinação da CIM utilizando Alamar Blue como revelador.

### 3.8.2. Determinação da Citotoxicidade ( $IC_{50}$ ) Utilizando a Linhagem de Macrófagos J774 [68]

O complexo  $[\{Pd(dmba)\}_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}]_n$  (**14**) com valor de CIM = 1,56 μg/mL foi analisado frente a macrófagos da linhagem J774 para determinação do Índice de Citotoxicidade ( $IC_{50}$ ). Com o intuito de comparar os dados, os  $IC_{50}$  dos compostos  $[Pd(dmba)(\mu-Cl)]_2$  (**1**), dmba e nitroprussiato de sódio também foram determinados.

A linhagem J774 foi mantida incubada a 35°C, com 5% de  $CO_2$ , em garrafas com superfície em torno de 12,50 cm<sup>2</sup>, contendo 10 mL de meio de cultura RPMI 1640 (Sigma), suplementado com 10% de soro fetal bovino e antibióticos penicilina e anfotericina B. A técnica consistiu em coletar linhagens celulares por raspagem, centrifugação (1500 rpm por 10 min) e contagem do número de células em câmara de Neubauer ajustando para  $1 \times 10^5$  células/mL em meio RPMI. Desta suspensão, foram depositados 200 μL em cada orifício de uma microplaca de 96 orifícios de maneira a se obter uma concentração celular de  $1 \times 10^4$  células/200μL ( $1 \times 10^4$  células/orifício) e incubadas a 35°C em atmosfera de 5% de  $CO_2$  por 24 a 48 h para aderência celular à placa. A seguir foram preparadas diluições seriadas dos compostos em análise, de maneira a se obter concentrações de 250 a 0,1 μg/mL. As diluições foram adicionadas às células após a retirada de todo o meio e das células que não aderiram, sendo novamente incubadas por 24 h. A citotoxicidade dos

compostos foi determinada pela adição de 30  $\mu$ L do revelador resazurina e leitura após 6 h de incubação. A leitura foi realizada no leitor de microplacas SpectraFluor Plus (TECAN<sup>®</sup>), utilizando-se filtros de excitação e emissão nos comprimentos de ondas de 530 e 590 nm, respectivamente. A citotoxicidade ( $IC_{50}$ ) foi definida como a concentração do composto capaz de permitir a viabilidade de 50% das células. Assim, a viabilidade celular (%) foi determinada aplicando-se a fórmula a seguir, sendo  $a$  igual à média da leitura do controle positivo (orifícios apenas com células e meio de cultura) e  $b$  o resultado de cada orifício com a respectiva diluição do composto avaliado. Cada composto foi analisado em triplicata, em dias alternados.

$$viabilidade(\%) = \frac{100 \times b}{a}$$

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Compostos de Partida $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-X})]_2$ (X = Br (**4**), I (**5**))

Estes compostos são amarelos, estáveis ao ar e foram obtidos mediante reações entre o dímero  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-Cl})]_2$  e os sais KX (X = Br, I) na razão molar 1:2. Estes compostos são descritos na literatura [59,60] e foram utilizados como precursores de novos ciclopaladados.

#### *Espectroscopia vibracional na região do IV*

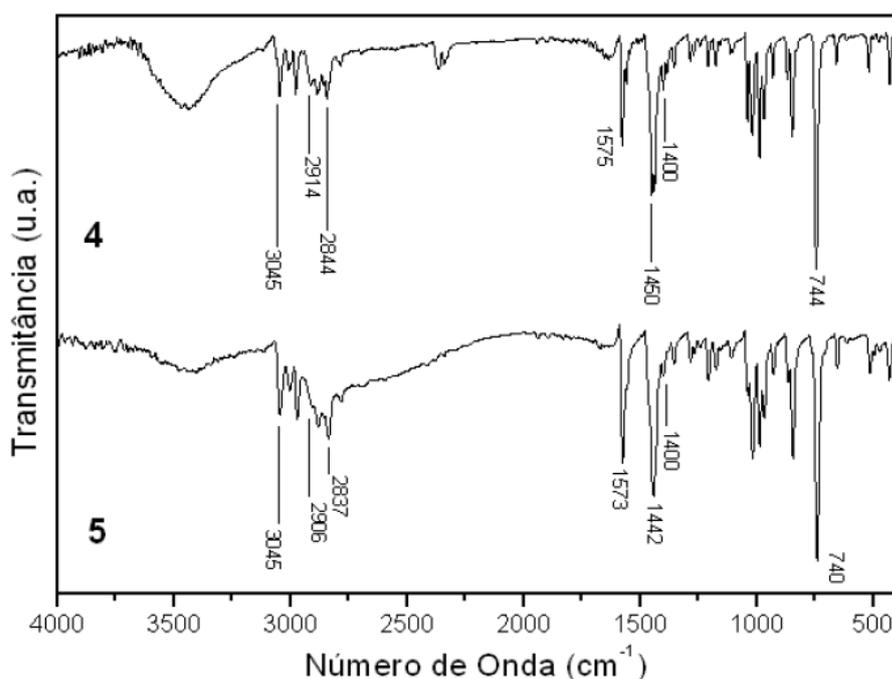
Na Tabela 2 encontra-se um resumo dos principais modos vibracionais dos compostos  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-Br})]_2$  (**4**) e  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-I})]_2$  (**5**), juntamente com suas frequências ( $\text{cm}^{-1}$ ) observadas nos espectros no IV de **4** e **5** (Fig. 28). Assim, nota-se na região de alta frequência uma banda em  $3045 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{CH}_{\text{anel}}$ ), bem como outras em  $2914\text{-}2906 \text{ cm}^{-1}$  e  $2844\text{-}2837 \text{ cm}^{-1}$ , as quais são atribuídas aos modos vibracionais  $\nu_{\text{as}}\text{CH}_3 + \nu_{\text{as}}\text{CH}_2$  e  $\nu_{\text{s}}\text{CH}_3 + \nu_{\text{s}}\text{CH}_2$ , respectivamente, da dmba ligada ao paládio, mediante uma ligação  $\sigma\text{C-Pd}$  e pela coordenação do nitrogênio, N-Pd. No ligante livre estes modos vibracionais  $\nu\text{CH}$  ocorrem em  $3031 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2942 \text{ cm}^{-1}$  e  $2772 \text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Em  $1450\text{-}1442 \text{ cm}^{-1}$ , nos espectros dos complexos, há uma banda referente às deformações angulares  $\delta\text{CH}_2 + \delta\text{CH}_3$ , sendo que no ligante livre ela é observada em  $1495 \text{ cm}^{-1}$ . Uma banda,  $\nu\text{CC}$ , do anel aromático ligado ao átomo de paládio surge em  $1575\text{-}1573 \text{ cm}^{-1}$ , enquanto o  $\nu\text{CN}$  ocorre em  $1400 \text{ cm}^{-1}$ . Na região de frequência menor, em  $744\text{-}740 \text{ cm}^{-1}$ , observa-se uma banda forte de deformação angular  $\delta\text{CH}_{\text{anel}}$ , característica de sistemas aromáticos orto-substituídos [69].

As bandas referentes aos estiramentos  $\nu\text{Pd-X}$  (X = Br, I) não foram observadas, visto que a região espectral analisada foi  $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$ , e estas vibrações ocorrem em frequências menores. Com relação à espécie  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-Br})]_2$  sabe-se que os  $\nu\text{Pd-Br}$ , característicos do modo de coordenação em ponte do bromo entre os átomos de Pd(II), ocorrem em  $191$  e  $155 \text{ cm}^{-1}$  [59]. Analogamente ao  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-Cl})]_2$ , a banda em frequência mais alta é associada ao  $\nu\text{Pd-Br}$  *trans* ao N da dmba e a outra é atribuída ao  $\nu\text{Pd-Br}$  *trans* à ligação  $\sigma$  do C da dmba.

**Tabela 2-** Principais bandas observadas no espectro IV,  $\text{cm}^{-1}$ , dos compostos[Pd(dmba)( $\mu$ -X)]<sub>2</sub> (X = Br (**4**), I (**5**)).

$\bar{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )		Atribuição
4	5	
3045 f	3045 m	$\nu\text{CH}_{\text{anel}}$
2914 f	2906 f	$\nu_{\text{as}}\text{CH}_3 + \nu_{\text{as}}\text{CH}_2$
2844 f	2837 m	$\nu_{\text{s}}\text{CH}_3 + \nu_{\text{s}}\text{CH}_2$
1575 m	1573 F	$\nu\text{CC}_{\text{anel}}$
1450 F	1442 F	$\delta\text{CH}_2 + \delta\text{CH}_3$
1400 f	1400 f	$\nu\text{CN}$
744 F	740 F	$\delta\text{CH}_{\text{anel}}$

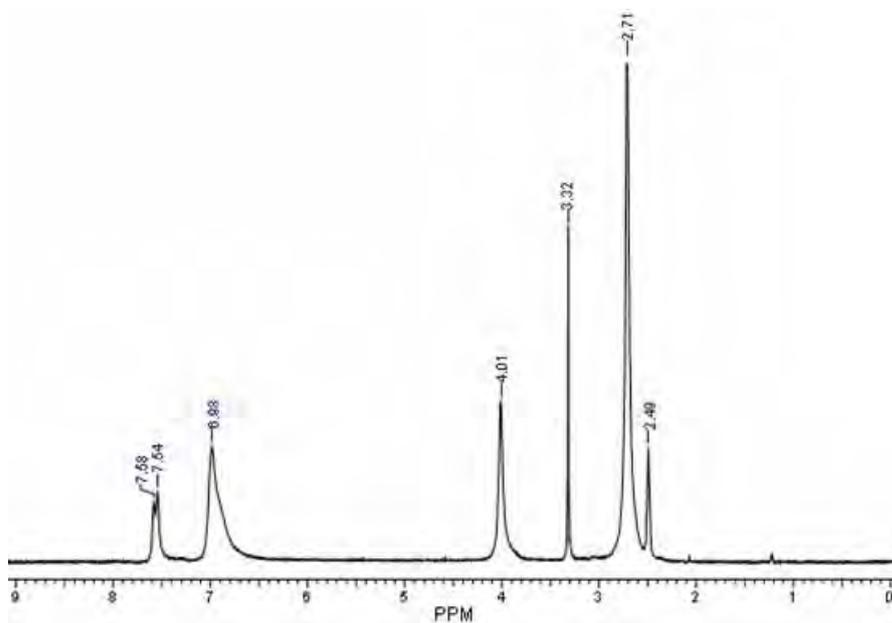
F = forte, m = média, f = fraca

**Fig. 28-** Espectro vibracional na região do IV dos complexos [Pd(dmba)( $\mu$ -X)]<sub>2</sub>(X = Br (**4**), I (**5**)).

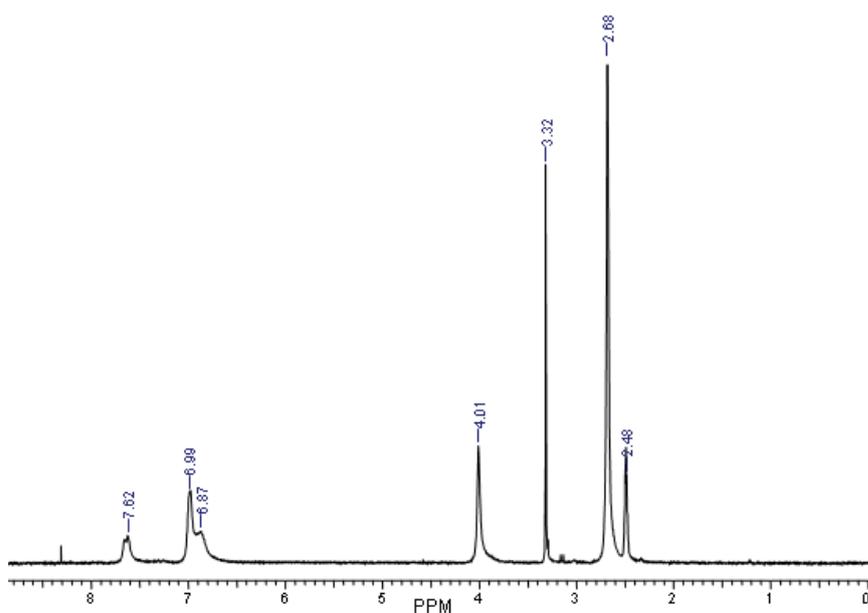
### *Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear*

Nas Figuras 29 e 30 são apresentados os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , em DMSO- $\text{D}_6$ , dos compostos **4** e **5**, respectivamente. Em ambos espectros, um

singleto é observado em  $\delta = 4,01$  ppm ( $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ); e o outro singleto compreendido entre 2,71 e 2,68 ppm [ $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ]. Os hidrogênios aromáticos apresentam deslocamentos químicos na faixa de 7,66-6,87 ppm. Os sinais observados em 3,32 e 2,48 referem-se à água presente e aos hidrogênios residuais no solvente DMSO-D6, respectivamente [70].



**Fig. 29-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz), em DMSO-D6, do  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-Br})_2]$  (**4**).

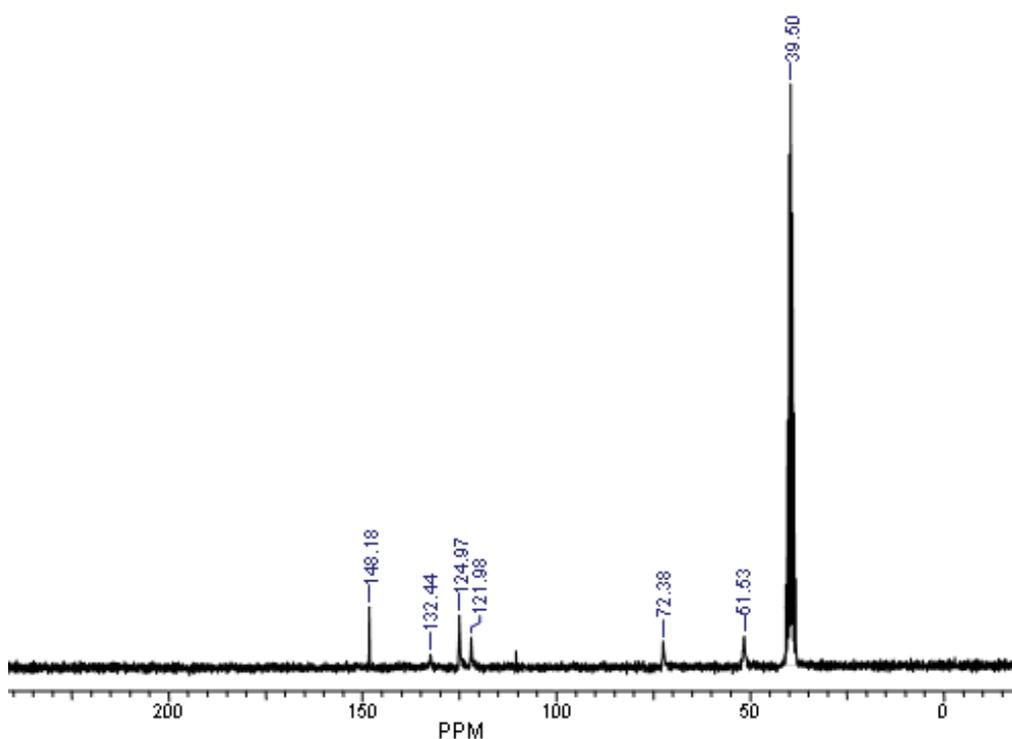


**Fig. 30-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz), em DMSO-D6, do  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-I})_2]$  (**5**).

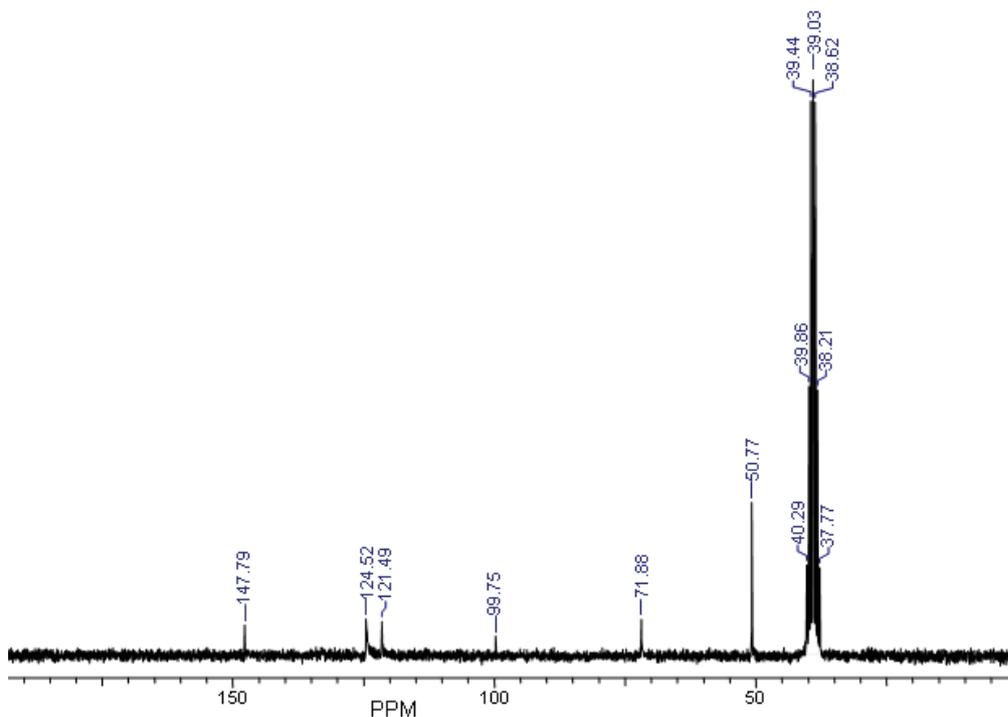
A Tabela 3 apresenta a atribuição dos sinais (ppm) observados nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **4** e **5**, mostrados nas Figuras 31 e 32, respectivamente.

**Tabela 3-** Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  (ppm), DMSO-D6, dos compostos  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-X})_2]$  (X = Br (**4**), I (**5**)).

Compostos	Ph(-C-Pd)	Ph(-C-)	(-N-CH <sub>2</sub> -)	[-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]
<b>4</b>	148,2	132,4-110,4	72,38	51,53
<b>5</b>	147,8	124,5-99,75	71,88	50,77



**Fig. 31-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz), em DMSO-D6, do  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-Br})_2]$  (**4**).

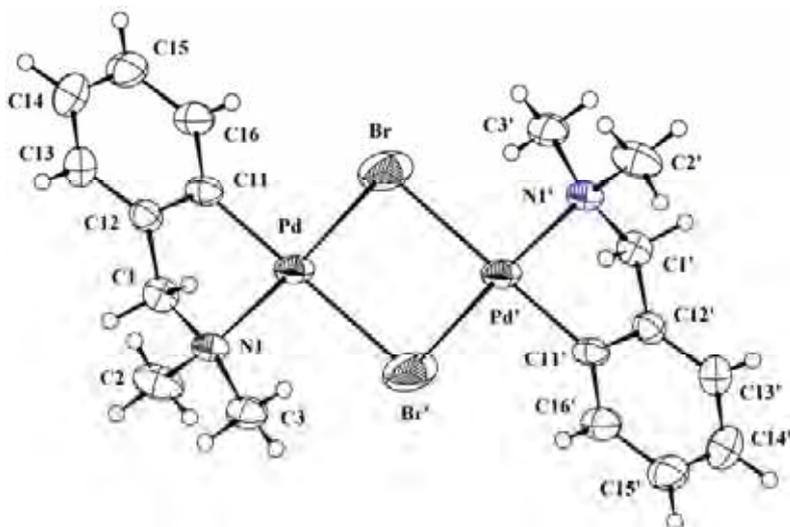


**Fig. 32-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz), em DMSO-D<sub>6</sub>, do  $[\text{Pd}(\text{dmab})(\mu\text{-I})]_2$  (**5**).

Além das informações estruturais fornecidas pelas espectroscopias no IV e de RMN, que confirmaram a presença dos anéis ciclopaladados  $[\text{Pd}(\text{dmab})]$  nos compostos **4** e **5**, a estrutura de **4** foi elucidada via difratometria de raios X por monocristal, a qual será comentada a seguir.

*Determinação estrutural do complexo  $[\text{Pd}(\text{dmab})(\mu\text{-Br})]_2$  (**4**) via difratometria de raios X por monocristal.*

A espécie  $[\text{Pd}(\text{dmab})(\mu\text{-Br})]_2$  (**4**), Fig. 33, possui uma estrutura dimérica, na qual cada ligante dmab coordena-se ao Pd(II) da unidade  $\text{Pd}(\mu\text{-Br})_2\text{Pd}$  via um átomo de N e um átomo de C (do anel aromático), fornecendo dois anéis ciclopaladados de cinco membros arranjados em *trans*. A geometria de coordenação ao redor dos átomos de Pd(II) é essencialmente quadrática-planar, sendo definida pelos dois átomos de Br e pelos átomos de N e C da dmab.



**Fig. 33-** Estrutura molecular do  $[\text{Pd}(\text{dmmba})(\mu\text{-Br})]_2$  (**4**).

Os átomos do ligante quelante dmmba, ocupam posições *cis*, impondo um ângulo  $\text{N}(1)\text{-Pd-C}(11)$  de  $81,96(18)^\circ$ . Outros compostos organopaladados contendo o ligante  $C^2,N$ -dmmba exibem ângulos  $\text{N-Pd-C}$  comparáveis,  $[\text{Pd}(C^2,N\text{-dmmba})(\mu\text{-N}_3)]_2$  [71] e  $[\text{Pd}(C^2,N\text{-dmmba})(\text{NCO})(2,3\text{-lutidina})]$  [72], cujos valores são  $82,2(3)^\circ$  e  $83,1(2)^\circ$ , respectivamente. A distância de ligação  $\text{Pd-N}(1)$  de  $2,092(4)$  Å é maior que a soma dos raios covalentes dos átomos Pd e  $\text{N}(sp^2)$   $2,011$  Å, sendo também ligeiramente maior que a média dos valores ( $2,07$  Å) observada em ciclopaladados similares [71,72]. Este alongamento indica um enfraquecimento da ligação  $\text{Pd-N}(1)$  devido à influência *trans* do ligante bromo.

A distância  $\text{Pd-C}(11)$  de  $1,978(5)$  Å é comparável às encontradas nos complexos supracitados [71,72], bem como menor com relação ao valor calculado de  $2,081$  Å (baseado na soma dos raios covalentes para  $\text{C}(sp^2)$  e Pd,  $0,771$  e  $1,31$  Å, respectivamente). O valor médio de  $2,499(10)$  Å para as distâncias  $\text{Pd-Br}$  é maior do que a soma dos raios covalentes ( $2,45$  Å) e mais curtas relativamente àsquelas observadas em complexos similares contendo a ligação  $\text{Pd-Br}$  *trans* ao carbono metalado ( $2,557(1)$  Å) [73,74]. Na Tabela 4 são dadas as distâncias e os ângulos de ligação encontrados no composto **4**.

**Tabela 4-** Principais distâncias (Å) e ângulos de ligação (°) no [Pd(dmmba)( $\mu$ -Br)]<sub>2</sub> (**4**).

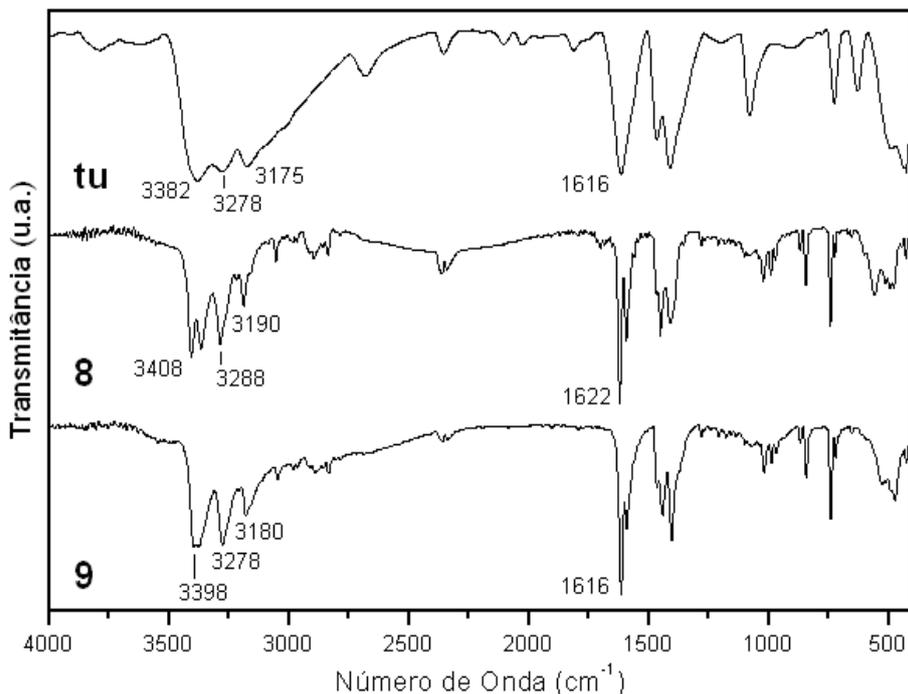
Distâncias de Ligação		Ângulos de Ligação	
Pd–N(1)	2,092(4)	N(1)–Pd–C(11)	81,96(18)
Pd–C(11)	1,978(5)	Pd–Br–Pd'	93,69(3)
Pd–Br	2,4268(9)	Br–Pd–Br'	86,31(3)
Pd'–Br	2,5714(10)	C(11)–Pd–Br	94,21(14)
		C(11)–Pd–Br'	179,46(15)
		N(1)–Pd–Br'	97,52(12)
		N(1)–Pd–Br	175,86(12)

#### 4.2. Compostos [Pd(dmmba)(X)tu] (X = Br (**8**), I (**9**))

Estes compostos foram obtidos mediante reações entre os dímeros [Pd(dmmba)( $\mu$ -X)]<sub>2</sub>, nos quais X = Br e I, e a tiouréia (tu) na proporção de 1:2. Os mesmos foram caracterizados mediante as espectroscopias vibracional na região do IV e RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

##### *Espectroscopia vibracional na região do IV*

No espectro IV dos compostos **8** e **9**, Fig. 34, observam-se bandas típicas do  $\nu$ CH em 3055-3047 ( $\nu$ CH<sub>anel</sub>), 2914-2910 ( $\nu_{as}$ CH<sub>3</sub>+ $\nu_{as}$ CH<sub>2</sub>), 2858-2856 ( $\nu_s$ CH<sub>3</sub>+ $\nu_s$ CH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup> pertencentes ao ligante dmmba coordenado ao Pd(II) via ligações C–Pd e N–Pd. Outras bandas do grupo dmmba encontram-se em 1593-1591 cm<sup>-1</sup> e 742-740 cm<sup>-1</sup> e são características dos modos vibracionais  $\nu$ CC e  $\delta$ CH<sub>anel</sub>, respectivamente [75,76].



**Fig. 34-** Espectro vibracional na região do IV dos compostos tiouréia (tu) e [Pd(dmba)(X)tu] (X = Br (**8**), I (**9**)).

Além das bandas características da dmba outras são observadas e atribuídas à tiouréia. Desta forma, a Tabela 5 mostra um resumo dos principais modos vibracionais da tiouréia livre e coordenada ao Pd(II) em [Pd(dmba)(Br)tu] (**8**) e [Pd(dmba)(I)tu] (**9**), juntamente com suas frequências ( $\text{cm}^{-1}$ ) observadas nos espectros no IV (Fig. 34). Assim, a banda de combinação  $\nu(\text{CN}) + \nu(\text{CS}) + \delta(\text{HNC})$ , em  $1079 \text{ cm}^{-1}$ , no espectro da tiouréia, tem sua intensidade apreciavelmente diminuída nos espectros dos complexos, em decorrência da forte ligação Pd-S [77,78]. Esta observação pode ser explicada pela mudança considerável na natureza da ligação N–C, bem como da ligação C=S decorrente da coordenação da tiouréia via átomo de enxofre [79]. Além disso, no espectro IV dos complexos, as bandas referentes aos  $\nu\text{NH}$  não se encontram deslocadas para frequências menores como seria esperado para uma coordenação do tipo  $\text{N} \rightarrow \text{M}$ . Assim, sugere-se a coordenação da tu ao metal mediante átomo de enxofre.

Os dados obtidos da espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de **8** e **9** são comentados a seguir.

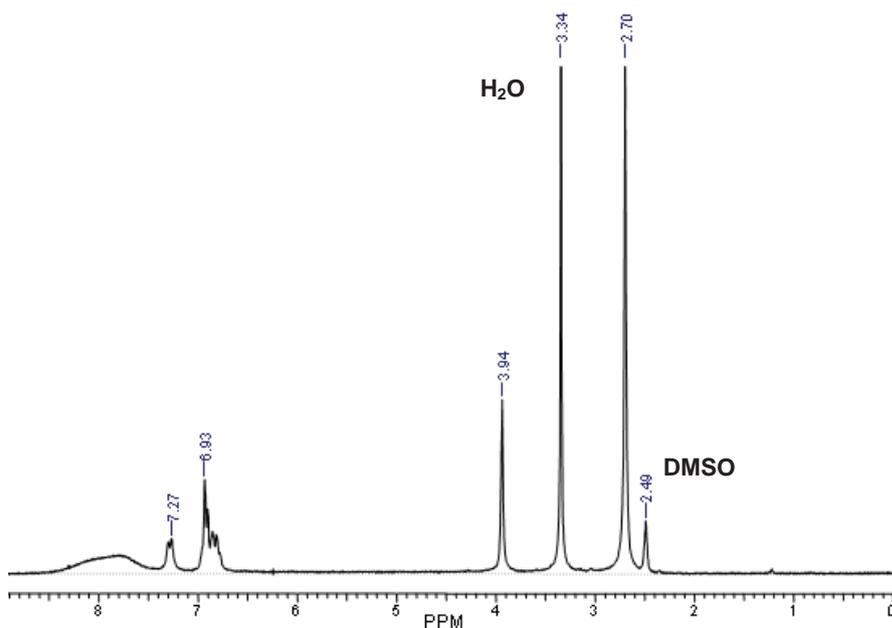
**Tabela 5-** Principais bandas observadas no espectro IV,  $\text{cm}^{-1}$ , referentes à tu livre e coordenada.

$\bar{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )			Atribuição
tu	8	9	
727 m	725 f	721 f	$\nu_{\text{s}}\text{C}=\text{S}$
1079 m	1101 f	1099 f	$\nu\text{CN}+\nu\text{CS}+\delta\text{HNC}$
(1411, 1466) F	1467 m	1465 m	$\nu\text{CN}+\nu\text{CS}+\delta\text{NH}_2+\delta\text{HNC}$
1616 F	1622 F	1616 F	$\delta\text{NH}_2$
3175 F	3190 m	3180 m	$\nu\text{NH}$
3278 F	3288 F	3278 F	$\nu\text{NH}$
3382 F	3408 F	3398 F	$\nu\text{NH}$

F = forte; m = média; f = fraca.

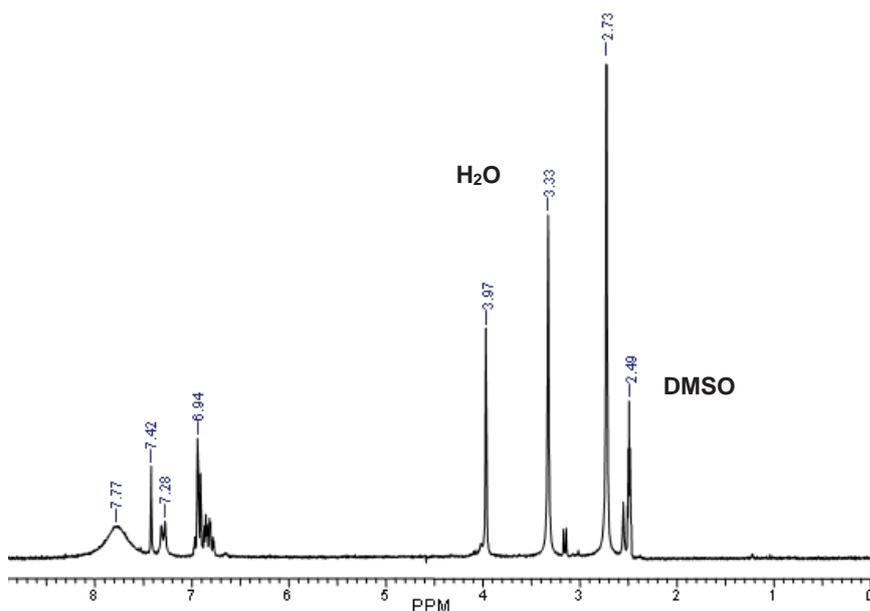
### Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Devido à baixa solubilidade das espécies  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{X})\text{tu}]$  ( $\text{X} = \text{Br}$  (**8**),  $\text{I}$  (**9**)) em solventes como clorofórmio e diclorometano, utilizou-se DMSO-D6 para obter seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **8** e **9** são vistos nas Figuras 35 e 36, respectivamente.



**Fig. 35-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , DMSO-D6, do composto  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Br})\text{tu}]$  (**8**)

(200 MHz).



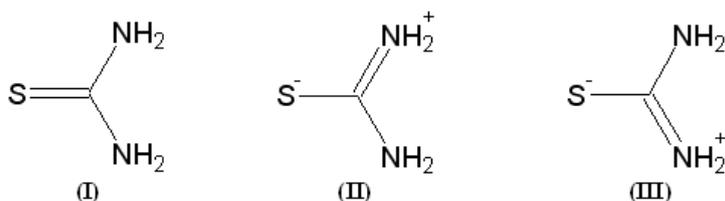
**Fig. 36-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , DMSO-D<sub>6</sub>, do composto [Pd(dmba)(I)tu] (**9**) (200 MHz).

A Tabela 6 apresenta os principais dados da espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  destes compostos, havendo deslocamentos químicos ( $\delta$  ppm) típicos dos hidrogênios metílicos, metilênicos e aromáticos da dmba [75]. Além destes, os espectros apresentaram um sinal largo de ressonância na região de 8,04-7,77 ppm referente aos grupos  $\text{NH}_2$  da tiouréia, o qual apresenta-se deslocado para campo baixo com relação ao ligante livre [80]. Esta observação indica um aumento na densidade eletrônica  $\pi$  da ligação C–N, como ilustrado pelas estruturas canônicas II e III da Fig. 37, o que concorda com a formação da ligação Pd–S [77,81].

**Tabela 6-** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  (ppm), DMSO-D<sub>6</sub>, dos compostos tiouréia (tu) e [Pd(dmba)(X)tu] (X = Br (**8**), I (**9**)).

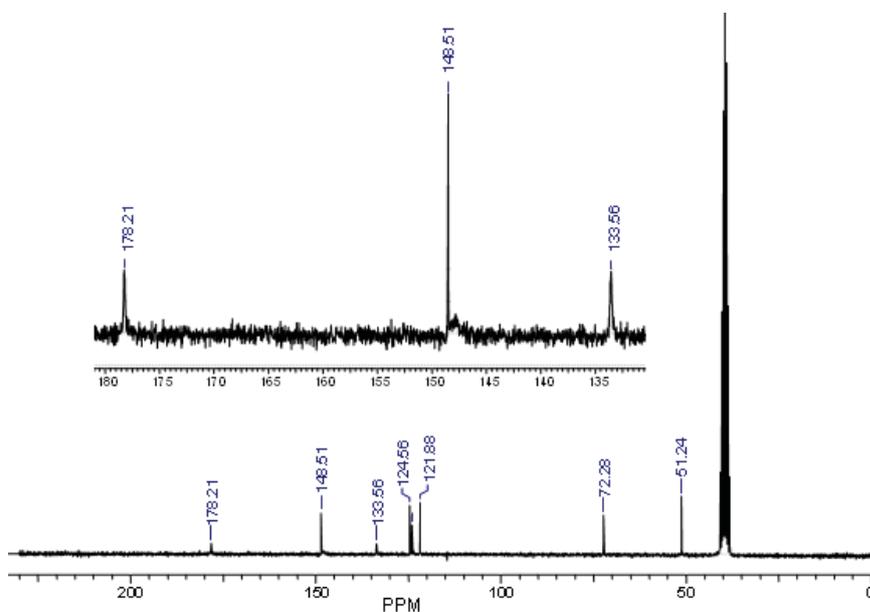
Composto	$\delta(-\text{NH}_2)$	$\delta(\text{Ph})$	$\delta(-\text{N}-\text{CH}_2-)$	$\delta[-\text{N}(\text{CH}_3)_2]$
tu	7,06(sl)			
[Pd(dmba)(Br)tu]	8,04 (sl)	7,31-6,78 (m)	3,94 (s)	2,70 (s)
[Pd(dmba)(I)tu]	7,77 (sl)	7,42-6,77 (m)	3,97 (s)	2,73 (s)

sl = sinal largo, m = multipeto, s = singeto

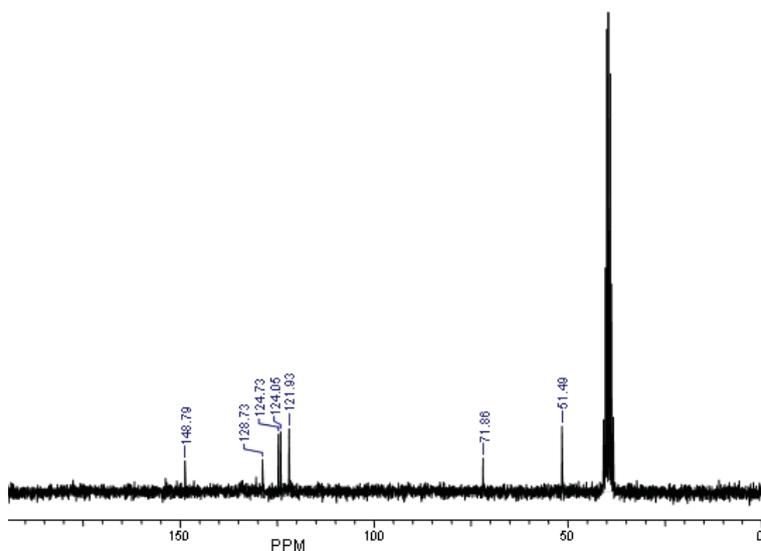


**Fig. 37-** Estruturas de ressonância da tiouréia [77,81].

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Br})(\text{tu})]$  (**8**) mostrado na Fig. 38, apresenta os sinais ( $\delta$  ppm) típicos da dmba: 148,5 (-C-Pd); 133,5-121,8 (aromáticos); 72,28 (-NCH<sub>2</sub>-); 51,24 (-NCH<sub>3</sub>). Além destes, o sinal atribuído ao carbono quaternário da tiouréia é notado em 178,2 ppm ( $>\text{C}=\text{S}$ ), ocorrendo no espectro do ligante livre em 183,9 ppm [80]. Este deslocamento para campo alto demonstra a redução na densidade eletrônica da ligação C=S, a qual concorda com a coordenação do ligante ao Pd via átomo de S. Vale frisar que os sinais de ressonância da dmba em **8** não apresentaram quaisquer diferenças significativas relativamente ao precursor **4**, portanto infere-se que a coordenação da tiouréia ao Pd mantém a integridade do anel ciclopaladado. Analogamente, na Fig. 39 observa-se o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{I})(\text{tu})]$  (**9**), no qual o sinal característico do carbono quaternário da tu não aparece devido à sua baixa intensidade.

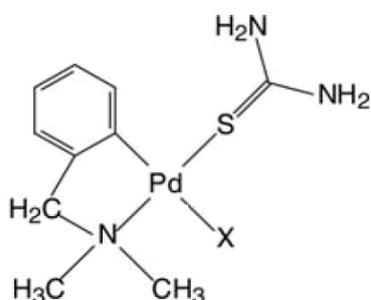


**Fig. 38-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz), em DMSO-D<sub>6</sub>, do  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Br})(\text{tu})]$  (**8**).



**Fig. 39-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz), em DMSO-D6, do  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{I})(\text{tu})]$  (**9**).

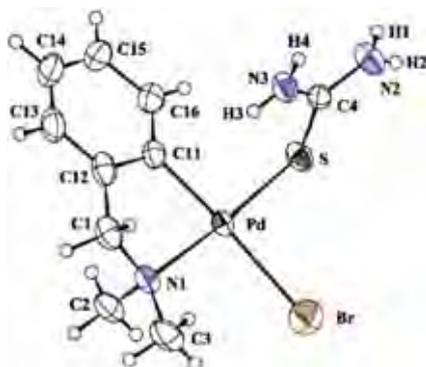
As informações estruturais provenientes das espectroscopias no IV e de RMN, quais sejam coordenação quelante da dmba e monodentada da tu (Pd-S) nos compostos **8** e **9** (Fig. 40), concordam com os dados obtidos da elucidação estrutural de **8** via difratometria de raios X por monocristal, que serão comentados a seguir.



**Fig. 40-** Estrutura proposta para os complexos  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{X})\text{tu}]$  (X = Br (**8**), I (**9**)).

*Determinação estrutural do complexo  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Br})\text{tu}]$  (**8**) via difratometria de raios X por monocristal.*

O ciclopaladado  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Br})\text{tu}]$  (**8**), Fig. 41, possui uma estrutura monomérica, na qual o ligante dmba coordena-se ao Pd(II) mediante um átomo de N e um átomo de C (do anel aromático), formando um anel ciclopaladado de cinco membros. A geometria de coordenação ao redor do centro metálico é essencialmente quadrática-planar, sendo definida por um átomo de Br (*trans* à ligação Pd-C), um átomo de S da tiouréia (*trans* à ligação Pd-N) e pelos átomos de C e N da dmba. Na Tabela 7 há um resumo das distâncias e ângulos de ligação do composto **8**.



**Fig. 41-** Estrutura molecular [10] do complexo [Pd(dmba)(Br)tu] (**8**).

**Tabela 7-** Principais distâncias (Å) e ângulos de ligação (°) no [Pd(dmba)(Br)tu] (**8**).

Distâncias de Ligação		Ângulos de Ligação	
Pd–N(1)	2,118(4)	N(1)–Pd–C(11)	81,3(2)
Pd–C(11)	2,002(6)	C(11)–Pd–S	94,4(2)
Pd–S	2,314(1)	S–Pd–Br	89,9(1)
Pd–Br	2,566(1)	Br–Pd–N(1)	94,4(1)
		Pd–S–C(4)	106,6(2)

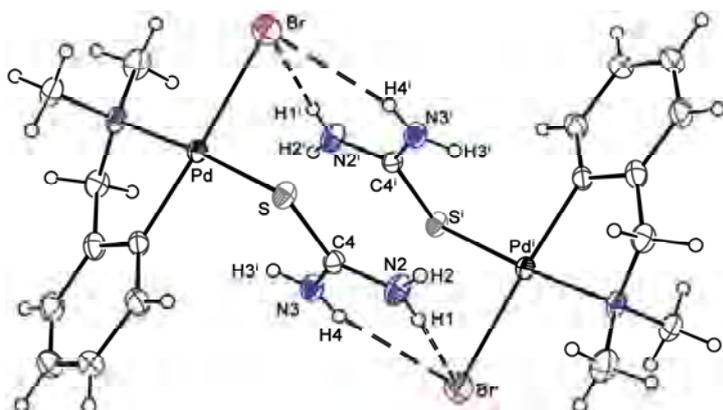
No composto **8**, os átomos de N e C da dmba ocupam duas posições *cis* do Pd(II), impondo um ângulo N(1)–Pd–C(11) de 81,3(2)°, e esta atuação  $C^2,N$ -quelante da dmba distorce a geometria quadrática planar ao redor do Pd(II). Verifica-se que o referido ângulo é extremamente concordante com os dados da literatura envolvendo ciclopaladados contendo dmba [82].

As distâncias Pd–N(1) e Pd–C(11) de 2,118(4) e 2,002(6) Å, respectivamente, no composto **8** são mais longas relativamente às encontradas no [Pd(dmba)(NCO)(2,3-lutidina)] [72] [2,076(5) e 1,971(6) Å] e [{Pd(dmba)(ONO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>}(μ-pz)]·H<sub>2</sub>O [83] [2,063(3) e 1,971(4) Å]. Este enfraquecimento das ligações Pd–N e Pd–C é devido ao efeito *trans* dos átomos de S da tu (*trans* ao N da dmba) e Br (*trans* ao C da dmba), como notado em outros ciclopaladados [74,84].

A distância Pd–Br de 2,566(1) Å em **8** concorda com os valores (2,568(1)–2,546(1) Å) obtidos em complexos similares contendo a ligação Pd–Br *trans* ao C–Pd [73,74]. A distância Pd–S de 2,314(1) Å é concordante com àquela observada no *cis*-[Pd(Cl)<sub>2</sub>(tu)(PPh<sub>3</sub>)] (2,319(1) Å) [44].

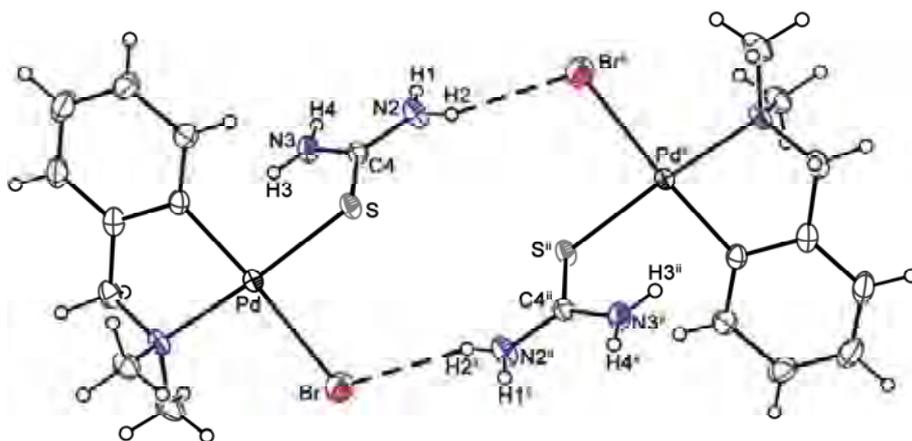
O ligante bromo também participa de ligações hidrogênio com os grupos amino das tiouréias pertencentes à espécies adjacentes, sendo essas interações responsáveis pela formação de um arranjo supramolecular interessante, bem como pela estabilização da estrutura no estado sólido. A seguir, para facilitar a compreensão das interações intermoleculares existentes no empacotamento cristalino do [Pd(dmba)(Br)tu], os padrões de ligações hidrogênio são considerados separadamente.

Duas moléculas vizinhas interagem por meio de ligações intermoleculares N–H...Br as quais são bifurcadas pelo aceitador (bromo), Fig. 42, sendo que os átomos de bromo (Br) e (Br<sup>i</sup>) ligam-se a dois grupos amino distintos (N2<sup>i</sup> e N3<sup>i</sup>) e (N2 e N3) das espécies adjacentes, respectivamente, com a formação de dois anéis supramoleculares do tipo  $R_2^1(6)$ . As interações N–H...Br também participam da formação do anel  $R_2^2(12)$ , constituindo um dímero mantido por ligações hidrogênio.



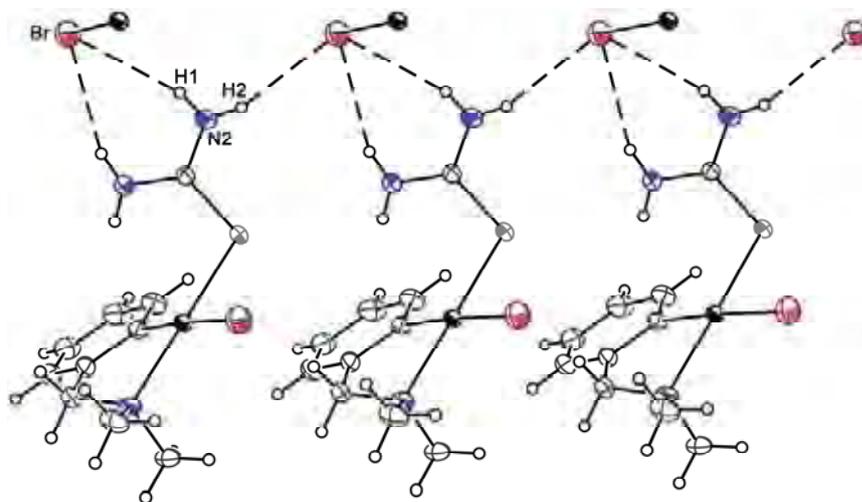
**Fig. 42-** Ilustração dos anéis  $R_2^1(6)$  e do anel  $R_2^2(12)$ .

A espécie dimérica (mostrada anteriormente) conecta-se à outra adjacente via ligações hidrogênicos N–H...Br envolvendo um átomo de bromo e um grupo NH<sub>2</sub> da tiouréia de cada espécie (Fig. 43), levando à formação [41] de outro anel supramolecular do tipo  $R_2^2(12)$ .



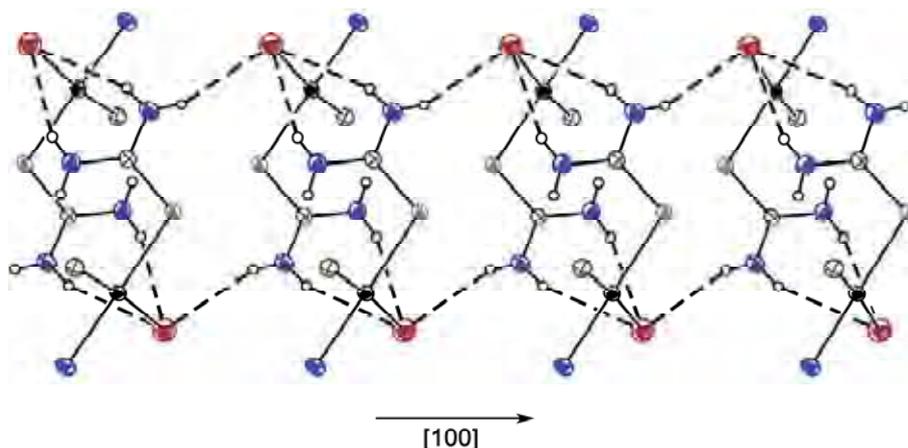
**Fig. 43-** Representação do anel supramolecular  $R_2^2(12)$ .

Além disso, o arranjo mantido pelas ligações hidrogênio intermoleculares N–H...Br (Fig. 44) propaga-se formando uma cadeia supramolecular  $C_2^1(4)$ , cuja unidade de repetição é constituída por ...Br...H1–N2–H2...



**Fig. 44-** Representação da cadeia  $C_2^1(4)$ .

Desta forma, na Fig. 45 está representado o polímero supramolecular unidimensional que se propaga na direção 100, no qual nota-se claramente todos os padrões de ligação hidrogênio existentes. A Tabela 8 sumariza as distâncias e ângulos de ligação das interações N–H...Br.



**Fig. 45-** Ilustração da cadeia polimérica unidimensional. Os átomos de C e H do ligante dmbs são omitidos, exceto o carbono coordenado ao metal.

**Tabela 8-** Distâncias (Å) e ângulos ( $^{\circ}$ ) referentes às ligações hidrogênio.

D	H	A	D-H	H...A	D-A	D-H...A
N2 <sup>i</sup>	H1 <sup>i</sup>	Br	0,795	2,698	3,454	159,44
N3 <sup>i</sup>	H4 <sup>i</sup>	Br	0,826	2,670	3,451	158,51
N2 <sup>ii</sup>	H2 <sup>ii</sup>	Br	0,800	2,646	3,402	158,37

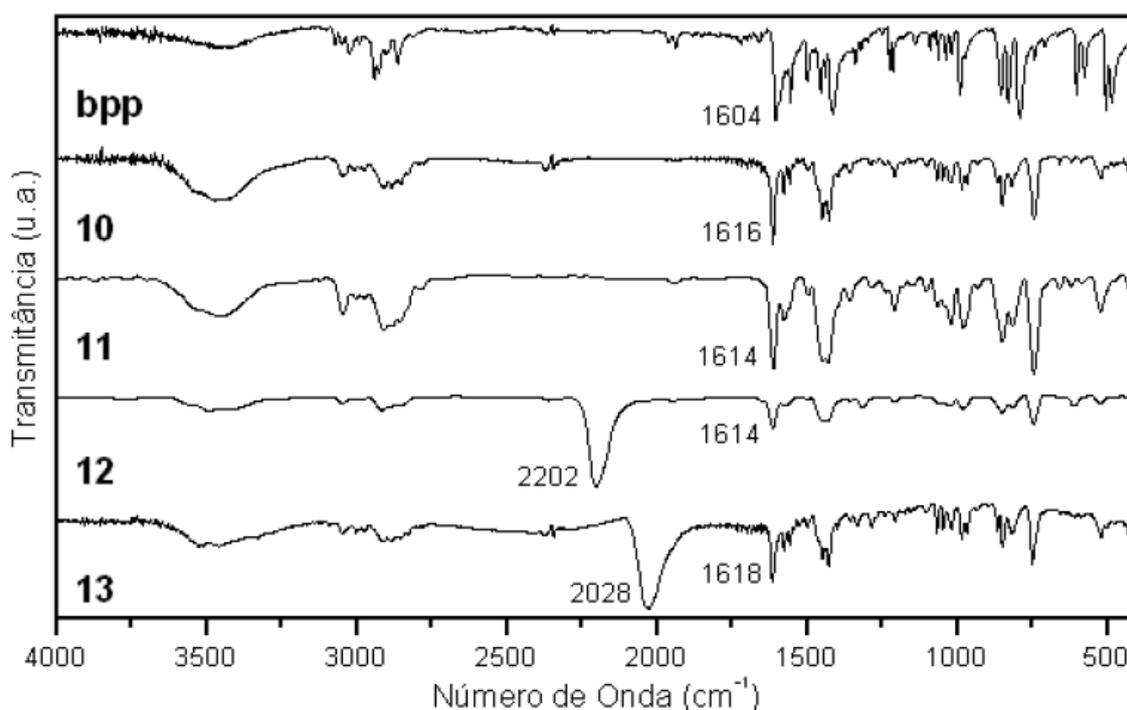
#### 4.3. Compostos $[Pd_2(dmbs)_2(X)_2(\mu-bpp)]$ (X = Cl (**10**), Br (**11**), NCO (**12**), N<sub>3</sub> (**13**))

Os compostos **10-13** foram obtidos via reações entre os dímeros  $[Pd(dmbs)(\mu-X)]_2$ , nos quais X = Cl, Br, NCO, N<sub>3</sub>, e o ligante 1,3-bis(4-piridil)propano (bpp) na proporção de 1:1. Os mesmos foram caracterizados mediante as espectroscopias vibracional na região do IV e RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, bem como por termogravimetria.

##### *Espectroscopia vibracional na região do IV*

No espectro IV dos compostos **10-13**, Fig. 46, observam-se bandas típicas dos  $\nu_{as}CH_3 + \nu_{as}CH_2$  e  $\nu_sCH_3 + \nu_sCH_2$  dos grupos alifáticos em  $2910-2918\text{ cm}^{-1}$  e  $2852-2858\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, pertencentes ao ligante dmbs coordenado ao Pd(II) via ligações C-Pd e N-Pd. Outras bandas do grupo dmbs encontram-se em  $1577\text{ cm}^{-1}$  e  $744-750\text{ cm}^{-1}$  e são características dos modos vibracionais  $\nu_{CC}$  e  $\delta CH_{anel}$ , respectivamente [75]. Com relação ao ligante bpp, notam-se as bandas referentes aos anéis piridínicos (Py), bem como aquelas pertencentes à cadeia alifática –

(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>– que conecta as unidades Py, Tabela 9. A região espectral entre 1600 cm<sup>-1</sup> e 1650 cm<sup>-1</sup>, contém contribuições dos modos vibracionais  $\nu_{CC}$ ,  $\delta_{NCH}$  e  $\delta_{CCH}$  dos anéis piridínicos, sendo muito importante na análise da coordenação do grupo bpp. No espectro IV do ligante livre há uma banda em 1604 cm<sup>-1</sup> que desloca-se para 1614-1618 cm<sup>-1</sup> quando o bpp está coordenado aos centros metálicos [48,85]. A presença do bpp entre os átomos de Pd(II) é inferida também das coordenações terminais dos grupos cianato (via átomo de N) e azida, de acordo com as bandas presentes em 2202 cm<sup>-1</sup>,  $\nu_{as}NCO$  e 2028 cm<sup>-1</sup>,  $\nu_{as}N_3$ , respectivamente. Assim, os pseudo-haletos NCO e N<sub>3</sub> coordenam-se terminalmente aos metais [81], como consequência do espaçamento das unidades Pd(dmab) devido à coordenação em ponte do ligante bpp.



**Fig. 46-** Espectro vibracional na região do IV dos compostos 1,3-bis(4-piridil)propano (bpp) e [Pd<sub>2</sub>(dmab)<sub>2</sub>(X)<sub>2</sub>( $\mu$ -bpp)] (X = Cl (**10**), Br (**11**), NCO (**12**), N<sub>3</sub> (**13**)).

**Tabela 9-** Principais bandas observadas no espectro IV,  $\text{cm}^{-1}$ , dos compostos bpp,[Pd<sub>2</sub>(dmba)<sub>2</sub>(X)<sub>2</sub>( $\mu$ -bpp)] (X = Cl (**10**), Br (**11**), NCO (**12**), N<sub>3</sub> (**13**)).

bpp	$\bar{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )				Atribuição
	10	11	12	13	
3047 f	3049 f	3047 m	3049 f	3049 f	$\nu\text{CH}(\text{arom.})$
2943 m	2974 f	2975 f	2983 f	2974 f	$\nu\text{CH}_2$
2925 m	-	-	-	-	$\nu\text{CH}_2$
2904 f	-	-	-	-	$\nu\text{CH}_2$
-	2912 f	2910 m	2918 f	2914 f	$\nu_{\text{as}}\text{CH}_3 + \nu_{\text{as}}\text{CH}_2$ (dmba)
-	2852 f	2856 m	2858 f	2854 f	$\nu_{\text{s}}\text{CH}_3 + \nu_{\text{s}}\text{CH}_2$ (dmba)
-	-	-	2202 F	2028 F	$\nu_{\text{as}}\text{X}$
1604 F	1616 F	1614 F	1614 f	1618 F	$\nu\text{CC} + \delta\text{NCH} + \delta\text{CCH}$
-	1577 f	1577 m	1577 f	1577 f	$\nu\text{CC}$ (dmba)
1500 m	1498 f	1498 f	1500 f	1498 f	$\nu\text{CC} + \nu\text{CN}$
1456 m	1450 m	1448 F	1448 f	1448 m	$\delta\text{HCH} + \rho_{\text{t}}\text{HCCH}$
989 m	985 f	979 m	981 f	985 f	$\nu\text{CC} + \rho_{\text{t}}\text{HCCH} + \rho_{\text{t}}\text{CCCH}$
-	744 F	744 F	746 f	750 m	$\delta\text{CH}_{\text{anel}}$ (dmba)

F = forte, m = média, f = fraca

*Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear*

Na Tabela 10 estão os principais dados oriundos da espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H destes compostos (Figuras 47, 48, 49 e 50), sendo observados os deslocamentos químicos ( $\delta$  ppm) típicos dos hidrogênios metílicos, metilênicos e aromáticos da dmba [75]. Além destes, o espectro do complexo [Pd<sub>2</sub>(dmba)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>( $\mu$ -bpp)] (**10**) evidencia a presença do ligante bpp, observando-se o tripleto em 2,75 ppm característico dos metilenos conectados aos anéis piridínicos e o quinteto em 2,05 ppm pertencente ao grupo -CH<sub>2</sub>- central da unidade -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, bem como os sinais típicos em 8,80 (d) e 7,20 (d) ppm dos hidrogênios piridínicos do ligante bpp [86]. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos complexos [Pd<sub>2</sub>(dmba)<sub>2</sub>(X)<sub>2</sub>( $\mu$ -bpp)] (X = Br (**11**), NCO (**12**), N<sub>3</sub> (**13**)) são semelhantes ao do cloro-composto **10**. Cabe salientar que os sinais de ressonância do bpp, nos espectros de **10-13**, encontram-

se deslocados para campo baixo com relação ao ligante livre, indicando a coordenação do bpp entre os átomos de Pd(II).

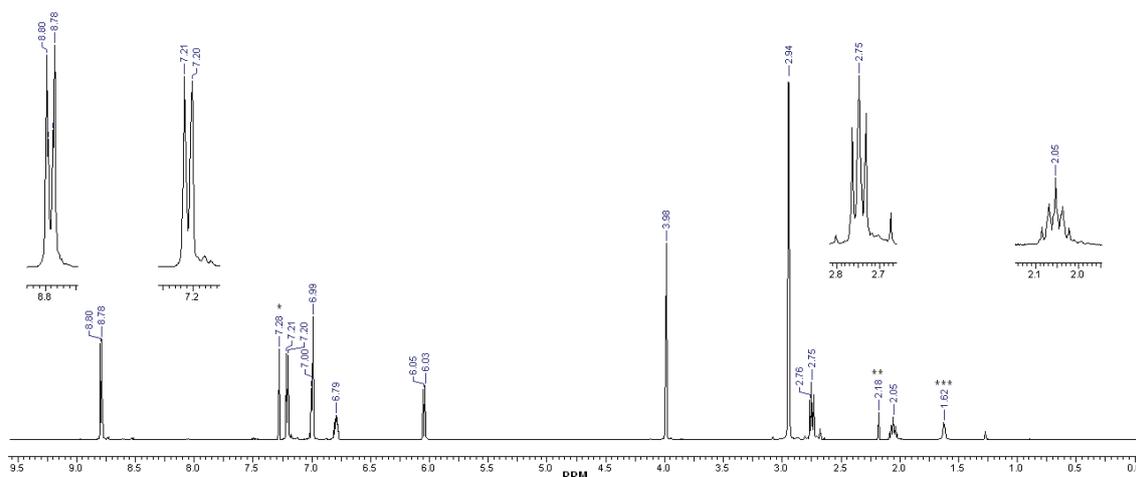
Além dos sinais de ressonância dos ligantes dmbs e bpp, notam-se outros os quais são atribuídos aos solventes clorofórmio, acetona e água.

**Tabela 10-** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm),  $\text{CDCl}_3$ , dos compostos bpp e

$[\text{Pd}_2(\text{dmbs})_2(\text{X})_2(\mu\text{-bpp})]$  [X= Cl (**10**), Br (**11**), NCO (**12**),  $\text{N}_3$  (**13**)].

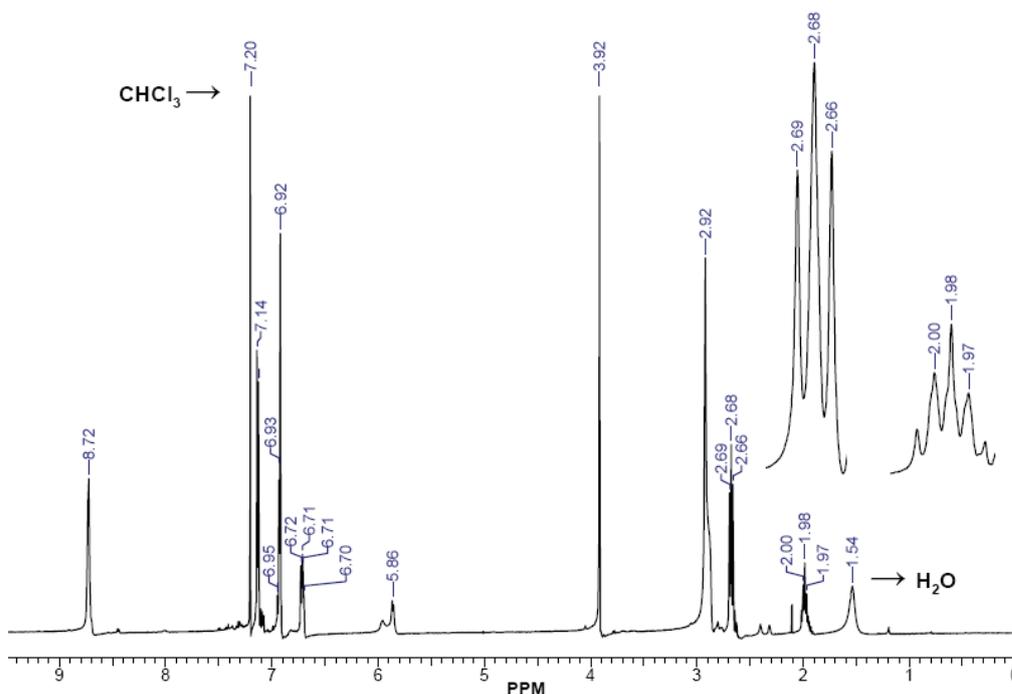
Comp.	$(-\text{CH}_2-)\text{bpp}$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{N}-\text{CH}_2-$	$\text{H}_{\text{arom.}}$
<b>bpp</b>	2,60 t; J = 7,6Hz 1,95 q; J = 7,6Hz	-	-	8,47 d; J = 5,6Hz 7,06 d; J = 5,6Hz
<b>10</b>	2,75 t; J = 7,9Hz 2,05 q; J = 7,9Hz	2,94 s	3,98 s	8,80 d; J = 6,5Hz (bpp) 7,20 d; J = 6,5Hz (bpp) 7,00-6,03 m (dmbs)
<b>11</b>	2,68 t; J = 7,9Hz 1,98 q; J = 7,9Hz	2,92 s	3,92 s	8,72 s (bpp) 7,14 d; J = 6,5Hz (bpp) 6,95-5,86 m (dmbs)
<b>12</b>	2,70 t; J = 7,8Hz 2,02 q; J = 7,8Hz	2,86 s; 2,79 s	3,91 s; 3,88 s	8,63 d; J = 6,6Hz (bpp) 7,17 d; J = 6,6Hz (bpp) 6,93-6,04 m (dmbs)
<b>13</b>	2,78 t; J = 7,8Hz 2,10 m	2,95-2,83 s	3,97 s	8,74 d; J = 6,4Hz (bpp) 7,30 s (bpp) 7,04-6,15 m (dmbs)

s = singlete; d = dublete, t = tripleto, q = quinteto, m = multipeto.



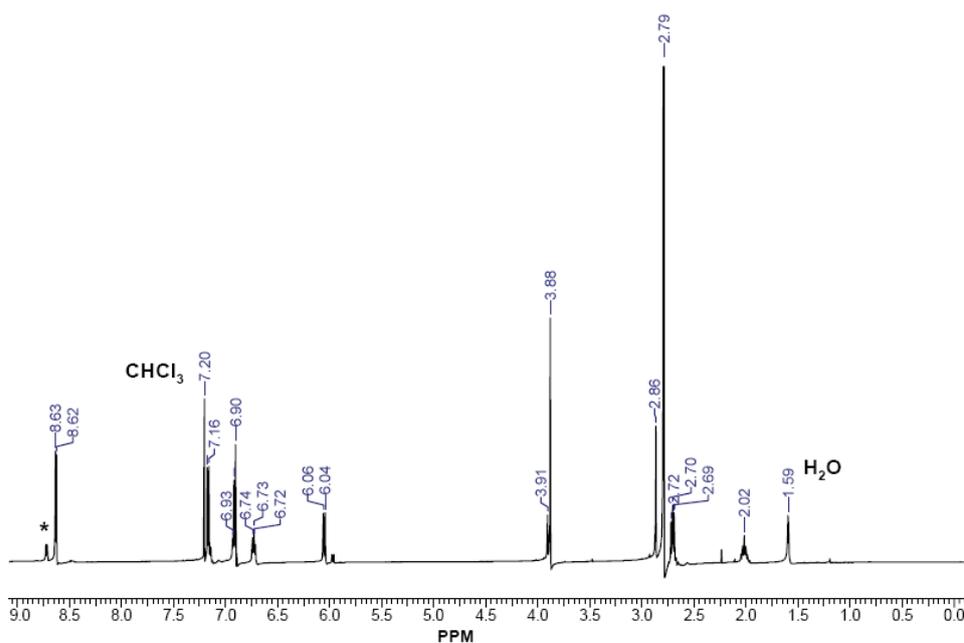
**Fig. 47-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz), em  $\text{CDCl}_3$ , do  $[\text{Pd}_2(\text{dmbs})_2(\text{Cl})_2(\mu\text{-bpp})]$  (**10**).

\*Clorofórmio, \*\*acetona, \*\*\* $\text{H}_2\text{O}$  presente no solvente  $\text{CDCl}_3$ .

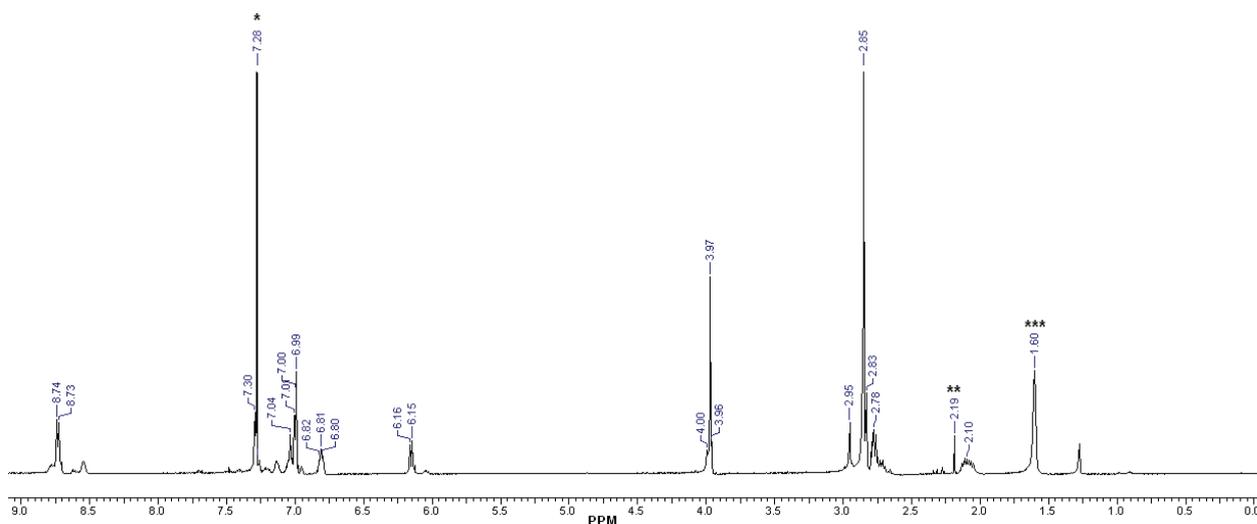


**Fig. 48-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz), em  $\text{CDCl}_3$ , do  $[\text{Pd}_2(\text{dmab})_2(\text{Br})_2(\mu\text{-bpp})]$  (**11**).

Vale ressaltar no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **12** (Fig. 49) a presença de mais de uma espécie em solução, pela observação dos sinais minoritários em 8,72 (d) ppm característico dos hidrogênios piridínicos da bpp, bem como dos singletos típicos do metileno e das metilas da dmab em 3,91 e 2,86 ppm, respectivamente.



**Fig. 49-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz), em  $\text{CDCl}_3$ , do  $[\text{Pd}_2(\text{dmab})_2(\text{NCO})_2(\mu\text{-bpp})]$  (**12**).  
\*8,72 (d),  $J = 6,7$  Hz (bpp).



**Fig. 50-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz), em  $\text{CDCl}_3$ , do  $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{N}_3)_2(\mu\text{-bpp})]$  (**13**).

\*Clorofórmio, \*\*acetona, \*\*\* $\text{H}_2\text{O}$  presente no solvente  $\text{CDCl}_3$ .

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do  $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{Cl})_2(\mu\text{-bpp})]$  (**10**) mostrado na Fig. 51, apresenta os sinais ( $\delta$  ppm) característicos da dmba [75]: 148,9 (-C-Pd); 121,6-147,6 (aromáticos); 74,04 (- $\text{NCH}_2$ -); 52,71 (- $\text{NCH}_3$ ). O sinal em 148,9 ppm evidencia a presença do anel ciclopaladado, devido à coordenação da dmba ao Pd(II). Outros sinais de ressonância são observados e atribuídos ao ligante bpp [86]: 152,6-153,3; 125,0 (aromáticos); 34,47 (Py- $\text{CH}_2$ -); 29,63 (- $\text{CH}_2$ -). Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos demais complexos (**11-13**), Figuras 52, 53 e 54, mostram-se semelhantes ao do cloro-complexo **10**; estando na Tabela 11 a atribuição completa dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **10-13**. Assim, a espectroscopia de RMN de  $^{13}\text{C}$  também confirma as coordenações dos ligantes dmba e bpp aos metais, nos modos quelante e ponte, respectivamente.

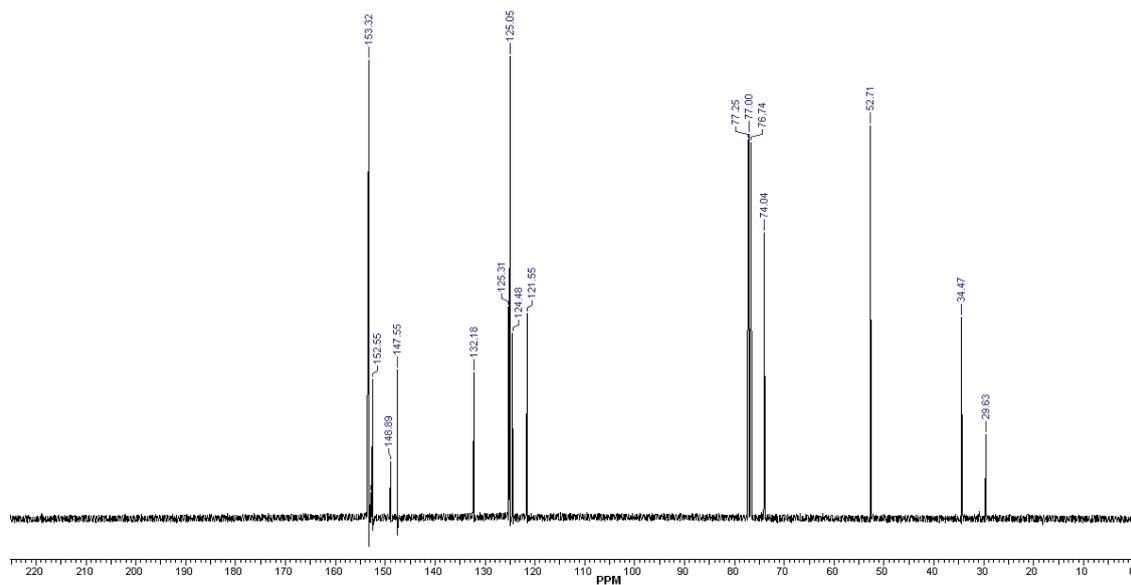


Fig. 51- Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125MHz), em CDCl<sub>3</sub>, do [Pd<sub>2</sub>(dmba)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>(μ-bpp)] (10).

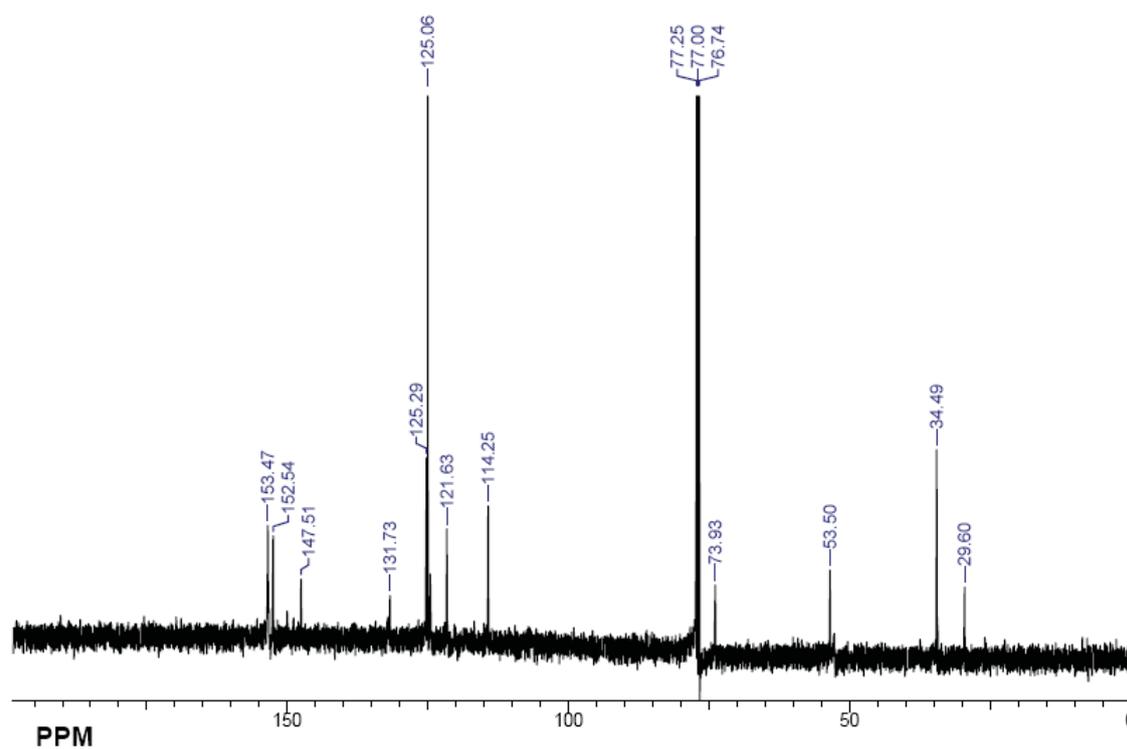


Fig. 52- Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125MHz), em CDCl<sub>3</sub>, do [Pd<sub>2</sub>(dmba)<sub>2</sub>(Br)<sub>2</sub>(μ-bpp)] (11).

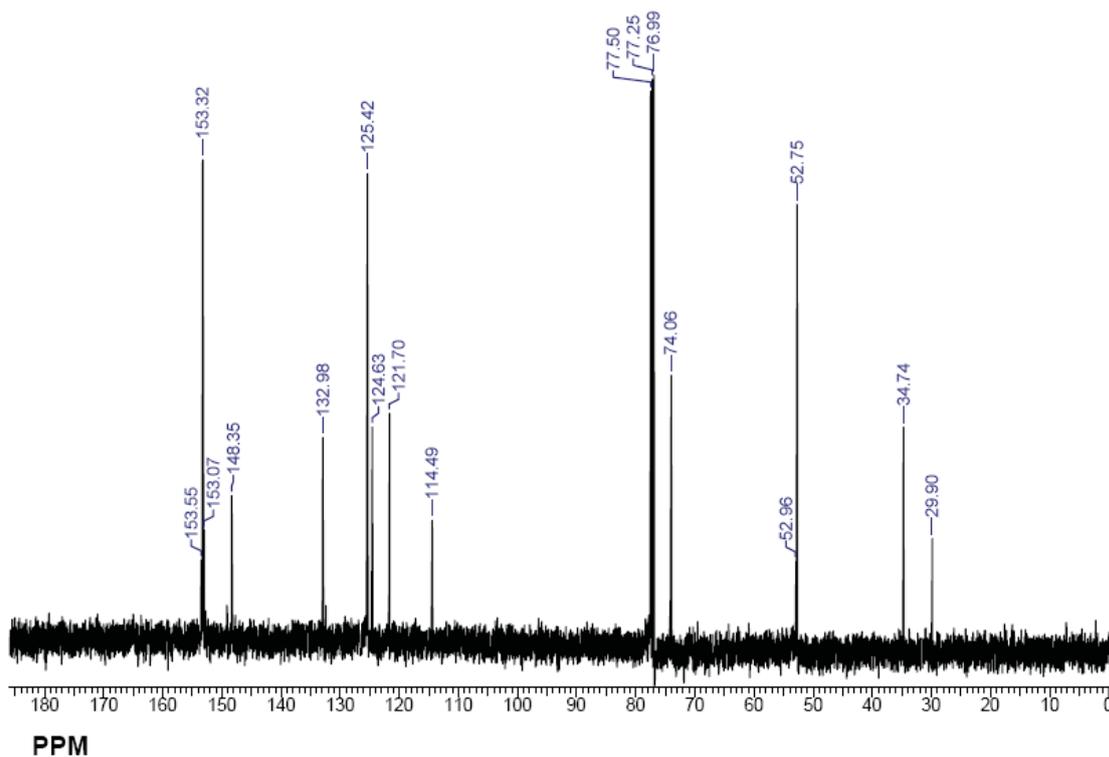


Fig. 53- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz), em  $\text{CDCl}_3$ , do  $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{NCO})_2(\mu\text{-bpp})]$  (12).

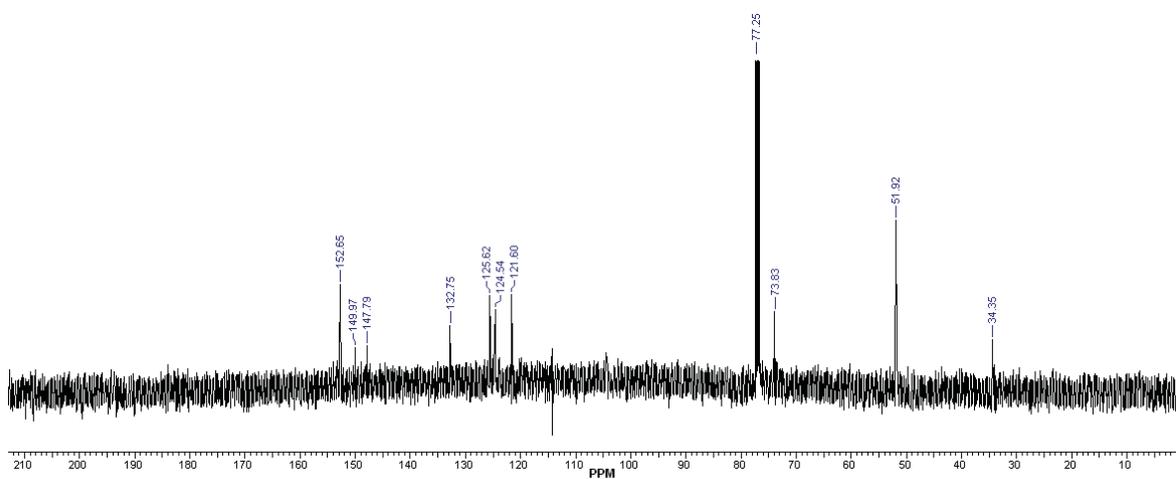


Fig. 54- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz), em  $\text{CDCl}_3$ , do  $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{N}_3)_2(\mu\text{-bpp})]$  (13).

**Tabela 11-** Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ , dos compostos bpp e[ $\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{X})_2(\mu\text{-bpp})$ ] [ $\text{X} = \text{Cl}$  (**10**),  $\text{Br}$  (**11**),  $\text{NCO}$  (**12**),  $\text{N}_3$  (**13**)].

Comp.	$(-\text{CH}_2-)_{\text{bpp}}$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{N}-\text{CH}_2-$	$-\text{C}-\text{Pd}$	$\text{H}_{\text{arom.}}$
<b>bpp</b>	34,67 30,74	-	-	-	150,6-150,0 124,0
<b>10</b>	34,47 29,63	52,71	74,04	148,9	153,3-152,6 (bpp) 125,0 (bpp) 147,6-121,6
<b>11</b>	34,49 29,60	53,50	73,93	147,5	153,5-152,5 (bpp) 125,1 (bpp) 131,7-114,2
<b>12</b>	34,74 29,90	52,96 52,75	74,06	148,4	153,6-153,1 (bpp) 125,4 (bpp) 133,0-114,5
<b>13</b>	34,35	51,92	73,83	150,0	152,6 (bpp) 124,5 (bpp) 147,8-121,6

*Análise Termogravimétrica*

Na Tabela 12 encontram-se os resultados referentes à decomposição térmica dos compostos [ $\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{X})_2(\mu\text{-bpp})$ ] [ $\text{X} = \text{Cl}$  (**10**),  $\text{Br}$  (**11**),  $\text{NCO}$  (**12**)], cujas curvas TG e DTA são mostradas na Fig. 55. As decomposições térmicas de **10** e **11** ocorrem em três etapas consecutivas. A primeira etapa caracteriza-se pela oxidação dos ligantes, bem como pelo ganho de  $\text{O}_2$ , sugerindo a formação de uma mistura de  $\text{Pd}^\circ$  e  $\text{PdO}$ . O segundo evento refere-se à oxidação total do  $\text{Pd}^\circ$  remanescente a  $\text{PdO}$  e na terceira etapa registra-se a decomposição do  $\text{PdO}$  a  $\text{Pd}^\circ$ . Considerando o complexo **12**, cuja termodecomposição ocorre em dois eventos consecutivos, nota-se na primeira etapa a perda dos ligantes, como também o ganho de  $\text{O}_2$ . O último evento refere-se à eliminação de  $\text{O}_2$ , e obtenção do resíduo  $\text{Pd}^\circ$ . Nas curvas DTA dos compostos **10-12**, notam-se picos em 398-558 °C característicos dos eventos exotérmicos, como a pirólise dos ligantes. Além destes, os picos endotérmicos em 818-828 °C são referentes à redução do  $\text{PdO}$  ao  $\text{Pd}^\circ$ .

O complexo **13** não foi analisado via termogravimetria, devido ao risco de alguns azido-complexos serem notadamente explosivos.

**Tabela 12-** Principais dados termoanalíticos das curvas TG e DTA dos compostos

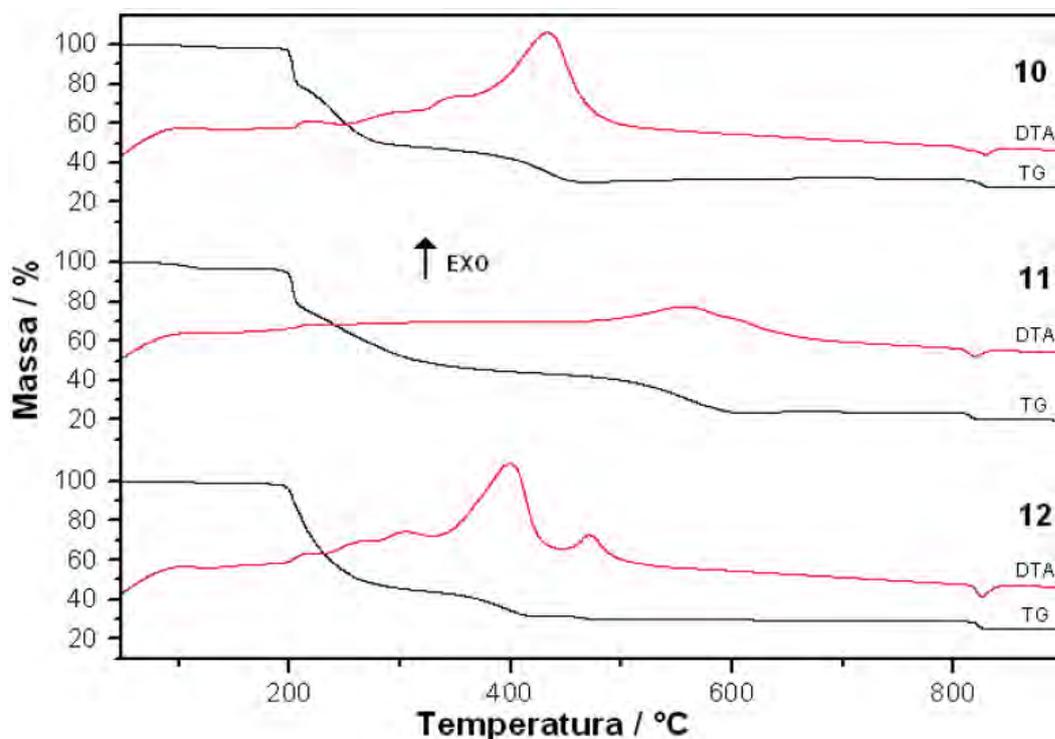
[Pd<sub>2</sub>(dmba)<sub>2</sub>(X)<sub>2</sub>(μ-bpp)] [X= Cl (**10**), Br (**11**), NCO (**12**)].

Comp.	Etapas	ΔT/ °C	Δm/ %	DTA/ °C	
				Endo	Exo
<b>10</b>	1	95-471	-69,76	-	432
	2	471-709	+1,91	-	-
	3	709-832	-4,34	828	-
	2Pd°		27,81 (calc. 28,36)	-	-
<b>11*</b>	1	75-615	-76,59	-	558
	2	615-656	+0,75	-	-
	3	656-824	-4,02	818	-
	2Pd°		20,14 (calc. 20,99)	-	-
<b>12**</b>	1	78-764	-70,89	124	398
	2	764-828	-4,18	825	-
	2Pd°		24,93 (calc. 25,90)	-	-

m<sub>initial</sub>: (**10**) – 9,39 mg; (**11**) – 4,91 mg; (**12**) – 7,58 mg.

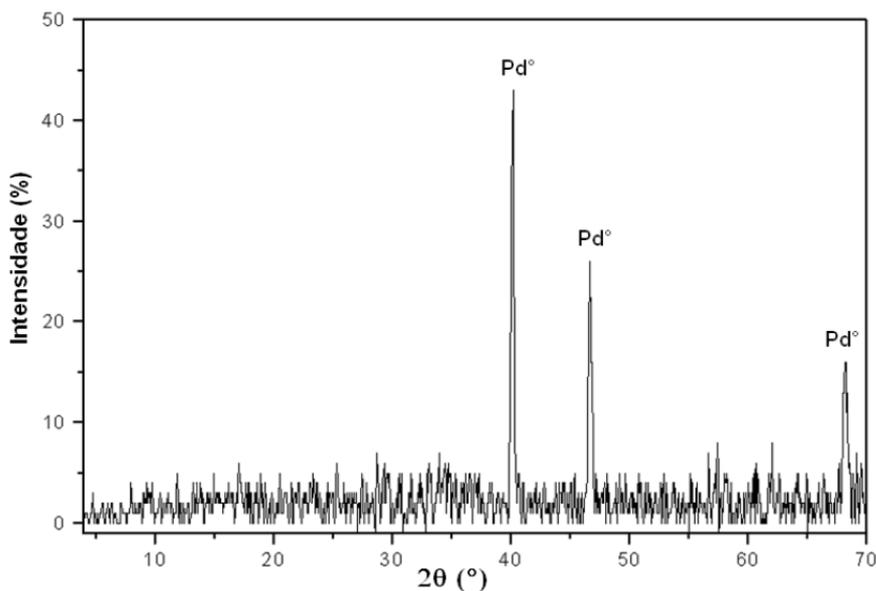
\* [Pd<sub>2</sub>(dmba)<sub>2</sub>(Br)<sub>2</sub>(μ-bpp)]·3(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (acetona proveniente da síntese).

\*\* [Pd<sub>2</sub>(dmba)<sub>2</sub>(NCO)<sub>2</sub>(μ-bpp)]·(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (acetona proveniente da síntese).



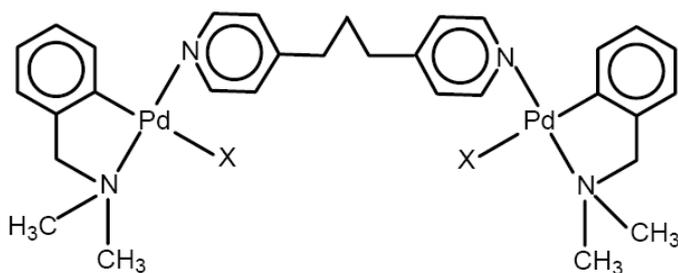
**Fig. 55-** Curvas TG e DTA dos compostos [Pd<sub>2</sub>(dmba)<sub>2</sub>(X)<sub>2</sub>(μ-bpp)] [X= Cl (**10**), Br (**11**), NCO (**12**)].

Os resíduos finais das decomposições térmicas de **10-12** foram caracterizados como Pd° (ICDD 05-0681) [87] e confirmados por difratometria de raios X, método do pó, como ilustrado para o composto **10** (Fig. 56).



**Fig. 56-** Difratoograma de raios X, método do pó, obtido para o resíduo final da termodecomposição do  $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{Cl})_2(\mu\text{-bpp})]$  (**10**).

Com base nos dados espectroscópicos e termoanalíticos, pode-se inferir sobre a estrutura dos compostos  $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{X})_2(\mu\text{-bpp})]$  [ $\text{X} = \text{Cl}$  (**10**),  $\text{Br}$  (**11**),  $\text{NCO}$  (**12**),  $\text{N}_3$  (**13**)], a qual é sugerida na Fig. 57.



**Fig. 57-** Estrutura proposta para os compostos  $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{X})_2(\mu\text{-bpp})]$  [ $\text{X} = \text{Cl}$  (**10**),  $\text{Br}$  (**11**),  $\text{NCO}$  (**12**),  $\text{N}_3$  (**13**)].

Alguns aspectos sobre os ligantes ciano e nitrosil são comentados brevemente a seguir.

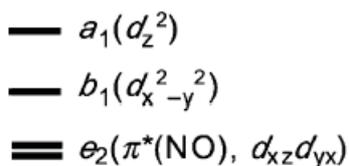
#### 4.4. Considerações sobre os Ligantes CN e NO

A espectroscopia vibracional de ciano-complexos é intensamente investigada, e conseqüentemente, há na literatura uma gama de trabalhos tratando do assunto [88,89], os quais são também compilados em livros textos [81,90].

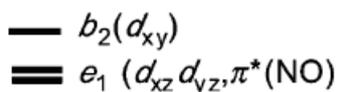
Os ciano-complexos são identificados facilmente, utilizando-se o espectro no IV, pois apresentam bandas típicas de estiramento  $\nu_{\text{CN}}$  em 2200-2000  $\text{cm}^{-1}$ , ocorrendo para o íon  $\text{CN}^-$  livre em 2080  $\text{cm}^{-1}$ . Assim, quando coordenado ao metal, o  $\nu_{\text{CN}}$  é deslocado para frequências maiores. O cianeto atua como um ligante  $\sigma$  doador, doando densidade eletrônica ao metal, bem como um  $\pi$  aceitador, recebendo densidade eletrônica do metal. A ligação  $\sigma$  aumenta a frequência do  $\nu_{\text{CN}}$ , visto que a densidade eletrônica é removida do orbital  $5\sigma$ , o qual é fracamente antiligante, enquanto a ligação  $\pi$  diminui a frequência do  $\nu_{\text{CN}}$ , pois a densidade eletrônica ocupará o orbital antiligante  $2p\pi^*$ . Desta forma, o cianeto comporta-se como um melhor  $\sigma$  doador e pior  $\pi$  aceitador do que o CO [81].

A maior parte dos nitrosilo-complexos contendo o ligante  $\text{NO}^+$  apresentam o centro metálico com configuração eletrônica  $d^6$  de baixo spin. Na espécie  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$ , a interação Fe–NO contém contribuições  $\sigma$  e  $\pi$ , as quais são influenciadas pelos grupos CN. Assim, o  $\text{NO}^+$  é considerado um ligante  $\sigma$  doador fraco, mas fortemente  $\pi$  aceitador [39]. No complexo  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$ , o ângulo Fe–N–O é essencialmente linear (177,3°) [91], o que se compreende a partir dos orbitais moleculares de nitrosilo-complexos pseudo-octaédricos.

Considera-se a ligação M–N–O (M = metal) ao longo do eixo z, com os outros ligantes ocupando posições trans ao  $\text{NO}^+$  e sobre outros dois eixos Cartesianos. Neste esquema, os orbitais  $dx^2-y^2$  e  $dz^2$  do metal interagem com os orbitais  $\sigma$  dos ligantes, incluindo o  $\text{NO}^+$ , e os orbitais  $dxz$  e  $dyz$  interagem com os orbitais  $\pi^*$  do NO. O orbital  $d_{xy}$  do metal não é perturbado neste arranjo. A Fig. 58 mostra a disposição dos orbitais moleculares em energias crescentes. Assim, a configuração eletrônica de nitrosilo-complexos hexacoordenados [92],  $\{\text{M}(\text{NO})\}^6$ , será  $(e_1)^4(b_2)^2(e_2)^0$ .



**Fig. 58-** Diagrama de orbitais moleculares simplificado para nitrosilo-complexos pseudo-octaédricos contendo NO<sup>+</sup> [39].

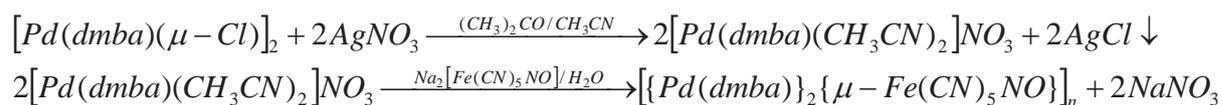


Assim, complexos pseudo-octaédricos mostram a banda do estiramento NO,  $\nu_{NO}$ , entre 2000-1800 cm<sup>-1</sup>, sendo a sua posição espectral dependente das capacidades doadoras e aceitadoras de densidade eletrônica dos fragmentos MX<sub>5</sub> [39].

Seguem, adiante, as discussões espectroscópicas e termoanalíticas referentes aos compostos **14** e **15**.

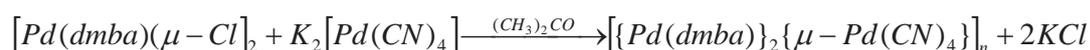
#### 4.5. Compostos $\{Pd(dmba)\}_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}_n$ (**14**) e $\{Pd(dmba)\}_2\{\mu-Pd(CN)_4\}_n$ (**15**)

O composto heteronuclear **14** é amarelo e estável ao ar, sendo solúvel em dmso. Quanto à preparação de **14**, infere-se que a mesma ocorra de acordo com as seguintes etapas consecutivas.



Primeiramente, os ligantes cloros do dímero  $[Pd(dmba)(\mu-Cl)]_2$  são removidos com AgNO<sub>3</sub>, levando à formação do intermediário  $[Pd(dmba)(CH_3CN)_2]NO_3$ , que reage com o Na<sub>2</sub>[Fe(CN)<sub>5</sub>NO], originando a espécie polimérica  $\{Pd(dmba)\}_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}_n$  (**14**).

O complexo  $\{Pd(dmba)\}_2\{\mu-Pd(CN)_4\}_n$  (**15**) é branco, estável ao ar e insolúvel. A preparação do mesmo contempla a seguinte etapa.



A caracterização dos referidos compostos foi realizada via análise elementar (C,H,N), bem como por técnicas espectroscópicas e termoanalíticas, as quais serão comentadas a seguir.

### Espectroscopia vibracional na região do IV

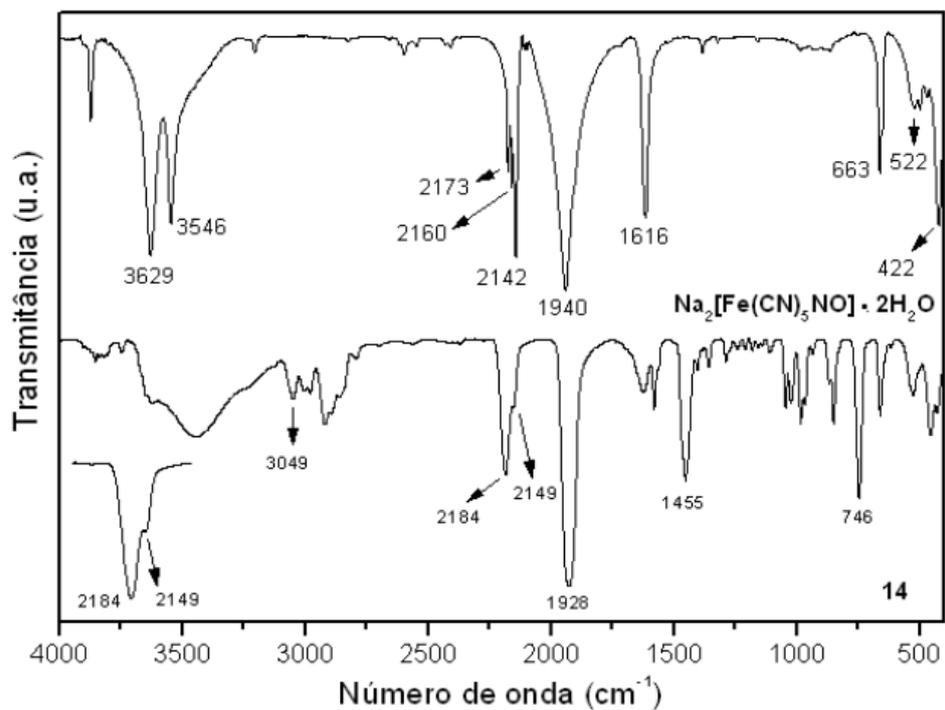
No espectro vibracional no IV de **14** e **15** há bandas características do ligante dmba, bem como as bandas típicas dos modos vibracionais  $\nu\text{OH}$  e  $\delta\text{HOH}$  da água em  $3600\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$  e  $1624\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. A banda atribuída ao  $\nu\text{OH}$  da água está alargada devido à participação da mesma em ligações hidrogênio.

Na Tabela 13 é colocado um resumo dos principais modos vibracionais dos compostos  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2[\text{Pd}(\text{CN})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**) e  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Pd}(\text{CN})_4\}]_n$  (**15**), juntamente com suas frequências ( $\text{cm}^{-1}$ ) observadas nos espectros no IV, Figuras 59, 60 e 61.

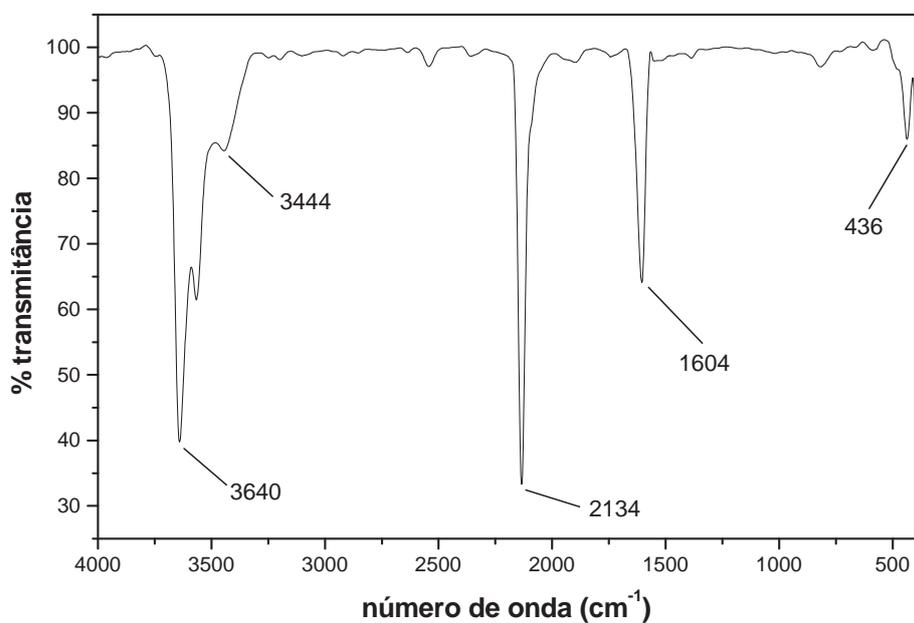
**Tabela 13-** Dados obtidos por espectroscopia no IV,  $\text{cm}^{-1}$ , dos compostos  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2[\text{Pd}(\text{CN})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**) e  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Pd}(\text{CN})_4\}]_n$  (**15**).

$\bar{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )				Atribuição
$\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{K}_2[\text{Pd}(\text{CN})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	<b>14</b>	<b>15</b>	
-	-	3049 f	3050 f	$\nu\text{CH}_{\text{anel}}$
-	-	2920 f	2911 f	$\nu_{\text{as}}\text{CH}_3 + \nu_{\text{as}}\text{CH}_2$
-	-	2862 f	2850 f	$\nu_{\text{s}}\text{CH}_3 + \nu_{\text{s}}\text{CH}_2$
2173 m, 2160 m, 2142 F	2134 F	2184 m, 2149 f	2173 F	$\nu\text{CN}_{(\text{CN})}$
1940 F	-	1928 F	-	$\nu\text{NO}$
-	-	1577 f	1580 f	$\nu\text{CC}_{\text{anel}}$
-	-	1455 m	1451 F	$\delta\text{CH}_2 + \delta\text{CH}_3$
-	-	1402 f	-	$\nu\text{CN}$
-	-	746 m	744 F	$\delta\text{CH}_{\text{anel}}$
663 m	-	660 f	-	$\nu\text{MN}_{(\text{NO})}$
522 f	-	527 f	-	$\delta\text{MNO}$
422 F	436 f	426 f	441 f	$\nu\text{MC}_{(\text{CN})}$

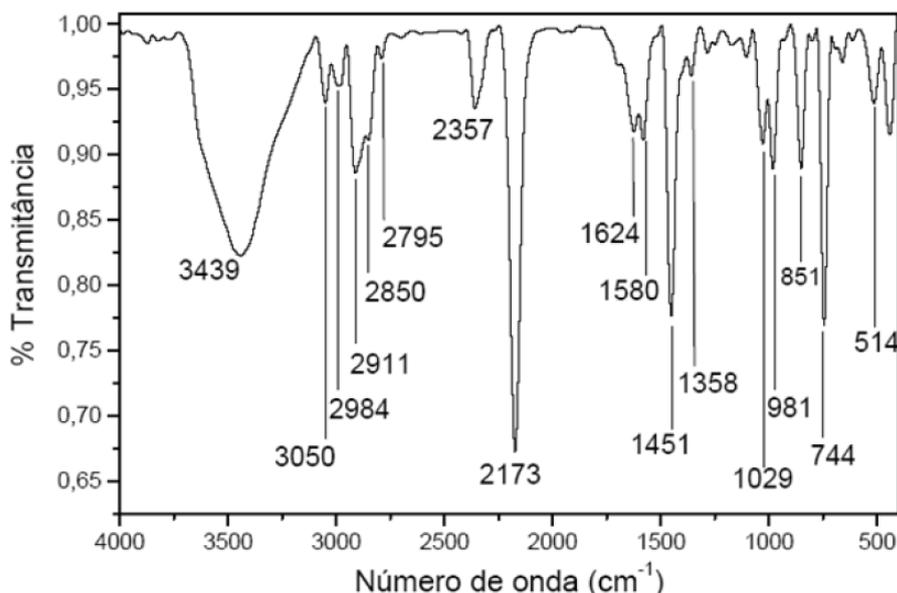
F = forte, m = média, f = fraca



**Fig. 59-** Espectro vibracional na região do IV dos compostos  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  e  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**).



**Fig. 60-** Espectro vibracional na região do IV do  $\text{K}_2[\text{Pd}(\text{CN})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .



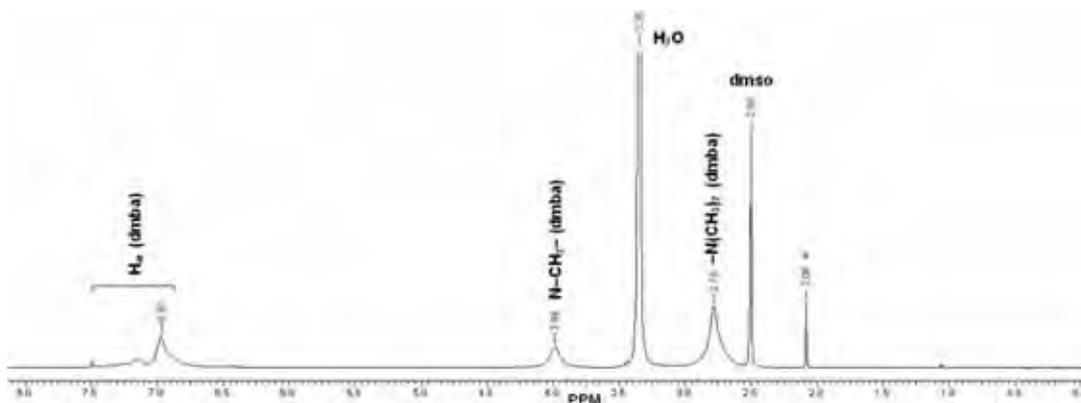
**Fig. 61-** Espectro vibracional na região do IV do  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Pd}(\text{CN})_4\}]_n$  (**15**).

Considerando o complexo **14**, as bandas observadas em  $2184\text{ cm}^{-1}$  e  $2149\text{ cm}^{-1}$  (ombro),  $\nu\text{CN}$ , referem-se aos modos de coordenação em ponte e terminal do pseudo-haleta, respectivamente. Quanto ao complexo **15**, a banda típica do  $\nu\text{CN}$  localiza-se em  $2173\text{ cm}^{-1}$ , evidenciando a presença do CN em ponte entre os átomos de Pd(II). Vale frisar que a coordenação dos cianetos em ponte acarreta um aumento na ordem de ligação CN, e conseqüentemente a vibração  $\nu\text{CN}$  desloca-se para freqüências mais altas [81,89,90]. No que concerne à presença do NO em **14**, a banda em  $1928\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{NO}$ , encontra-se deslocada, para freqüência menor, em  $12\text{ cm}^{-1}$  com relação ao  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , o que indica uma maior retrodoação do centro metálico para orbitais  $\pi^*$  do ligante nitrosil e conseqüente abaixamento na freqüência  $\nu\text{NO}$ . Este fato também foi constatado em outros complexos contendo o nitroprussiato coordenado em ponte via grupos cianos [93]. Assim, sugere-se que o  $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]^{2-}$  conecta-se entre as unidades  $[\text{Pd}(\text{dmba})]^+$  do polímero com quatro cianos na forma  $\text{Pd}-\text{N}\equiv\text{C}-\text{Fe}$  e com um CN e o NO pendentos no átomo de Fe (modo terminal). No polímero **15**, infere-se que o tetracianopaladato se conecta entre os centros metálicos Pd(II) via modo de coordenação em ponte dos ligantes cianos, visto que no espectro no IV observa-se apenas uma banda referente ao  $\nu\text{CN}$ .

### *Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear*

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ciclopaladado  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**), Fig. 62, observam-se os sinais de ressonância típicos do ligante dmba, atribuídos aos hidrogênios aromáticos,  $\text{N-CH}_2\text{-}$ , e  $\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ . Estes sinais encontram-se alargados, o que suscita a participação de moléculas de água em ligações hidrogênio, com os átomos de H do dmba.

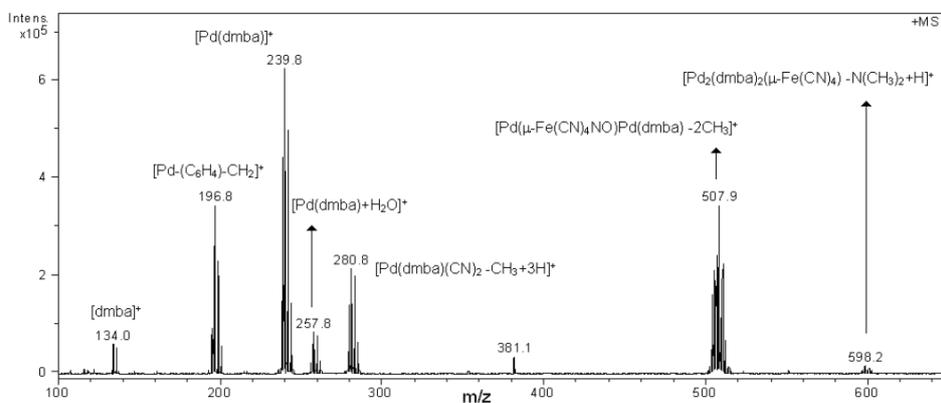
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Pd}(\text{CN})_4\}]_n$  (**15**) não foi obtido, devido à insolubilidade de **15** em solventes orgânicos como  $\text{CHCl}_3$  e dmso.



**Fig. 62-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz), em dmso- $\text{d}_6$ , do  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**), \*acetona.

### *Espectrometria de massas*

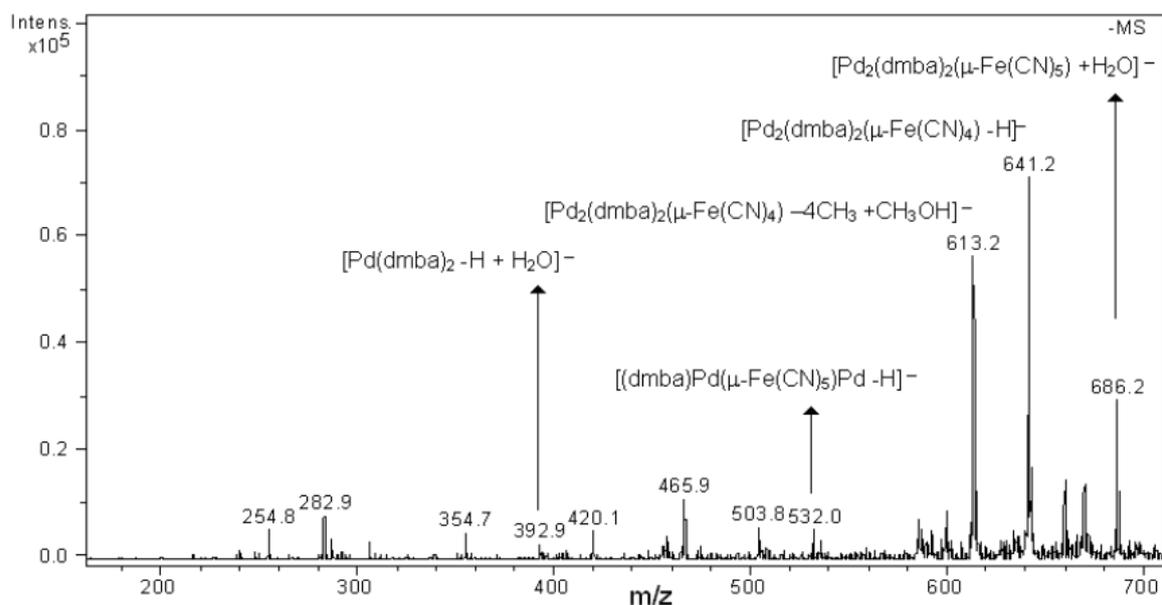
O complexo **14** foi analisado por espectrometria de massas, utilizando-se a fonte de ionização electrospray, a detecção dos fragmentos via modos positivo (Fig. 63) e negativo (Fig. 64) de ionização, e como fase móvel usou-se a mistura  $\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$  (1:1).



**Fig. 63-** Espectro de massas do  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**), modo de ionização positivo.

No modo de ionização positivo, notadamente observa-se a presença da dmba e dos grupos pertencentes ao ligante nitroprussiato. O pico de maior intensidade refere-se ao fragmento  $[\text{Pd}(\text{dmba})]^+$ , sendo justificado pela grande estabilidade do anel ciclopaladado de cinco membros. Assim, a coordenação do nitroprussiato aos átomos de Pd(II) mantém a integridade do anel ciclopaladado.

A fragmentação do complexo **14** no modo de ionização negativo, Fig. 64, também fornece informações concernentes aos ligantes dmba e  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$ , coordenados aos átomos de Pd(II). O fragmento iônico mais abundante ( $m/z$  641) é formado pela eliminação do ligante NO e de um grupo CN do nitroprussiato. Sugere-se também em  $m/z$  393 a espécie  $[\text{Pd}(\text{dmba})_2 - \text{H} + \text{H}_2\text{O}]^-$ , constituída pela ligação de duas dmba no centro metálico. Outros fragmentos são sumarizados a seguir.



**Fig. 64-** Espectro de massas do  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**), modo de ionização negativo.

A espécie  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})_2\{\mu\text{-Pd}(\text{CN})_4\}]_n$  (**15**) não foi analisada via espectrometria de massas, devido à insolubilidade em solventes de baixa massa molecular. A discussão seguinte trata da investigação de **14** e **15**, mediante termogravimetria (TG) e análise térmica diferencial (DTA).

### Análise Termogravimétrica

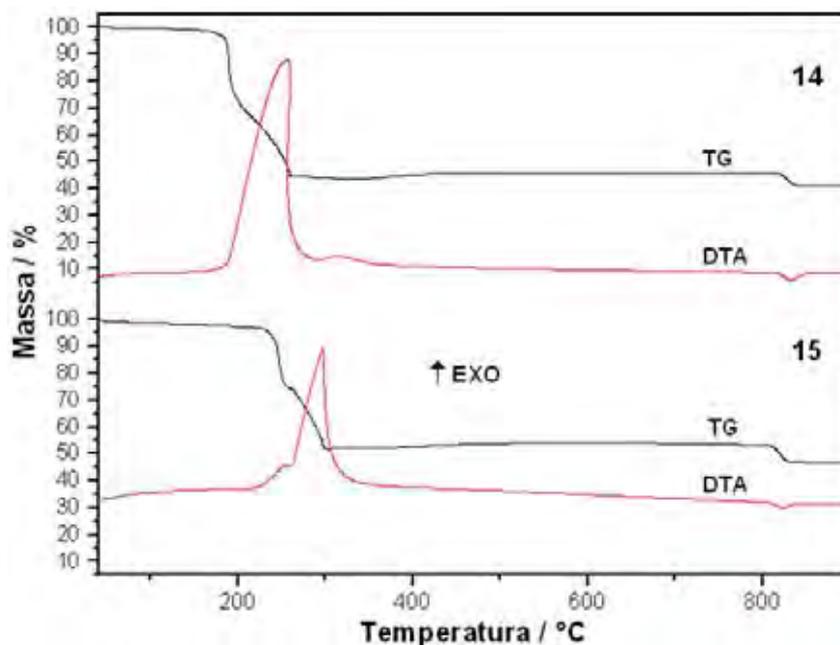
Na Tabela 14 encontram-se os resultados referentes à decomposição térmica dos compostos  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**) e  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Pd}(\text{CN})_4\}]_n$  (**15**), cujas curvas TG e DTA são mostradas na Fig. 65. As decomposições de **14** e **15** ocorrem em três etapas consecutivas. Quanto à espécie **14**, a primeira etapa caracteriza-se pela eliminação dos ligantes, bem como pelo ganho de  $\text{O}_2$ , sugerindo a formação de uma mistura de PdO e FeO. O segundo evento refere-se ao ganho de  $\text{O}_2$  e na terceira etapa registra-se a decomposição do PdO a Pd°. O resíduo final proposto foi  $2\text{Pd}^\circ + 0,5\text{Fe}_2\text{O}_3$ , mas no difratograma de raios X, método do pó (Fig. 66) obtido nota-se também a presença do PdO. No que concerne ao complexo **15**, registra-se na primeira etapa a perda dos ligantes, como também o ganho de  $\text{O}_2$ . O segundo evento é atribuído ao ganho de  $\text{O}_2$ , ou seja, todo Pd° é oxidado a PdO. Finalmente, a última etapa refere-se à eliminação de  $\text{O}_2$ , e à obtenção do resíduo Pd°. Nas curvas DTA de **14** e **15**, notam-se picos exotérmicos em 251-314 °C característicos da pirólise dos ligantes, bem como endotérmicos em 822-833 °C típicos da redução do PdO ao Pd°.

**Tabela 14-** Principais dados termoanalíticos das curvas TG e DTA dos compostos

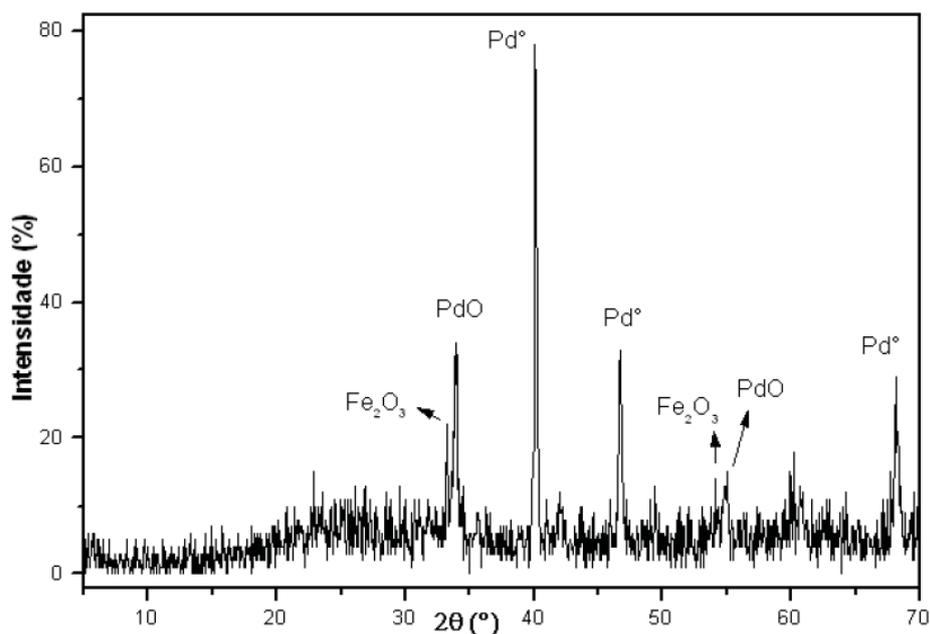
$[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**) e  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Pd}(\text{CN})_4\}]_n$  (**15**).

Comp.	Etapas	$\Delta T / ^\circ\text{C}$	$\Delta m / \%$	DTA / $^\circ\text{C}$	
				Endo	Exo
<b>14</b>	1	122-262	55,56		256
	2	262-816	+1,18		314
	3	816-845	4,48	833	
	$2\text{Pd}^\circ + 0,5\text{Fe}_2\text{O}_3$		41,14 (calc. 41,97)		
<b>15</b>	1	161-301	48,17		251, 297
	2	301-791	+1,45		
	3	791-832	6,32	822	
	$3\text{Pd}^\circ$		46,98 (calc. 46,15)		

$m_{\text{inicial}}$ : (**14**) – 8,6287 mg; (**15**) – 2,9792 mg.



**Fig. 65-** Curvas TG e DTA dos compostos  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**) e  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Pd}(\text{CN})_4\}]_n$  (**15**).

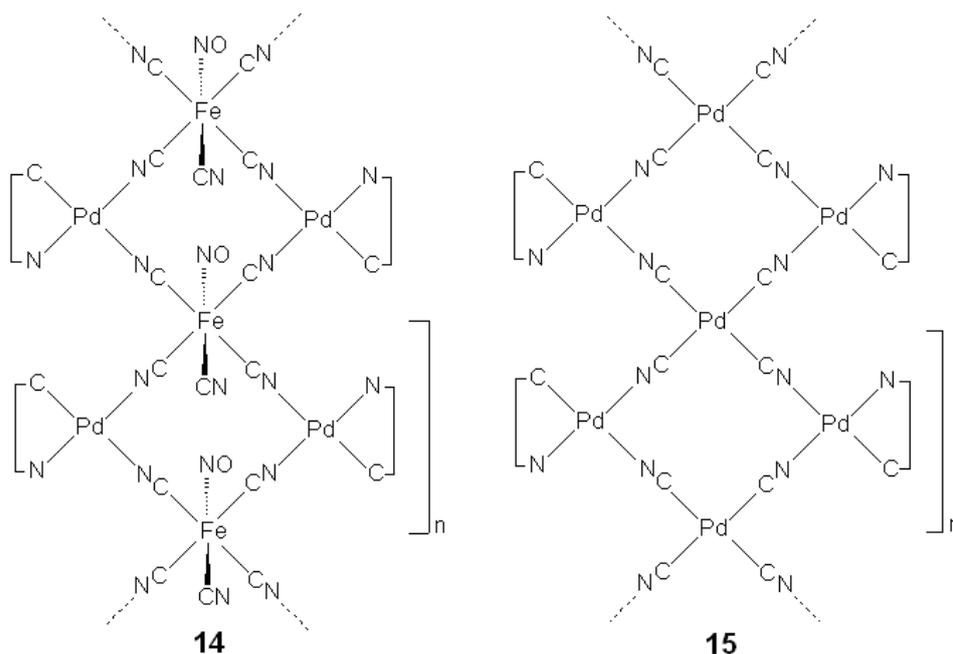


**Fig. 66-** Difratoograma de raios X, método do pó, obtido para o resíduo final da termodescomposição do  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**).

Cabe destacar que os cianometalatos são empregados como unidades básicas na obtenção de polímeros de coordenação. Nestes polímeros os cianometalatos atuam em ponte entre os centros metálicos, gerando espécies que

despertam interesse como peneiras moleculares, na armazenagem de pequenas moléculas e como sensores químicos [88,91,93].

Assim, à luz dos dados espectroscópicos e termoanalíticos, bem como de informações provenientes da literatura, sugere-se as estruturas poliméricas (Fig. 67) do ciclopaladado heteronuclear **14** e do homonuclear **15**.



**Fig. 67-** Estruturas propostas para os compostos  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**) e  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Pd}(\text{CN})_4\}]_n$  (**15**). Para simplificação, os anéis ciclopaladados estão representados pelos átomos de C e N da dmba.

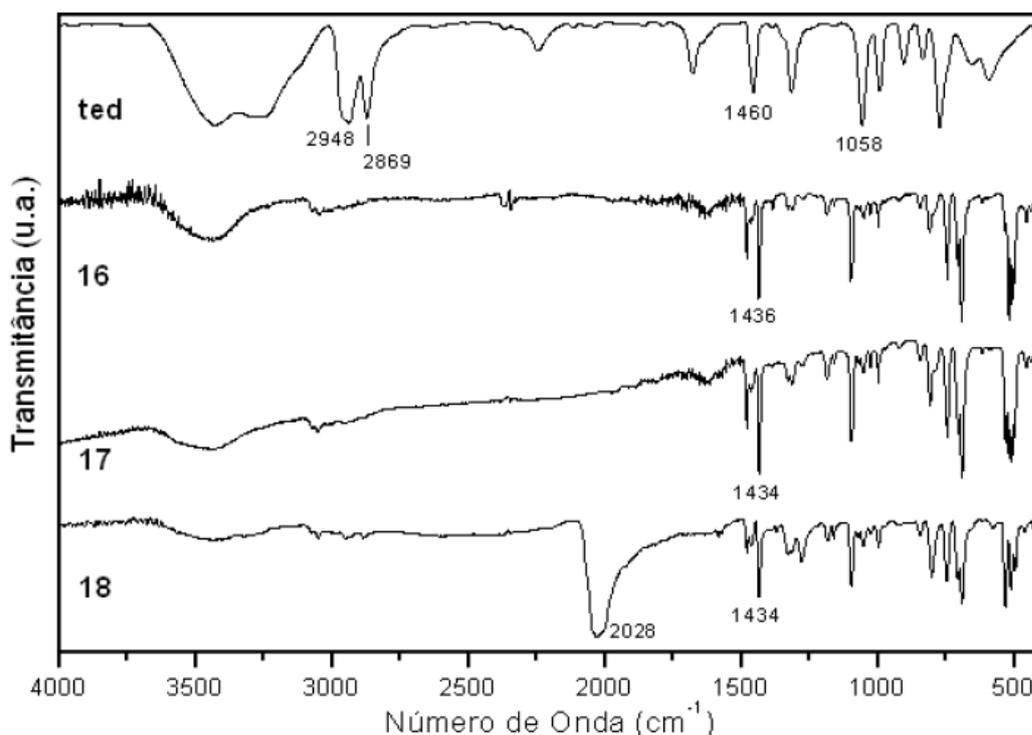
No tópico seguinte são comentados aspectos relevantes sobre a caracterização dos compostos **16-18**.

#### 4.6. Compostos $[\text{Pd}_2(\text{Cl})_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$ (**16**), $[\text{Pd}_2(\text{Br})_2(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$ (**17**) e $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$ (**18**)

Estes compostos, estáveis ao ar e solúveis em  $\text{CHCl}_3$ , foram obtidos mediante a reação entre o  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  e os ligantes ted,  $\text{PPh}_3$  na proporção molar de 2:1:2. Nas sínteses dos complexos **17** e **18** realizou-se uma etapa adicional, a qual consistiu na adição de  $\text{KBr}$  e  $\text{NaN}_3$ , respectivamente. Dados relevantes sobre a estrutura destes compostos resultaram da espectroscopia vibracional na região do IV e da ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{31}\text{P}$ .

### *Espectroscopia vibracional na região do IV*

No espectro IV dos complexos **16-18**, Fig. 68, a presença do ligante ted é confirmada pelas bandas em  $2987\text{-}2954\text{ cm}^{-1}$  e  $2885\text{-}2883\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos  $\nu_{\text{as}}\text{CH}_2$  e  $\nu_{\text{s}}\text{CH}_2$ , respectivamente. Além destas, em  $1467\text{-}1463\text{ cm}^{-1}$  observa-se uma banda característica da deformação angular  $\delta\text{CH}_2$  [70], bem como em  $1055\text{-}1053\text{ cm}^{-1}$  nota-se uma banda típica [81] do  $\nu\text{CN}$  de aminas alifáticas. Com relação à trifenilfosfina, há no espectro no IV várias bandas decorrentes de seus respectivos modos vibracionais inseridos na Tabela 15. Os modos q e t são vibrações que, além de envolverem movimentos dos átomos de C e H, contém contribuições significativas de estiramento da ligação P-fenil enquanto que o modo y contém contribuições da deformação da ligação P-fenil [58].



**Fig. 68-** Espectro vibracional na região do IV dos compostos trietilenodiamina (ted),  $[\text{Pd}_2(\text{Cl})_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**16**),  $[\text{Pd}_2(\text{Br})_2(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**17**) e  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**18**).

**Tabela 15-** Principais bandas observadas no espectro IV,  $\text{cm}^{-1}$ , dos compostos  $[\text{Pd}_2(\text{Cl})_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**16**),  $[\text{Pd}_2(\text{Br})_2(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**17**) e  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**18**).

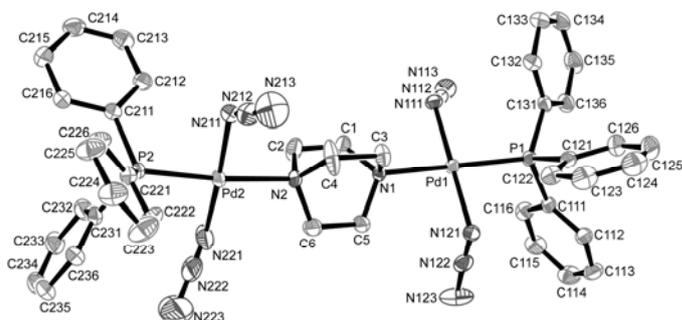
ted	$\bar{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )			Atribuição
	16	17	18	
-	3051 f	3053 f	3053 f	$\nu_{\text{CH}}(\text{PPh}_3)$
2948 F	2981 f	2954 f	2987 f	$\nu_{\text{as}}\text{CH}_2(\text{ted})$
2869 F	2883 f	2881 f	2885 f	$\nu_{\text{s}}\text{CH}_2(\text{ted})$
-	-	-	2028 F	$\nu_{\text{as}}\text{N}_3$
-	1481 m	1481 m	1479 f	$\nu_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$
1460 m	1465 f	1467 f	1463 f	$\delta\text{CH}_2(\text{ted})$
-	1436 F	1434 F	1434 F	$\nu_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$
-	1330 f	1330 f	1330 f	$\nu_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$
-	1186 f	1186 f	1184 f	$\beta\text{CH}(\text{PPh}_3)$
-	1099 F	1097 F	1097 F	q
1058 F	1053 f	1055 f	1053 f	$\nu_{\text{CN}}(\text{ted})$
-	999 f	999 f	997 f	$\nu_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$
-	744 F	744 F	748 m	$\gamma_{\text{CH}}(\text{PPh}_3)$
-	692 F	690 F	692 F	$\gamma_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$
-	509 F	509 F	513 F	y
-	455 f	457 f	462 f	t

m = média, f = fraca, F = forte

Com relação ao complexo **18**, a presença da banda da azida em  $2028 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{as}}\text{N}_3$ , permitiu diagnosticar a sua coordenação terminal ao paládio [81]. Esta banda encontra-se alargada, inferindo a participação dos grupos azidas em interações intermoleculares. Tal observação foi confirmada por difratometria de raios X por monocristal, pois o ligante  $\text{N}_3$  participa de ligações hidrogênio com os hidrogênios dos anéis aromáticos, além de interagir com o átomo de Pd(II) de espécies adjacentes. Estes dados, concernentes à elucidação estrutural de **18**, serão discutidos a seguir.

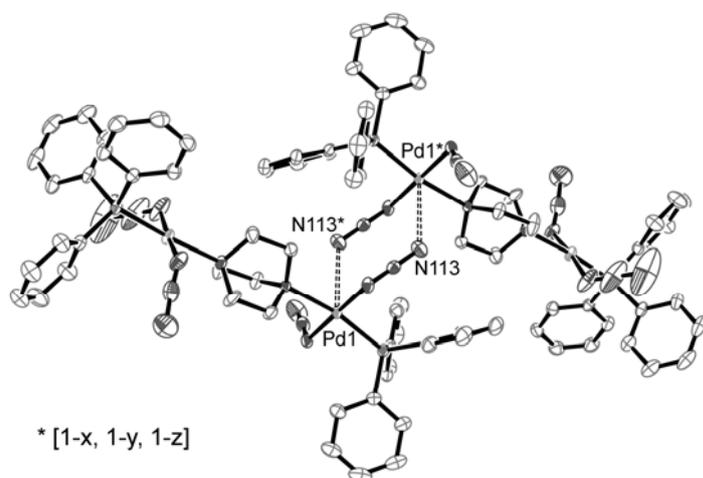
*Determinação estrutural do complexo  $[Pd_2(N_3)_4(PPh_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**18**) via difratometria de raios X por monocristal.*

O ligante ted atua em ponte entre as duas unidades  $[Pd(N_3)_2PPh_3]$ , resultando em uma espécie dinuclear, Fig. 69. Cada centro metálico adota a geometria de coordenação quadrática-planar a qual é formada por um átomo de fósforo, do ligante  $PPh_3$ , um átomo de nitrogênio, da ted, e dois átomos de nitrogênio posicionados em trans pertencentes a dois grupos  $N_3$  terminais.



**Fig. 69-** Representação ORTEP da unidade assimétrica do  $[Pd_2(N_3)_4(PPh_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**18**).

Além disso, duas unidades dinucleares vizinhas são conectadas mediante interações fracas envolvendo os átomos Pd1 e N113 de ambas espécies, Fig. 70. A distância de ligação  $Pd1 \cdots N113^*$  3,062(5) Å é mais extensa do que outras  $Pd \cdots N$  2,710(6)-2,805(5) Å observadas em compostos pentacoordenados [94], bem como mais curta [95] do que aquela referente ao  $[Pd(PhP(CH_2CH_2P(Ph)_2)_2(HTMT)]$  (HTMT = 2,4,6-trimercaptotriazina) (3,074(6) Å). As principais distâncias e ângulos de ligação estão na Tabela 16.



**Fig. 70-** Representação ORTEP das interações  $Pd\text{-}NNN \cdots Pd$ .

**Tabela 16-** Principais distâncias de ligação (Å) e ângulos (°) para  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (18).

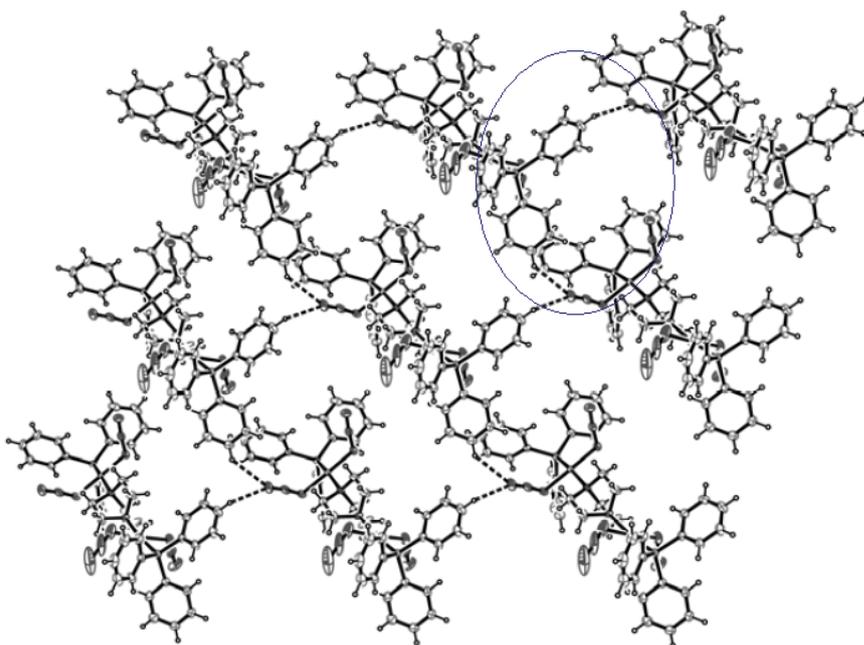
Pd1	N1		2,198(2)
Pd1	N111		2,046(2)
Pd1	N121		2,062(2)
Pd1	P1		2,234(1)
Pd2	N2		2,203(2)
Pd2	N211		2,062(3)
Pd2	N221		2,072(4)
Pd2	P2		2,248(1)
Pd1	N113*		3,062(5)
N1	Pd1	N111	88,42(9)
N2	Pd2	N221	88,77(12)
N1	Pd1	N121	91,96(9)
N2	Pd2	N211	92,05(11)
P1	Pd1	N111	95,37(7)
P2	Pd2	N221	94,04(10)
P1	Pd1	N121	84,33(7)
P2	Pd2	N211	84,66(9)

As espécies  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  também conectam-se via ligações hidrogênio, Tabela 17. Assim, dois grupos *para*-CH de duas fenilas pertencentes às trifenilfosfinas coordenadas ao Pd2 participam de ligações hidrogênio intermoleculares com um grupo azida coordenado ao Pd1, ou seja o átomo N123 conecta duas espécies adjacentes, resultando em uma cadeia polimérica do tipo  $C_2^1(12)$  que se propaga, formando um polímero supramolecular 2D, Fig. 71.

**Tabela 17-** Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação hidrogênio.

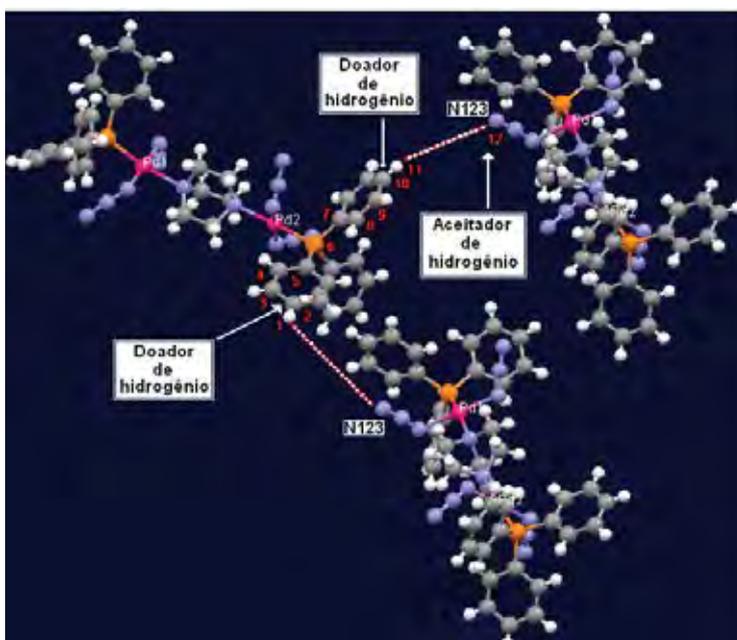
DH...A	DH	H...A	D...A	DH...A
C214H214N123	0,93	2,884	3,553	129,91
C224H224N123	0,93	2,877	3,641	140,27

D = Doador de hidrogênio  
A = Aceitador de hidrogênio



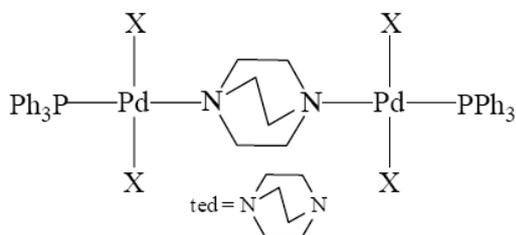
**Fig. 71-** Arranjo supramolecular 2D formado por ligações hidrogênio C–H $\cdots$ N.

A Fig. 72 representa a ampliação da região selecionada na ilustração anterior. Desta forma na notação  $C_2^1(12)$ , a cadeia formada por ligações hidrogênio intermoleculares (C) é constituída por 12 átomos, possui 2 carbonos doadores de hidrogênios (numeral subscrito), bem como 1 nitrogênio aceitador [41].



**Fig. 72-** Demonstração da notação  $C_2^1(12)$ .

À luz dos dados provenientes dos espectros no IV e da investigação cristalográfica para o composto **18**, sugere-se a estrutura, Fig. 73, para os compostos **16** e **17**.



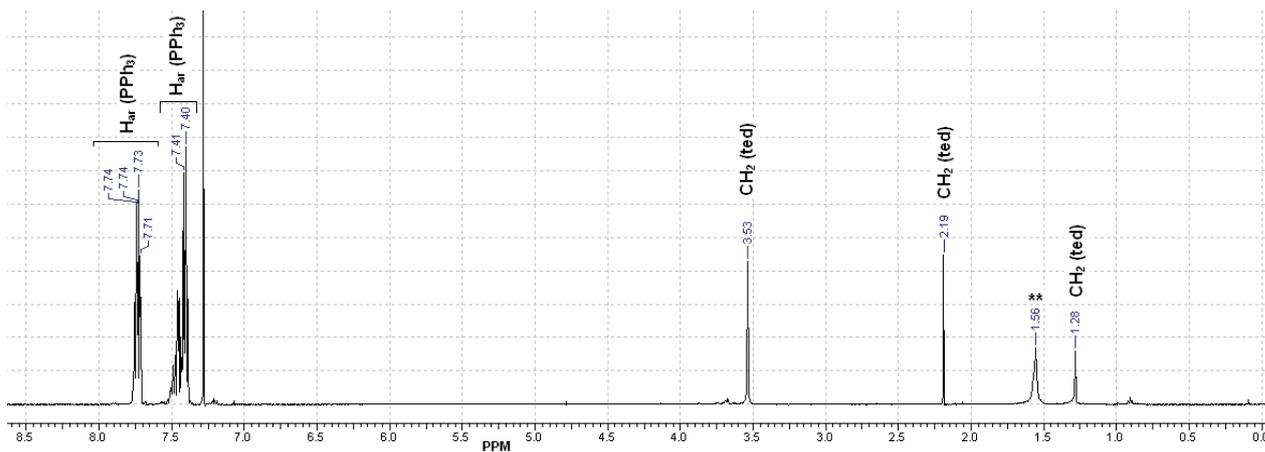
**Fig. 73-** Estrutura proposta para os compostos  $[\text{Pd}_2(\text{Cl})_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**16**) e  $[\text{Pd}_2(\text{Br})_2(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**17**).

A discussão seguinte trata do estudo em solução dos complexos **16-18**, mediante espectroscopia de RMN.

#### *Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear*

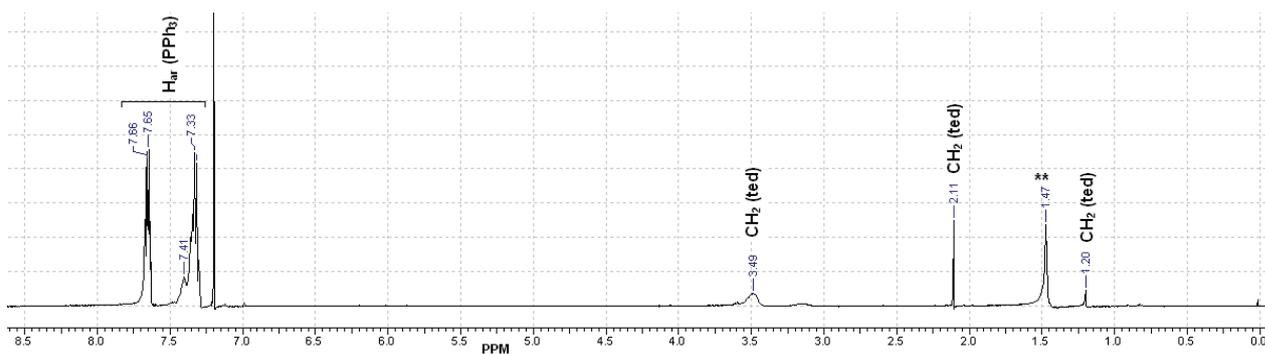
Para a obtenção dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{31}\text{P}$  dos complexos  $[\text{Pd}_2(\text{Cl})_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**16**),  $[\text{Pd}_2(\text{Br})_2(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**17**) e  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**18**) utilizou-se  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **16-18**, Figuras 74, 75 e 76, observam-se deslocamentos químicos ( $\delta$  ppm) característicos dos hidrogênios aromáticos da  $\text{PPh}_3$  em 7,74-7,33 ppm, os quais são multipletos. Em 3,53-3,24 ppm notam-se sinais de ressonância atribuídos aos metilenos do ligante ted; no espectro do ted livre este sinal ocorre em 2,80 ppm [96]. Este deslocamento para campo baixo deve-se à coordenação do ted entre os dois centros metálicos das unidades  $[\text{Pd}(\text{X})_2(\text{PPh}_3)]$ . Outros sinais atribuídos aos hidrogênios metilênicos da diamina ocorrem entre 2,19-2,11 ppm e 1,28-1,20 ppm e estão deslocados para campo alto comparativamente aos demais devido à anisotropia diamagnética dos anéis aromáticos da  $\text{PPh}_3$  sobre os hidrogênios metilênicos do anel bicíclico do ted. Este efeito é muito pronunciado quando o ligante ted coordena-se entre duas metaloporfirinas [96].



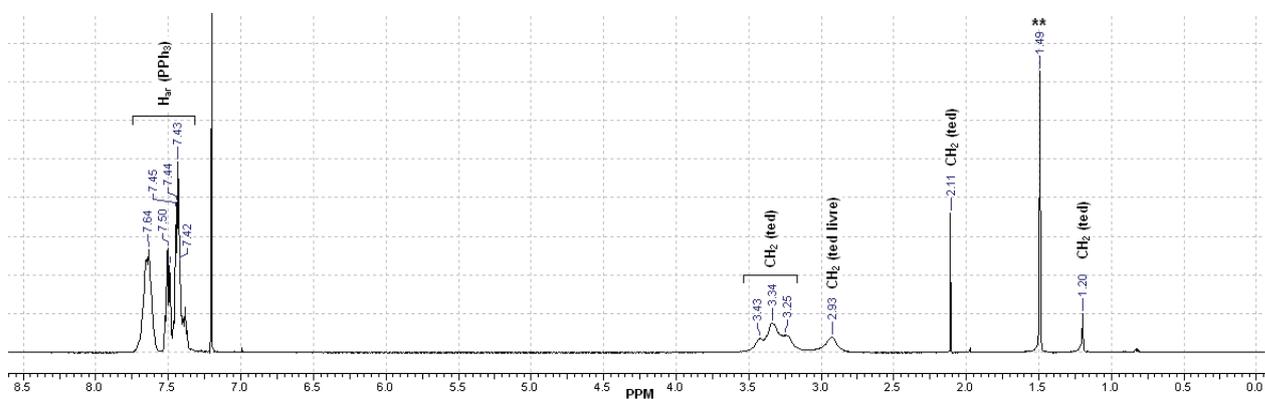
**Fig. 74-** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz), em CDCl<sub>3</sub>, do [Pd<sub>2</sub>(Cl)<sub>4</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(μ-ted)] (16).

7,28 ppm, CHCl<sub>3</sub>; \*\*H<sub>2</sub>O.



**Fig. 75-** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz), em CDCl<sub>3</sub>, do [Pd<sub>2</sub>(Br)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(μ-ted)] (17).

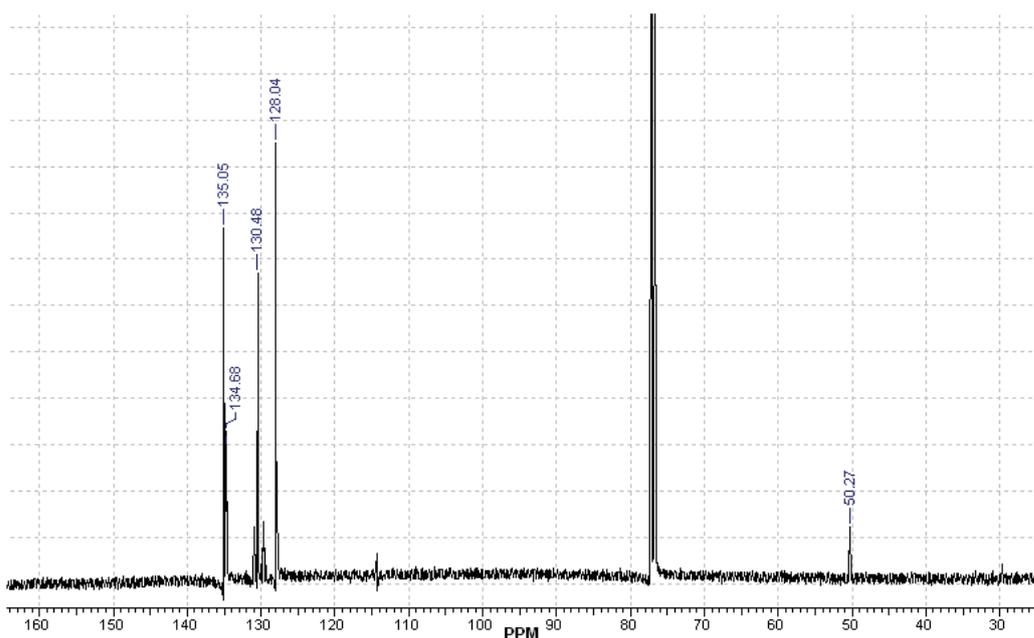
7,20 ppm, CHCl<sub>3</sub>; \*\*H<sub>2</sub>O.



**Fig. 76-** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz), em CDCl<sub>3</sub>, do [Pd<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(μ-ted)] (18).

7,20 ppm, CHCl<sub>3</sub>; \*\*H<sub>2</sub>O.

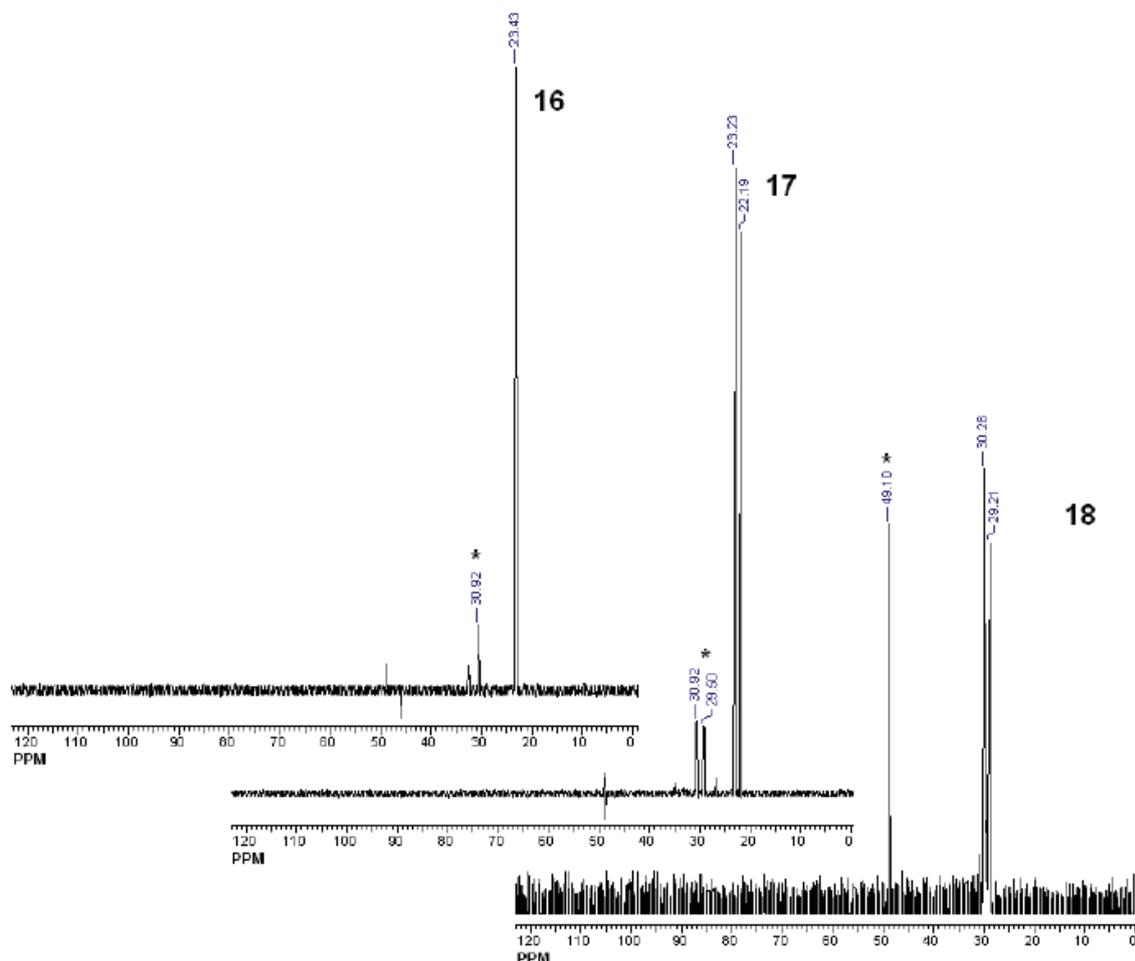
A Fig. 77 ilustra o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto  $[\text{Pd}_2(\text{Cl})_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**16**), o qual apresenta os seguintes deslocamentos químicos ( $\delta$  ppm): 135,0-128,0 (aromáticos) da  $\text{PPh}_3$ ; 50,27 ( $-\text{CH}_2-$ ) do ted. O sinal referente à trietilenodiamina encontra-se deslocado para campo baixo, visto que no espectro deste ligante livre o mesmo aparece em 46,9 ppm, e concorda com os valores encontrados na literatura (53,03-52,41 ppm) [97]. Esta desproteção deve-se à presença em ponte do ted entre os dois átomos de Pd(II). O referido espectro é bastante representativo da série dos compostos **16-18**; assim os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **17** e **18** não são apresentados.



**Fig. 77-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz), em  $\text{CDCl}_3$ , do  $[\text{Pd}_2(\text{Cl})_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**16**).

Nos espectros de RMN de  $^{31}\text{P}$  dos complexos **16-18** (Fig. 78) aparecem sinais de ressonância em 23,43 (**16**); 23,23 e 22,19 (**17**); 30,28 e 29,21 (**18**) ppm, confirmando a presença da trifetilfosfina nas estruturas moleculares destes complexos. Estes sinais estão deslocados para campo baixo relativamente à fosfina livre (8,61 ppm), como consequência da coordenação do átomo de P ao centro metálico. A existência dos sinais de  $^{31}\text{P}$ , destacados por (\*), indica a existência de isômeros e/ou outras espécies em solução. Considerando o espectro de **17**, os sinais concordam com a presença dos ligantes Cl e Br, visto que a variação na esfera de coordenação de cada Pd(II), resultaria em sinais de  $^{31}\text{P}$  distintos.

Diferentemente do cloro-complexo **16**, no espectro de **18** os fósforos dos ligantes PPh<sub>3</sub> não estão em um mesmo ambiente químico, pois as azidas participam de interações intermoleculares distintas, como foi evidenciado por difratometria de raios X por monocristal de **18**.



**Fig. 78-** Espectro de RMN de <sup>31</sup>P (202 MHz), em CDCl<sub>3</sub>, dos compostos [Pd<sub>2</sub>(Cl)<sub>4</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(μ-ted)] (**16**), [Pd<sub>2</sub>(Br)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(μ-ted)] (**17**) e [Pd<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(μ-ted)] (**18**).

A seguir são comentados os dados termoanalíticos dos compostos **16** e **17**.

#### *Análise Termogravimétrica*

Na Tabela 18 encontram-se os resultados referentes à decomposição térmica dos compostos [Pd<sub>2</sub>(Cl)<sub>4</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(μ-ted)] (**16**) e [Pd<sub>2</sub>(Br)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(μ-ted)] (**17**), cujas curvas TG e DTA são mostradas na Fig. 79. Ambas decomposições térmicas ocorrem em duas etapas consecutivas. Na curva TG de **16**, no primeiro evento sugere-se a perda dos ligantes (Cl e PPh<sub>3</sub>) e o ganho de O<sub>2</sub>. Na segunda etapa registra-se a eliminação da ted e de O<sub>2</sub>, obtendo-se Pd<sup>0</sup> como resíduo final de

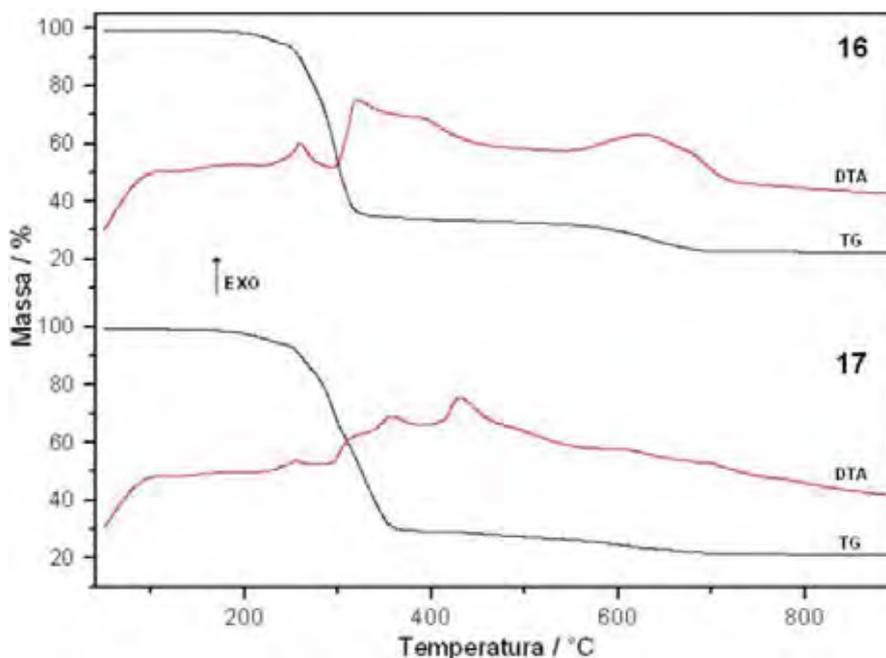
termodecomposição. Considerando a curva TG de **17**, os ligantes (Br, Cl, PPh<sub>3</sub> e ted) são eliminados na primeira etapa. No segundo evento, completa-se a perda dos ligantes (Br e Cl), juntamente com o ganho de O<sub>2</sub>, formando Pd<sup>o</sup>+PdO como resíduo final.

Os resíduos finais das termodecomposições de **16** e **17** foram caracterizados por difratometria de raios X, método do pó, sendo os difratogramas típicos apresentados anteriormente. Nas curvas DTA de **16** e **17** notam-se picos exotérmicos, que são atribuídos à queima dos ligantes. O comportamento térmico do complexo [Pd<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(μ-ted)] (**18**) não foi investigado, pois **18** explodiu quando aquecido.

**Tabela 18-** Principais dados termoanalíticos das curvas TG e DTA de [Pd<sub>2</sub>(Cl)<sub>4</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(μ-ted)] (**16**) e [Pd<sub>2</sub>(Br)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(μ-ted)] (**17**).

Comp.	Etapas	ΔT/ °C	Δm/ %	DTA/ °C
				Exo
<b>16</b>	1	184-318	-63,32	262
	2	318-897	-14,42	319, 629
	2Pd <sup>o</sup>		22,26 (calc. 21,46)	
<b>17</b>	1	160-360	-69,68	255, 358
	2	360-861	-9,12	432
	Pd <sup>o</sup> +PdO		21,20 (calc. 21,18)	

m<sub>inicial</sub>: (**16**) – 10,17 mg; (**17**) – 11,75 mg.



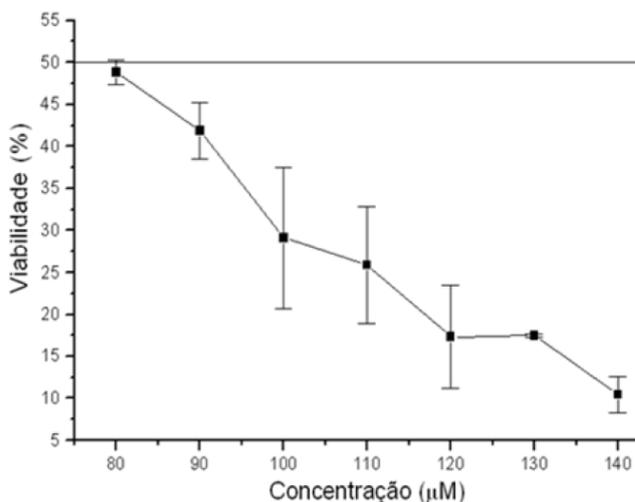
**Fig. 79-** Curvas TG e DTA dos compostos  $[\text{Pd}_2(\text{Cl})_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**16**) e  $[\text{Pd}_2(\text{Br})_2(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**17**).

A discussão seguinte trata da investigação da atividade antitumoral de alguns complexos de Pd(II).

#### 4.7. Atividade Citotóxica dos Ciclopaladados contra Células Tumorais

A atividade citotóxica dos complexos ciclopaladados (**1**, **3-9** e **14**) e dos ligantes tu, dmba e nitroprussiato de sódio e da droga cisplatina foi avaliada frente às células murinas de adenocarcinoma mamário (LM3) e adenocarcinoma pulmonar (LP07), bem como frente às células de glioma cerebral humano (C-6).

A Fig. 80 exibe a curva dose-efeito do complexo  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Cl})\text{tu}]$  (**6**) para a linhagem murina LP07 e, após a regressão linear da referida curva, determinou-se o valor de  $\text{IC}_{50}$  (concentração que inibe em 50% a proliferação celular). Este procedimento também foi realizado para os demais complexos e os valores de  $\text{IC}_{50}$  encontram-se na Tabela 19.



**Fig. 80-** Relação dose-efeito do [Pd(dmmba)(Cl)tu] (**6**) para adenocarcinoma pulmonar murino (LP07) após exposição por 24 h. A curva representa a média de três ensaios e cada ensaio foi realizado em triplicata.

**Tabela 19-** Citotoxicidade ( $IC_{50}$ ) dos compostos de Pd(II), tu, dmmba e nitroprussiato de sódio e da droga cisplatina contra as linhagens de células LM3, LP07 e C-6.

Compostos	$IC_{50}$ (µM)		
	LM3	LP07	C-6
tu	> 140	> 140	> 210
dmmba	> 140	> 140	> 210
Na <sub>2</sub> [Fe(CN) <sub>5</sub> NO]·2H <sub>2</sub> O	> 160	-	> 160
[Pd(dmmba)(µ-Cl)] <sub>2</sub> ( <b>1</b> )	29,8 ± 5,6	-	111,2 ± 8,8
[Pd(dmmba)(µ-N <sub>3</sub> )] <sub>2</sub> ( <b>3</b> )	100,8 ± 2,2	120,1 ± 3,8	95,8 ± 3,0
[Pd(dmmba)(µ-Br)] <sub>2</sub> ( <b>4</b> )	27,9 ± 0,03	24,3 ± 5,1	106,5 ± 3,0
[Pd(dmmba)(µ-I)] <sub>2</sub> ( <b>5</b> )	36,3 ± 3,2	60,7 ± 2,2	17,2 ± 5,9
[Pd(dmmba)(Cl)tu] ( <b>6</b> )	72,4 ± 3,9	76,6 ± 2,0	223,3 ± 0,03
[Pd(dmmba)(N <sub>3</sub> )tu] ( <b>7</b> )	14,9 ± 2,3	14,1 ± 1,6	120,9 ± 3,5
[Pd(dmmba)(Br)tu] ( <b>8</b> )	29,6 ± 0,2	22,6 ± 1,9	128,2 ± 4,2
[Pd(dmmba)(I)tu] ( <b>9</b> )	14,4 ± 1,9	50,8 ± 2,2	139,9 ± 5,4
[{Pd(dmmba)} <sub>2</sub> {µ-Fe(CN) <sub>5</sub> NO}] <sub>n</sub> ( <b>14</b> )	65,1 ± 3,1	-	53,0 ± 3,94
Cisplatina	30,3 ± 3,7	4,3 ± 0,4	76,7 ± 5,4

Comparativamente aos ligantes livres, verifica-se que os compostos [Pd(dmmba)(µ-X)]<sub>2</sub> [X = Cl (**1**), N<sub>3</sub> (**3**), Br (**4**), I (**5**)] e [Pd(dmmba)(X)tu] [X = Cl (**6**), N<sub>3</sub> (**7**),

Br (**8**), I (**9**)] demonstram maior citotoxicidade contra as células LM3, LP07 e C-6, como notado em outros ensaios de ciclopalladados como agentes antitumorais. Desta forma, sugere-se que a atividade biológica é fortemente atribuída à presença do paládio(II), o qual pode ligar-se ao átomo de nitrogênio de bases nitrogenadas do DNA quer pela liberação do ligante X ou por quebra da ligação Pd–N do anel ciclometalado [9,10,26].

Com relação às linhagens murinas LM3 e LP07, os complexos monoméricos **7-9** têm igual ou maior atividade que seus precursores **3-5**, devido provavelmente à presença da tiouréia (tu) em **7-9**. Assim, a tiouréia coordena-se ao paládio via átomo de S levando à formação de monômeros estáveis, possibilitando que os compostos alcancem o alvo biológico. Além disso, os grupos NH<sub>2</sub> da tu favorecem à formação de ligações hidrogênio com as bases nitrogenadas do DNA. Cabe salientar que os valores de IC<sub>50</sub> dos complexos **7-9** são também satisfatórios com relação à droga cisplatina, sendo as espécies [Pd(dmba)(N<sub>3</sub>)tu] (**7**) e [Pd(dmba)(I)tu] (**9**) duas vezes mais eficazes do que a cisplatina frente à linhagem LM3.

Com relação à espécie heteronuclear  $[\{Pd(dmba)\}_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}]_n$  (**14**), a mesma foi mais ativa que o nitroprussiato de sódio nas linhagens LM3 e C-6, bem como mais citotóxica que a cisplatina frente às células C-6. Além de **14**, a espécie [Pd(dmba)(μ-I)]<sub>2</sub> (**5**) também demonstrou maior atividade que a cisplatina contra a linhagem C-6, sendo 4,5 vezes mais eficaz que a droga padrão. Cabe salientar que nas células humanas C-6, diferentemente das murinas, os compostos de partida foram mais ativos que os derivados contendo tiouréia.

Em investigações futuras, as modificações nas estruturas de **7-9** e **14** com substituintes aromáticos como os acridínicos, podem melhorar as atividades citotóxicas das espécies de Pd(II), pois as mesmas poderiam atuar via intercalação do grupo aromático entre as bases do DNA. Assim, os complexos de Pd(II) apresentariam modo de atuação distinto da cisplatina, podendo ser ativos em células tumorais resistentes à cisplatina.

O complexo  $[\{Pd(dmba)\}_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}]_n$  (**14**) agrega características interessantes para um metalofármaco, como a estabilização dos átomos de Pd(II) por anéis ciclopalladados, bem como apresenta o grupo  $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$  de grande relevância biológica. Além disso, a atividade de **14** frente às células tumorais, pode

ser consequência da liberação de NO, assim a espécie polimérica atuaria como um carregador de óxido nítrico.

#### 4.8. Investigação da Mutagenicidade pelo Teste de Ames

O teste de Ames é preconizado pelas agências internacionais e instituições governamentais, com o objetivo de avaliar a capacidade mutagênica de drogas e de possíveis candidatos a fármacos. O teste de Ames caracteriza-se pela utilização de linhagens indicadoras de *Salmonella typhimurium* sensíveis às substâncias capazes de induzir diferentes tipos de mutação. Essas linhagens são incapazes de crescer em meio de cultura mínimo, sem histidina, a menos que ocorram mutações que restaurem sua capacidade de síntese. Assim, na presença de agentes mutagênicos, observa-se aumento do número de colônias, fato diretamente relacionado à atividade mutagênica do composto. O teste também é realizado na presença e na ausência de ativação metabólica. Na ativação metabólica é utilizada a fração S9, preparada a partir do homogeneizado de fígado de ratos, previamente tratados com Aroclor 1254, adquirida na forma liofilizada com objetivo de mimetizar parcialmente as condições de metabolização dos mamíferos [65,66].

Há diversas linhagens de *Salmonella typhimurium* modificadas geneticamente a fim de detectar um tipo predominante de mutação; dentre elas a TA 98 detecta alterações com defasagem no quadro de leituras do DNA [98]. Dessa forma, avaliou-se, empregando a linhagem TA 98, a capacidade dos complexos ciclopaladados  $[Pd(dmba)(\mu-X)]_2$  ( $X = Cl$  (1), Br (4), I (5)),  $[Pd(dmba)(X)tu]$  ( $X = Br$  (8), I (9)) e  $[Pd(dmba)]_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}_n$  (14) e da droga cisplatina em induzir mutação que causa defasagem no quadro de leituras do DNA da *Salmonella typhimurium* (Tabela 20, 21 e 22).

Nos referidos ensaios não houve qualquer efeito mutagênico dos ciclopaladados 1, 4, 5, 8, 9, 14 frente à linhagem TA 98, com ou sem ativação metabólica. Verifica-se que não houve aumento da frequência normal de mutantes revertentes e os valores de RM (razão de mutagenicidade) dos complexos de Pd(II) ficaram todos abaixo de dois; entretanto a cisplatina apresentou valores de RM que variaram de 3,16 a 5,18. A razão de mutagenicidade é calculada segundo a equação a seguir.

$$RM = \frac{\text{média n}^\circ \text{ de revertentes por placa teste (espontâneos + induzidos)}}{\text{média n}^\circ \text{ de revertentes por placa do controle negativo (espontâneos)}}$$

A diminuição do número de revertentes nas concentrações mais elevadas (20,0 e 10,0  $\mu\text{M/placa}$ ), ocorre porque uma maior concentração dos compostos provavelmente causou toxicidade às células, levando à diminuição do número de revertentes.

Em suma, os dados provenientes do teste de Ames para os ciclopaladados **1**, **4**, **5**, **8**, **9**, **14** concordam com a literatura [14,64], a qual aponta a ausência de mutagenicidade dos complexos de Pd(II).

**Tabela 20-** Atividade mutagênica expressa pela média do número de revertentes, desvio padrão e razão de mutagenicidade (valor entre parênteses) na linhagem TA 98 de *S. typhimurium* exposta aos compostos de Pd(II) e cisplatina, com (+S9) ou sem (-S9) ativação metabólica.

Comp.	cisplatina		[Pd(dmba)(μ-Br)] <sub>2</sub> (4)		[Pd(dmba)(μ-I)] <sub>2</sub> (5)	
	N° médio de revertentes ± desvio padrão / placa					
μM/placa	-S9	+S9	- S9	+ S9	- S9	+ S9
dms <sup>a</sup>	14,67 ± 3,79	26,33 ± 1,15	14,67 ± 3,79	26,33 ± 1,15	14,67 ± 3,79	26,33 ± 1,15
2,5	69,33 ± 19,55 (4,72)	83,33 ± 5,03 (3,16)	21,67 ± 2,31 (1,48)	31,67 ± 1,53 (1,20)	18,33 ± 7,23 (1,25)	37,00 ± 3,61 (1,40)
5,0	69,00 ± 9,54 (4,70)	115,33 ± 3,79 (4,38)	19,33 ± 4,51 (1,32)	27,33 ± 5,69 (1,04)	20,00 ± 2,65 (1,36)	33,00 ± 3,61 (1,25)
10,0	76,00 ± 11,53 (5,18)	123,33 ± 0,58 (4,68)	17,00 ± 6,24 (1,16)	19,33 ± 7,64 (0,73)	17,67 ± 2,31 (1,20)	28,67 ± 3,21 (1,09)
15,0	58,00 ± 8,00 (3,95)	126,33 ± 13,43 (4,80)	15,67 ± 8,33 (1,07)	8,00 ± 2,65 (0,30)	17,33 ± 1,15 (1,18)	19,33 ± 4,16 (0,73)
20,0	68,67 ± 9,02 (4,68)	131,67 ± 7,37 (5,00)	9,00 ± 3,61 (0,61)	0,00 ± 0,00 (0,00)	14,33 ± 1,53 (0,98)	2,00 ± 3,46 (0,07)
Controle +	1347 ± 51 <sup>b</sup>	1085,67 ± 30,66 <sup>c</sup>	1347 ± 51 <sup>b</sup>	1085,67 ± 30,66 <sup>c</sup>	1347 ± 51 <sup>b</sup>	1085,67 ± 30,66 <sup>c</sup>

Controle negativo: <sup>a</sup>dimetilsulfóxido (dms<sup>a</sup> - 100 μL/placa).

Controles positivos: <sup>b</sup>4 nitro-*o*-fenilenodiamina (NPD - 10,0 μg/placa), na ausência de ativação metabólica (-S9) e <sup>c</sup>2-antramina (1,25 μg/placa), com ativação metabólica (+S9).

**Tabela 21-** Avaliação mutagênica dos compostos de Pd(II) na linhagem TA 98 de *S. typhimurium* (continuação da Tabela anterior).

Comp.	[Pd(dmba)(Br)tu] (8)		[Pd(dmba)(I)tu] (9)	
	N° médio de revertentes ± desvio padrão / placa			
μM/placa	- S9	+ S9	- S9	+ S9
dms <sup>a</sup>	14,67 ± 3,79	26,33 ± 1,15	14,67 ± 3,79	26,33 ± 1,15
2,5	24,00 ± 4,00 (1,63)	32,67 ± 7,51 (1,24)	23,67 ± 8,39 (1,61)	30,33 ± 5,51 (1,15)
5,0	22,33 ± 2,08 (1,52)	33,33 ± 4,93 (1,26)	21,00 ± 4,36 (1,43)	30,33 ± 8,96 (1,15)
10,0	16,33 ± 3,21 (1,11)	31,67 ± 5,69 (1,20)	22,33 ± 2,52 (1,52)	27,33 ± 2,52 (1,04)
15,0	19,33 ± 4,73 (1,32)	23,00 ± 2,00 (0,87)	21,00 ± 5,00 (1,43)	27,67 ± 1,15 (1,05)
20,0	18,33 ± 3,21 (1,25)	33,33 ± 2,89 (1,26)	16,33 ± 0,58 (1,11)	15,67 ± 4,16 (0,59)
Controle +	1347 ± 51 <sup>b</sup>	1085,67 ± 30,66 <sup>c</sup>	1347 ± 51 <sup>b</sup>	1085,67 ± 30,66 <sup>c</sup>

**Tabela 22-** Avaliação mutagênica dos complexos de Pd (**1** e **14**) e do nitroprussiato de sódio (NPS) na linhagem TA 98 de *S. typhimurium*, na presença (+S9) e ausência (-S9) de ativação metabólica, representada pelo número médio de revertentes por placa, desvio padrão e razão de mutagenicidade (valor entre parênteses).

Comp.	[Pd(dmba)(μ-Cl)] <sub>2</sub> ( <b>1</b> )		NPS		[[Pd(dmba)] <sub>2</sub> (μ-Fe(CN) <sub>5</sub> NO)] <sub>n</sub> ( <b>14</b> )	
	N° médio de revertentes ± desvio padrão / placa					
μM/placa	- S9	+ S9	- S9	+ S9	- S9	+ S9
dmso <sup>a</sup>	16,00 ± 4,36	36,33 ± 4,51	16,00 ± 4,36	36,33 ± 4,51	16,00 ± 4,36	36,33 ± 4,51
0,62	17,33 ± 7,51 (1,08)	34,67 ± 3,21 (0,95)	21,67 ± 3,51 (1,35)	38,67 ± 2,08 (1,06)	18,00 ± 1,00 (1,13)	31,67 ± 4,93 (0,87)
1,25	19,00 ± 6,08 (1,19)	36,00 ± 4,36 (0,99)	19,67 ± 5,13 (1,23)	43,33 ± 4,16 (1,19)	23,67 ± 5,51 (1,48)	38,00 ± 1,73 (1,05)
2,50	19,33 ± 8,08 (1,21)	33,67 ± 4,04 (0,93)	21,67 ± 3,79 (1,35)	41,67 ± 5,51 (1,15)	21,00 ± 2,65 (1,31)	32,33 ± 4,04 (0,89)
5,00	19,67 ± 1,53 (1,23)	35,33 ± 1,53 (0,97)	25,67 ± 0,58 (1,60)	42,33 ± 2,52 (1,17)	22,00 ± 2,00 (1,38)	39,33 ± 3,06 (1,08)
10,0	15,33 ± 4,93 (0,96)	34,67 ± 3,21 (0,95)	21,00 ± 3,61 (1,31)	33,33 ± 2,08 (0,92)	20,00 ± 7,94 (1,25)	32,67 ± 5,51 (0,90)
Controle +	830,67 ± 6,51 <sup>b</sup>	1054,33 ± 12,50 <sup>c</sup>	830,67 ± 6,51 <sup>b</sup>	1054,33 ± 12,50 <sup>c</sup>	830,67 ± 6,51 <sup>b</sup>	1054,33 ± 12,50 <sup>c</sup>

Controle negativo: <sup>a</sup>dimetilsulfóxido (dmso - 100 μL/placa).

Controles positivos: <sup>b</sup>4-nitro-*o*-fenilenodiamina (NPD - 10,0 μg/placa), na ausência de ativação metabólica (-S9) e <sup>c</sup>2-antramina (1,25 μg/placa), com ativação metabólica (+S9).

#### 4.9. Atividade Antimicobacteriana dos Ciclopaladados

Os ciclopaladados **1**, **3-14** e os ligantes tiouréia (tu), dmba, bpp e  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  foram submetidos a ensaios de inibição do crescimento da *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv ATCC–27194, causadora da tuberculose (TB), pela técnica do MABA (Microplate Alamar Blue Assay). Os valores encontrados para a concentração inibitória mínima (CIM) estão colocados na Tabela 23 e representam a menor concentração da amostra capaz de eliminar 90% ou mais das micobactérias. A isoniazida foi utilizada como droga antitubercular padrão [27].

**Tabela 23-** Dados referentes à investigação da atividade tuberculostática dos compostos **1**, **3-14**, tu, dmba, bpp,  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  e isoniazida frente a *M. tuberculosis*.

Comp.	MM	CIM	IC <sub>50</sub> *	IS**
	g/mol	μM (μg.mL <sup>-1</sup> )	μg.mL <sup>-1</sup>	IC <sub>50</sub> /CIM
tu	76,1	> 3286 (> 250)	125	0,5
dmba	135,2	> 1848 (> 250)	125	0,5
bpp	198,3	1261 (250)	-	-
$\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	298,0	104,9 (31,2)	156,0	5,0
[Pd(dmba)(μ-Cl)] <sub>2</sub> ( <b>1</b> )	552,1	226,4 (125,0)	156,0	1,2
[Pd(dmba)(μ-N <sub>3</sub> )] <sub>2</sub> ( <b>3</b> )	565,3	110,6 (62,5)	-	-
[Pd(dmba)(μ-Br)] <sub>2</sub> ( <b>4</b> )	641,1	194,9 (125,0)	-	-
[Pd(dmba)(μ-I)] <sub>2</sub> ( <b>5</b> )	735,0	85,0 (62,5)	-	-
[Pd(dmba)(Cl)tu] ( <b>6</b> )	352,1	88,7 (31,2)	-	-
[Pd(dmba)(N <sub>3</sub> )tu] ( <b>7</b> )	358,8	34,8 (12,5)	-	-
[Pd(dmba)(Br)tu] ( <b>8</b> )	396,6	58,0 (23,0)	19,5	0,85
[Pd(dmba)(I)tu] ( <b>9</b> )	443,6	140,9 (62,5)	-	-
[Pd <sub>2</sub> (dmba) <sub>2</sub> (Cl) <sub>2</sub> (μ-bpp)] ( <b>10</b> )	750,4	41,6 (31,2)	-	-
[Pd <sub>2</sub> (dmba) <sub>2</sub> (Br) <sub>2</sub> (μ-bpp)] ( <b>11</b> )	839,4	18,6 (15,6)	-	-
[Pd <sub>2</sub> (dmba) <sub>2</sub> (NCO) <sub>2</sub> (μ-bpp)] ( <b>12</b> )	763,6	20,4 (15,6)	-	-
[Pd <sub>2</sub> (dmba) <sub>2</sub> (N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (μ-bpp)] ( <b>13</b> )	763,6	20,4 (15,6)	-	-
[{Pd(dmba)} <sub>2</sub> {μ-Fe(CN) <sub>5</sub> NO}] <sub>n</sub> ( <b>14</b> )	697,2	2,24 (1,56)	39,1	25,1
isoniazida	137,2	0,22 (0,030)	-	-

\* Determinação do Índice de Citotoxicidade (IC<sub>50</sub>) frente a macrófagos da linhagem J774.

\*\* Índice de seletividade.

Os ligantes tu, dmba e bpp mostram uma baixa atividade inibitória contra *M. tuberculosis*, mas a coordenação dos mesmos ao paládio (II) causa um aumento significativo da atividade antitubercular. A justificativa para esta observação é a redução da polaridade da molécula quando complexada, relativamente à molécula livre, favorecendo sua permeabilidade na camada lipídica da membrana celular, resultando em um melhor ganho celular das espécies ativas [27].

Dentre os valores de CIM dos complexos **6-9**, [Pd(dmba)(N<sub>3</sub>)tu] (**7**) e [Pd(dmba)(Br)tu] (**8**) são os mais efetivos para a micobactéria, bem como mais ativos que os respectivos precursores **3** e **4**. Com relação aos complexos **10-13**, substituindo-se o Cl por Br, NCO ou N<sub>3</sub>, duplica-se a atividade antimicobacteriana de **11**, **12** e **13**, respectivamente, assim infere-se que as espécies **11-13** sejam mais estáveis no meio biológico que o cloro-complexo **10**, permitindo que as mesmas mantenham a integridade estrutural necessária para alcançar o alvo biológico. Todos os compostos de Pd(II) testados foram menos ativos que a isoniazida, bem como **3**, **5-13** mostraram atividades tuberculostáticas melhores ou comparáveis à pirazinamida (CIM = 50-100 µg.mL<sup>-1</sup>) [10,26].

Particularmente, o ciclopaladado  $[\{Pd(dmba)\}_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}]_n$  (**14**) foi o composto mais eficaz frente às micobactérias (CIM = 1,56 µg.mL<sup>-1</sup>), sendo 20 vezes mais ativo que o ligante nitroprussiato. Relativamente às drogas [99], vale frisar que **14** apresenta melhor atividade que o ciprofloxacino (CIM = 2,00 µg.mL<sup>-1</sup>), como também é comparável àquela exibida pelo etambutol (CIM = 0,94-1,88 µg.mL<sup>-1</sup>). O composto **14** mostrou-se seletivo às bactérias *M. tuberculosis* comparativamente aos macrófagos (células do sistema imunológico), e seu índice de seletividade (IS) é de 25,1 (Tabela 23). Quanto maior o valor de IS, o agente investigado é mais ativo contra o bacilo da tuberculose e menos citotóxico para o hospedeiro, sendo consideradas promissoras aquelas [99] substâncias com IS ≥ 10.

A seletividade demonstrada pelo complexo heteronuclear  $[\{Pd(dmba)\}_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}]_n$  (**14**), frente às micobactérias causadoras da TB, tem forte influência do grupo  $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ . Isto porque, devido à rápida divisão celular, as bactérias requerem muito ferro e elas desenvolveram compostos específicos que se ligam ao Fe fortemente, chamados de sideróforos. As bactérias liberam os sideróforos, os quais sequestram o Fe circulante, originando um complexo que é incorporado pelas

células. Desta forma, o complexo **14** atinge preferencialmente as micobactérias e menos células saudáveis.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### Elucidação estrutural via difratometria de raios-X por monocristal

De acordo com a difratometria de raios-X por monocristal, os complexos  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-Br})_2]$  (**4**) e  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{Br})\text{tu}]$  (**8**), (Hdmba = N,N-dimetilbenzilamina; tu = tiouréia), apresentam geometria quadrática-planar ao redor dos centros metálicos constituída pelos átomos de C e N da dmba que formam anéis ciclopaladados de cinco membros em ambos complexos. Além destes, em **4** a esfera de coordenação de cada Pd(II) é completada por dois Br, e em **8** por um átomo de Br trans ao carbono da dmba, e por um átomo de S (da tu) trans ao N da dmba. Considerando **8**, obteve-se também informações relevantes sobre a participação dos ligantes tiouréia e Br em ligações hidrogênio intermoleculares, as quais originaram uma espécie polimérica supramolecular.

Um outro composto, o azido-complexo  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**18**), no qual ted = trietilenodiamina, apresenta geometria quadrática-planar ao redor de cada Pd(II) constituída por dois átomos de N (do  $\text{N}_3$ ), um de P (da  $\text{PPh}_3$ ) e um de N (do ted) dispostos em *trans*, com a coordenação em ponte do ted, o qual conecta as unidades  $[\text{Pd}(\text{N}_3)_2(\text{PPh}_3)]$ , constituindo uma espécie binuclear. Constatou-se a natureza supramolecular deste composto, visto que duas espécies binucleares vizinhas auto-organizam-se via ligações intermoleculares Pd-NNN $\cdots$ Pd, constituindo uma espécie tetranuclear. Outras interações relevantes entre as unidades  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  são as ligações hidrogênio intermoleculares C-H $\cdots$ N, entre dois grupos *para*-CH de duas fenilas pertencentes à trifenilfosfina e dois átomos de N dos grupos  $\text{N}_3$  (de duas espécies distintas). Estas interações resultam em um arranjo supramolecular 2D formado por ligações hidrogênio C-H $\cdots$ N.

### Caracterização espectroscópica dos complexos

As espectroscopias no IV e de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  contribuíram significativamente para a proposta estrutural dos compostos  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{X})(\text{tu})]$ , nos

quais  $X = \text{Br}$  (**8**) e  $\text{I}$  (**9**). Com relação aos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , observou-se um sinal largo de ressonância atribuído aos grupos  $\text{NH}_2$  da tiouréia, bem como outros característicos dos hidrogênios metílicos, metilênicos e aromáticos da dmbs. No que concerne aos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , observou-se o sinal referente ao  $\text{>C=S}$  da tu deslocado para campo alto, o que justifica a coordenação do tioligante ao Pd via átomo de enxofre.

O espectro no IV dos compostos  $[\text{Pd}_2(\text{dmbs})_2(\text{X})_2(\mu\text{-bpp})]$ , nos quais  $\text{bpp} = 1,3\text{-bis}(4\text{-piridil})\text{propano}$ ;  $X = \text{Cl}$  (**10**),  $\text{Br}$  (**11**),  $\text{NCO}$  (**12**) e  $\text{N}_3$  (**13**), confirmaram a presença dos ligantes dmbs e bpp. Além disso, os dados provenientes da espectroscopia no IV de **12** e **13** foram essenciais para a proposta estrutural, devido às observações das bandas dos pseudo-haletos ( $\nu_{\text{as}}\text{NCO}$  e  $\nu_{\text{as}}\text{N}_3$ ) características de seus modos terminais, sendo o cloro e o bromo-complexo estruturalmente análogos. Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  observaram-se sinais de ressonância atribuídos aos grupos metilenos e aromáticos da bpp, bem como outros característicos das metilas, metilenos e aromáticos da dmbs.

Além da presença do ligante dmbs, o espectro no IV da espécie polimérica heteronuclear  $[\{\text{Pd}(\text{dmbs})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**) e da homonuclear  $[\{\text{Pd}(\text{dmbs})\}_2\{\mu\text{-Pd}(\text{CN})_4\}]_n$  (**15**) evidenciou a coordenação dos cianometalatos entre as unidades ciclopaladadas, pela ocorrência da banda típica do  $\nu\text{CN}$  (modo de coordenação ponte), no espectro IV de **14** notou-se também bandas pertencentes aos estiramentos  $\nu\text{CN}$  e  $\nu\text{NO}$  referentes aos modos terminais dos grupos ciano e nitrosil.

A investigação dos compostos  $[\text{Pd}_2(\text{Cl})_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**16**),  $[\text{Pd}_2(\text{Br})_2(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**17**) e  $[\text{Pd}_2(\text{N}_3)_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**18**) via espectroscopia no IV foi de fundamental importância para confirmar a presença dos ligantes trietilenodiamina e trifenilfosfina; bem como para diagnosticar o modo de coordenação terminal do grupo  $\text{N}_3$  em **18**, mediante a posição espectral da banda atribuída ao  $\nu_{\text{as}}\text{N}_3$ . Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , além dos sinais de ressonância referentes a  $\text{PPh}_3$ , observaram-se sinais correspondentes ao ted deslocados para campo baixo, com relação ao ligante livre. Esta desproteção deve-se à coordenação do ted em ponte aos centros metálicos. Considerando o espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  de **17**, os sinais observados concordam com a presença dos ligantes Cl e Br, visto que a variação na esfera de coordenação de cada Pd(II), resultaria em sinais de  $^{31}\text{P}$  distintos.

### Caracterização termoanalítica dos complexos

Algumas observações pertinentes advieram da investigação termoanalítica destas séries de compostos de Pd(II). As curvas TG dos compostos  $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2(\text{X})_2(\mu\text{-bpp})]$  ( $\text{X} = \text{Cl}$  (**10**),  $\text{Br}$  (**11**),  $\text{NCO}$  (**12**)) mostraram três eventos de decomposição térmica para **10** e **11** e dois eventos para **12**, sendo a estabilidade térmica dos mesmos semelhantes. Os resíduos finais das termodecomposições foram caracterizados como  $\text{Pd}^\circ$ , por difratometria de raios X, método do pó.

As decomposições térmicas dos polímeros  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**) e  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Pd}(\text{CN})_4\}]_n$  (**15**) ocorrem em três etapas consecutivas. Considerando as temperaturas iniciais de termodecomposição destes polímeros, a espécie homonuclear **15** é mais estável do que a heteronuclear **14**. Os resíduos finais obtidos foram  $\text{Pd}^\circ$  e  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  para **14** e  $\text{Pd}^\circ$  para **15**, os quais foram caracterizados mediante difratometria de raios X, método do pó.

Os dados termoanalíticos de  $[\text{Pd}_2(\text{Cl})_4(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**16**) e  $[\text{Pd}_2(\text{Br})_2(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-ted})]$  (**17**) confirmam as estequiometrias propostas. As decomposições térmicas de **16** e **17** ocorrem em dois eventos consecutivos, com a formação de  $\text{Pd}^\circ$  para **16** e  $\text{Pd}^\circ + \text{PdO}$  para **17**.

### Considerações sobre as avaliações biológicas

As atividades citotóxicas dos compostos de paládio  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-Cl})]_2$  (**1**),  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-N}_3)]_2$  (**3**), **4-9** e **14**, e dos ligantes tu, dmba e nitroprussiato foram avaliadas frente às células murinas de adenocarcinoma mamário (LM3) e adenocarcinoma pulmonar (LP07), bem como frente às células humanas de glioma cerebral (C-6). Verificou-se que os ciclopaladados **1**, **3-9** e **14** apresentam maior atividade que os ligantes livres. É possível inferir, portanto, que a citotoxicidade é fortemente atribuída à presença do paládio(II). Nas células tumorais LM3 e LP07, o azido-composto  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{N}_3)\text{tu}]$  (**7**) apresentou a maior eficácia contra ambas as linhagens, sendo 2 vezes mais ativo que a cisplatina frente às células LM3. Nas células humanas C-6, os compostos de partida  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-X})]_2$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{N}_3$ ) foram mais ativos do que os derivados contendo tiouréia. No entanto, quase todos demonstraram menor atividade citotóxica que a cisplatina, exceto as espécies

$[\text{Pd}(\text{dmba})(\mu\text{-I})]_2$  (**5**) e  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**) que foram mais eficazes que a droga padrão.

A avaliação da mutagenicidade demonstrou que os compostos de Pd(II) **1**, **4**, **5**, **8**, **9**, **14** investigados pelo teste de Ames, não foram mutagênicos frente à linhagem de *Salmonella typhimurium* TA 98, diferentemente da cisplatina que mostrou-se mutagênica. Portanto, infere-se que as aplicações terapêuticas destas espécies, tanto antitumoral quanto tuberculostática, não sejam limitadas pela mutagenicidade das mesmas.

Os ciclopaladados **1**, **3-14**, e os ligantes dmba, tiouréia, bpp e  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  foram submetidos a ensaios de inibição do crescimento da micobactéria causadora da tuberculose. Em geral, notou-se que os compostos de Pd(II) apresentaram valores de concentração inibitória mínima (CIM) comparáveis ou abaixo da pirazinamida, sendo os mesmos bastante satisfatórios. O resultado mais expressivo foi apresentado pelo polímero heteronuclear  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})\}_2\{\mu\text{-Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\}]_n$  (**14**), o qual além de ser bastante ativo frente às micobactérias demonstrou maior seletividade às bactérias com relação aos macrófagos.

## 6. PERSPECTIVAS

À luz das considerações supracitadas, este trabalho abre uma série de perspectivas, dentre as quais podemos propor:

- Determinar o  $IC_{50}$  dos ciclopaladados em linhagens tumorais humanas resistentes à cisplatina.
- Utilização da eletroforese em gel de agarose, para investigar as interações dos complexos com o DNA.
- Modificação nas estruturas dos ciclopaladados, com o intuito de melhorar suas atividades antitumoral e antimicobacteriana.
- Investigar a potencialidade do  $[\{Pd(dmba)\}_2\{\mu-Fe(CN)_5NO\}]_n$  (**14**) quanto à inibição do *M. tuberculosis* intracelular. Neste experimento, os macrófagos são infectados pelas micobactérias, então espera-se que o complexo seja ativo frente à bactéria sem ser tóxico ao macrófago.
- Avaliar a atividade antimicobacteriana de **14** frente às cepas de *M. tuberculosis* resistentes.
- Avaliação dos compostos de Pd(II) contendo a trietilenodiamina (ted) em ensaios vapocrômicos, visando detectar moléculas de interesse ambiental como  $NH_3$ , aminas.
- As espécies ciclopaladadas contendo cianometalatos suscitam investigações para comprovar a presença de poros adequados para a oclusão de pequenas moléculas.
- Emprego de novas espécies heterometálicas em investigações biológicas.
- Utilização da espectroscopia Mössbauer em compostos contendo o grupo  $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ .

## REFERÊNCIAS

- 1 STROMNOVA, T. A. Dinuclear and polynuclear palladium carboxylate complexes containing a Pd( $\mu$ -OCOR)<sub>2</sub>Pd group as a building block. **Russ. J. Inorg. Chem.**, v. 53, n. 13, p. 2019-2047, 2008.
- 2 CAIRES, A. C. F.; MAURO, A. E. Compostos ciclometalados de coordenação intramolecular. **Quím. Nova**, v. 19, n. 1, p. 59-72, 1996.
- 3 DUPONT, J.; CONSORTI, C. S.; SPENCER, J. The potential of Palladacycles: more than just precatalysts. **Chem. Rev.**, v. 105, n. 6, p. 2527-2571, 2005.
- 4 O'KEEFE, B. J.; STEEL, P. J. Cyclometallated compounds. XVI. Double cyclopalladations of bis(2-pyridyloxy)naphthalenes. Kinetic versus thermodynamic control of regioselectivity. **Organometallics**, v. 22, n. 6, p. 1281-1292, 2003.
- 5 CAIRES, A. C. F. et al. Síntese e emprego do ciclometalado [Pd(dmba)(N<sub>3</sub>)(PPh<sub>3</sub>)] em processos catalíticos envolvendo a N-carbonilação redutiva de nitroarenos a carbamatos e na síntese de derivados da uréia. **Quím. Nova**, v. 29, n. 4, p. 750-754, 2006.
- 6 GHEDINI, M. et al. Mixed 2-phenylpyridine and 5-substitued-8-hydroxyquinolines palladium(II) complexes: new emitters in solutions at room temperature. **Chem. Commun.**, n. 17, p. 2198-2199, 2003.
- 7 BUEY, J. et al. Mesogenic dinuclear cyclopalladated derivatives with mixed bridges - crystal structure of *cis*-[bis({4,4'-di-*n*-butoxy}benzylideneaniline-C<sup>2</sup>,*N*)-(μ-*n*-butylthiolato)(μ-chloro)dipalladium(II)]. **Eur. J. Inorg. Chem.**, n. 9, p. 1235-1241, 1998.
- 8 LI, S. et al. Switching the ligand-exchange reactivities of chloro-bridged cyclopalladated azobenzenes for the colorimetric sensing of thiocyanate. **New J. Chem.**, v. 33, p. 1462-1465, 2009.
- 9 SPENCER, J. et al. Synthesis of a 1,4-benzodiazepine containing palladacycle with *in vitro* anticancer and cathepsin B activity. **Dalton Trans.**, n. 22, p. 4299-4303, 2009.
- 10 MORO, A. C. et al. 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). **Eur. J. Med. Chem.**, v. 44, n. 11, p. 4611-4615, 2009.
- 11 CHELLAN, P. et al. Cyclopalladated complexes containing tridentate thiosemicarbazone ligands of biological significance: synthesis, structure and antimalarial activity. **J. Organomet. Chem.**, v. 695, p. 2225-2232, 2010.

- 12 CASAS, J. S. et al. New Pd(II) and Pt(II) complexes with N,S-chelated pyrazolonate ligands: molecular and supramolecular structure and preliminary study of their *in vitro* antitumoral activity. **J. Inorg. Biochem.**, v. 102, p. 33-45, 2008.
- 13 KUDUK-JAWORSKA, J. et al. Synthesis, structural, physico-chemical and biological properties of new palladium(II) complexes with 2,6-dimethyl-4-nitropyridine. **J. Inorg. Biochem.**, v. 98, p. 1447-1456, 2004.
- 14 BÜNGER, J.; STORK, J.; STALDER, K. Cyto- and genotoxic effects of coordination complexes of platinum, palladium and rhodium *in vitro*. **Int. Arch. Occup. Environ. Health**, v. 69, p. 33-38, 1996.
- 15 ABU-SURRAH, A. S.; KETTUNEN, M. Platinum group antitumor chemistry: design and development of new anticancer drugs complementary to cisplatin. **Curr. Med. Chem.**, v. 13, n. 11, p. 1337-1357, 2006.
- 16 GAROUFIS, A.; HADJIKAKOU, S. K.; HADJILIADIS, N. Palladium coordination compounds as anti-viral, anti-fungal, anti-microbial and anti-tumor agents. **Coord. Chem. Rev.**, v. 253, p. 1384-1397, 2009.
- 17 QUIROGA, A. G. et al. Novel tetranuclear orthometalated complexes of Pd(II) and Pt(II) derived from p-isopropylbenzaldehyde thiosemicarbazone with cytotoxic activity in cis-DDP resistant tumor cell lines. Interaction of these complexes with DNA. **J. Med. Chem.**, v. 41, p. 1399-1408, 1998.
- 18 QUIROGA, A. G.; RANNINGER, C. N. Contribution to the SAR field of metallated and coordination complexes studies of the palladium and platinum derivatives with selected thiosemicarbazones as antitumoral drugs. **Coord. Chem. Rev.**, v. 248, p. 119-133, 2004.
- 19 SUGGS, J. W.; DUBE, M. J.; NICHOLS, M. Synthesis and structure of a product, formed during DNA nicking with a cyclometallated nuclease, consisting of an adenine bridging two palladium(II) complexes. **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, n. 3, p. 307-309, 1993.
- 20 CAMPBELL, M. K.; FARRELL, S. O. **Bioquímica**. São Paulo: Thomson, 2007. 845 p.
- 21 BINCOLETTO, C. et al. Chiral cyclopalladated complexes derived from N,N-dimethyl-1-phenethylamine with bridging bis(diphenylphosphine)ferrocene ligand as inhibitors of the cathepsin B activity and as antitumoral agents. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 13, n. 8, p. 3047-3055, 2005.
- 22 SOUZA, M. V. N. de; VASCONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. **Quím. Nova**, v. 28, n. 4, p. 678-682, 2005.
- 23 DU TOIT, L. C.; PILLAY, V.; DANCKWERTS, M. P. Tuberculosis chemotherapy: current drug delivery approaches. **Respir. Res.**, v. 7, p. 118-135, 2006.

- 24 BASSO, L. A. et al. An inorganic complex that inhibits *Mycobacterium tuberculosis* enoyl reductase as a prototype of a new class of chemotherapeutic agents to treat tuberculosis. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 21, n. 7, p. 1384-1389, 2010.
- 25 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. 76 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2003.
- 26 SOUZA, R. A. de et al. Antimycobacterial and antitumor activities of palladium(II) complexes containing isonicotinamide (isn): X-ray structure of trans-[Pd(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(isn)<sub>2</sub>]. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 45, n. 11, p. 4863-4868, 2010.
- 27 MAIA, P. I. S. et al. Palladium(II) complexes with thiosemicarbazones. Syntheses, characterization and cytotoxicity against breast cancer cells and Anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 21, n. 7, p. 1177-1186, 2010.
- 28 VIEIRA, L. M. M. et al. Synthesis and antitubercular activity of palladium and platinum complexes with fluoroquinolones. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 44, n. 10, p. 4107-4111, 2009.
- 29 BOTTARI, B. et al. Nickel(II) 2,6-diacetylpyridine bis(isonicotinoylhydrazonate) and bis(benzoylhydrazonate) complexes: structure and antimycobacterial evaluation. Part XI. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 9, n. 8, p. 2203-2211, 2001.
- 30 SABAN, N.; BUJAK, M. Hydroxyurea and hydroxamic acid derivatives as antitumor drugs. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, v. 64, n. 2, p. 213-221, 2009.
- 31 NIGOVIĆ, B.; KUJUNDŽIĆ, N.; SANKOVIĆ, K. Electron transfer in *N*-hydroxyurea complexes with iron(III). **Eur. J. Med. Chem.**, v. 40, n. 1, p. 51-55, 2005.
- 32 MAI, X. et al. Synthesis, antitumor evaluation and crystal structure of hydroxyurea derivatives. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 58, n. 1, p. 94-97, 2010.
- 33 HANNON, M. J. Supramolecular DNA recognition. **Chem. Soc. Rev.**, v. 36, p. 280-295, 2007.
- 34 MARVERTI, G. et al. Studies on the anti-proliferative effects of novel DNA-intercalating bipyridyl-thiourea-Pt(II) complexes against cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian cancer cells. **J. Inorg. Biochem.**, v. 102, p. 699-712, 2008.
- 35 HURLEY, L. H. DNA and its associated processes as targets for cancer therapy. **Nature Rev. Cancer**, v. 2, p. 188-200, 2002.
- 36 GUDDNEPPANAVAR, R.; BIERBACH, U. Adenine-N3 in the DNA minor groove - An emerging target for platinum containing anticancer pharmacophores. **Anti-Cancer Agents Med. Chem.**, v. 7, n. 1, p. 125-138, 2007.

- 37 ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J. Ruthenium in medicine: current clinical uses and future prospects. **Platinum Metals Rev.**, v. 45, p. 62-69, 2001.
- 38 RICHARDSON, D. R. et al. Dipyriddy thiosemicarbazone chelators with potent and selective antitumor activity form iron complexes with redox activity. **J. Med. Chem.**, v. 49, p. 6510-6521, 2006.
- 39 OLABE, J. A. The coordination chemistry of nitrosyl in cyanoferrates. An exhibit of bioinorganic relevant reactions. **Dalton Trans.**, n. 28, p. 3633-3648, 2008.
- 40 STEINER, T. The hydrogen bond in the solid state. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 41, p. 48-76, 2002.
- 41 AAKERÖY, C. B.; SEDDON, K. R. The hydrogen bond and crystal engineering. **Chem. Soc. Rev.**, v. 22, n. 6, p. 397-407, 1993.
- 42 GODOY NETTO, A. V.; FREM, R. C. G.; MAURO, A. E. A química supramolecular de complexos pirazólicos. **Quím. Nova**, v. 31, n. 5, p. 1208-1217, 2008.
- 43 DESIRAJU, G. R. Hydrogen bridges in crystal engineering: interactions without borders. **Acc. Chem. Res.**, v. 35, n. 7, p. 565-573, 2002.
- 44 MORO, A. C. et al. Supramolecular assemblies of cis-palladium complexes dominated by C-H...Cl interactions. **Inorg. Chem. Commun.**, v. 9, n. 5, p. 493-496, 2006.
- 45 GODOY NETTO, A. V. et al. Self-assembly of Pd(II) pyrazolyl complexes to 1-D hydrogen-bonded coordination polymers. **Inorg. Chim. Acta**, v. 350, p. 252-258, 2003.
- 46 LEININGER, S.; OLENYUK, B.; STANG, P. J. Self-assembly of discrete cyclic nanostructures mediated by transition metals. **Chem. Rev.**, v. 100, n. 3, p. 853-908, 2000.
- 47 DAI, Y. M. et al. Hydrothermal syntheses and characterizations of two eight-connected networks in a mixed ligand system. **J. Mol. Struct.**, v. 918, p. 183-187, 2009.
- 48 CORRÊA, C. C. et al. Transition metal complexes with squarate anion and the pyridyl-donor ligand 1,3-bis(4-pyridyl)propane (BPP): synthesis, crystal structure and spectroscopic investigation. **Polyhedron**, v. 26, p. 989-995, 2007.
- 49 YANG, E-C. et al. A cadmium(II)- and a nickel(II)-polymer with azide and 1,3-bis(4-pyridyl)propane ligands showing neutral pentanuclear cluster-based 3D MOF and self-interpenetrated 2D undulated layer. **Inorg. Chem. Commun.**, v. 13, n. 6, p. 733-736, 2010.

- 50 MENG, J-X. et al. Base-directed self-assembly of octamolybdate-based frameworks decorated by flexible N-containing ligands. **Cryst. Growth Des.**, v. 9, n. 9, p. 4116-4126, 2009.
- 51 FARANI, R. A. et al. Spectroscopic and structural analyses of the copper(II) 2-D coordination polymer  $\{[Cu_2(BPP)_4(NCS)_4]\}_n$  (BPP = 1,3-bis(4-pyridyl)propane) comprising interpenetrated layers of (4, 4) topology. **Inorg. Chim. Acta**, v. 361, p. 2045-2050, 2008.
- 52 LI, X-J. et al. Three interpenetrated frameworks constructed by long flexible N,N'-bipyridyl and dicarboxylate ligands. **Polyhedron**, v. 24, p. 2955-2962, 2005.
- 53 XUE, M. et al. Rational design and control of the dimensions of channels in a series of 3D pillared metal-organic frameworks: synthesis, structures, adsorption, and luminescence properties. **Cryst. Growth Des.**, v. 8, n. 2, p. 427-434, 2008.
- 54 MORO, A. C. et al. Crystal and molecular structure of dinuclear palladium(II) complex containing nitrogen and phosphorus donor ligands,  $[Pd_2(N_3)_4(PPh_3)_2(\mu\text{-ted})]$ . **Anal. Sci.** X, v. 24, p. x149-x150, 2008.
- 55 SEKI, K. Design of an adsorbent with an ideal pore structure for methane adsorption using metal complexes. **Chem. Commun.**, v. 16, p. 1496-1497, 2001.
- 56 SEKI, K.; MORI, W. Syntheses and characterization of microporous coordination polymers with open frameworks. **J. Phys. Chem. B.**, v. 106, n. 6, p. 1380-1385, 2002.
- 57 UEMURA, T. et al. Conformation and molecular dynamics of single polystyrene chain confined in coordination nanospace. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 130, n. 21, p. 6781-6788, 2008.
- 58 MORO, A. C. **Espécies moleculares e supramoleculares de Pd(II) contendo ligantes N,S doadores**: síntese e caracterização. 2007. 102 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2007.
- 59 CROCIANI, B. et al. Far-infrared study of palladium(II)-halogen complexes with chelating ligands containing nitrogen and  $\sigma$  carbon as donor atoms. **J. Chem. Soc. (A)**, p. 531-535, 1970.
- 60 MAASSARANI, F.; PFEFFER, M.; LE BORGNE, G. Controlled synthesis of heterocyclic compounds through ring enlargement by alkyne insertions into the Pd-C bonds of cyclopalladated amines followed by subsequent ring closure. **Organometallics**, v. 6, n. 10, p. 2029-2043, 1987.
- 61 LEGENDRE, A. O. **Novas espécies moleculares e supramoleculares de cobre (II) contendo aminas bidentadas**: síntese, caracterização estrutural e investigação do comportamento vapocrômico. 2009. 135 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2009.

- 62 MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **J. Immunol. Methods**, v. 65, p. 55-63, 1983.
- 63 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.
- 64 QUILLES, M. B. **Atividade anti-tumoral e imunomodulatória de complexos de paládio(II) utilizando modelo experimental de Ehrlich**. 2010. 127 f. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia aplicadas à Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2010.
- 65 UMBUZEIRO, G. A. et al. **Teste de mutação reversa com *Salmonella typhimurium*** (Teste de Ames, Ensaio Salmonella/microsoma). Disponível em: <[www.sbmcta.org.br/serie-documentos](http://www.sbmcta.org.br/serie-documentos)>. Acesso em: 01 dez. 2010.
- 66 SANTOS, J. L. et al. Avaliação da atividade mutagênica da talidomida pelo teste de Ames. **Rev. Eletrôn. Farm.**, v. 4, n. 2, p. 154-158, 2007.
- 67 PALOMINO, J. C. et al. Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 46, n. 8, p. 2720-2722, 2002.
- 68 PAVAN, F. R. **Atividade anti - *Mycobacterium tuberculosis* intra e extracelular e citotoxicidade dos complexos de rutênio e vanádio e seus ligantes**. 2009. 109 f. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia aplicadas à Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2009.
- 69 CAIRES, A. C. F. **Síntese, caracterização e reatividade do ciclometalado di- $\mu$ -azido-bis[N,N-dimetilbenzilamina-2-C,N]Paládio(II)**: aplicações em processos catalíticos de carbonilação em fase homogênea. 1993. 262 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 1993.
- 70 SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. 387 p.
- 71 ALMEIDA, E. T. de et al. Self-assembly of organometallic Pd(II) complexes via  $\text{CH}_3 \cdots \pi$  interactions: the first example of a cyclopalladated compound with herringbone stacking pattern. **Inorg. Chem. Commun.**, v. 10, p. 1394-1398, 2007.
- 72 ANANIAS, S. R. et al. Mono- and dinuclear palladium(II) compounds containing nitrogen ligands. Crystal and molecular structure of  $[\text{Pd}(\text{N,C-dmba})(\text{NCO})(2,3\text{-lut})]$  and  $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{CCOMe})\text{Cl}(2,2'\text{-bipy})]$ . **Trans. Met. Chem.**, v. 29, n. 3, p. 284-290, 2004.
- 73 VICENTE, J. et al. Orthopalladation and functionalization of L-phenylalanine methyl ester. **Organometallics**, v. 26, n. 10, p. 2768-2776, 2007.

- 74 VICENTE, J. et al. Orthometalation of primary amines. 4.<sup>1</sup> Orthopalladation of primary benzylamines and (2-phenylethyl)amine. **Organometallics**, v. 16, n. 5, p. 826-833, 1997.
- 75 LUCCA NETO, V. A. et al. Synthesis, characterization and thermal behavior of cyclopalladated compounds of the type  $[\text{Pd}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\}(\mu\text{-X})_2]$  (X = Cl, NCO, SCN, CN). **Polyhedron**, v. 18, p. 413-417, 1998.
- 76 TREU FILHO, O. et al. Experimental and theoretical study of the compound  $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{NCO})(\text{imz})]$ . **J. Mol. Struct.**, v. 829, p. 195-201, 2007.
- 77 AHMAD, S.; ISAB, A. A.; AHMAD, S. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N NMR and IR spectroscopic studies of a Rh(II) complex of thiourea. **J. Coord. Chem.**, v. 56, n. 18, p. 1587-1595, 2003.
- 78 MURAOKA, T. K. et al. Compostos heterometálicos. Interação do tricarbonil com ligação W-Hg,  $[\text{WCl}(\text{CO})_3(\text{bipy})(\text{HgCl})]$ , com tiouréias. **Ecl. Quím.**, v. 22, p. 75-82, 1997.
- 79 YAMAGUCHI, A. et al. Infrared absorption spectra of inorganic coordination complexes. XIV. Infrared studies of some metal thiourea complexes. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 80, p. 527-529, 1958.
- 80 AHMAD, S.; ISAB, A. A.; ASHRAF, W. Multinuclear NMR (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N and <sup>107</sup>Ag) studies of the silver cyanide complexes of thiourea and substituted thioureas. **Inorg. Chem. Commun.**, v. 5, n. 10, p. 816-819, 2002.
- 81 NAKAMOTO, K. **Infrared spectra of inorganic and coordination compounds**. 4th ed. New York: John Wiley, 1986.
- 82 BEDFORD, R. B. et al. High-activity catalysts for Suzuki coupling and amination reactions with deactivated aryl chloride substrates: importance of the palladium source. **Organometallics**, v. 22, n. 5, p. 987-999, 2003.
- 83 ANANIAS, S. R. et al. Synthesis and characterization of mono and polymeric cyclopalladated compounds: crystal and molecular structure of  $[\{\text{Pd}(\text{dmba})(\text{ONO}_2)\}_2(\mu\text{-pz})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  (pz = pyrazine). **Polyhedron**, v. 28, p. 286-290, 2009.
- 84 CAIRES, A. C. F. et al. Synthesis and crystal structure of the novel cyclopalladated complex  $\text{di}(\mu, \text{N-S}\eta^2\text{-quinoline-2-thiolate})\text{bis}[(\text{N,N-dimethylbenzylamine-C}^2, \text{N})\text{palladium(II)}]$ . **Gazz. Chim. Ital.**, v. 123, n. 9, p. 495-497, 1993.
- 85 ERDOGDU, Y. et al. Theoretical and experimental study on metal(II) halide complexes of 1,3-bis(4-pyridyl)propane. **J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.**, v. 64, p. 341-355, 2009.

86 RANJBAR, Z. R.; MORSALI, A. Thermal, spectroscopic and structural studies of dimeric and polymeric mixed-ligands cadmium(II) complexes,  $[\text{Cd}(\text{phen})_2(\text{bpe})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  and  $[\text{Cd}(\text{bpp})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{bpe} \cdot \text{H}_2\text{O}$  **Inorg. Chim. Acta**, v. 360, p. 2056-2062, 2007.

87 INTERNATIONAL CENTER OF DIFFRACTION DATA. **Powder diffraction file:** release. New Square, 1999. PDF n. 05-0681.

88 LEFEBVRE, J.; BATCHELOR, R. J.; LEZNOFF, D. B.  $\text{Cu}[\text{Au}(\text{CN})_2]_2(\text{DMSO})_2$ : golden polymorphs that exhibit vapochromic behavior. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 126, n. 49, p. 16117-16125, 2004.

89 GÓMEZ, A.; RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, J.; REGUERA, E. Unique coordination in metal nitroprussides: the structure of  $\text{Cu}[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{Cu}[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ . **J. Chem. Cryst.**, v. 34, n. 12, p. 893-903, 2004.

90 GOLUB, A. M.; KÖHLER, H.; SKOPENKO, V. V. **Chemistry of pseudohalides**. New York: Elsevier, 1986.

91 YOU, Y. S. et al. Synthesis, structures, and magnetic properties of one-dimensional Fe–M (M = Ni<sup>II</sup>, Cu<sup>II</sup>) coordination polymers bridged by nitroprusside. **Inorg. Chim. Acta**, v. 360, p. 2523-2531, 2007.

92 McCLEVERTY, J. A. Chemistry of nitric oxide relevant to biology. **Chem. Rev.**, v. 104, n. 2, p. 403-418, 2004.

93 ZHANG, H. et al. Assembly chemistry of a cadmium(II) complex with cyanometalate anions  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$ ,  $[\text{Pd}(\text{CN})_4]^{2-}$  and  $[\text{Pt}(\text{CN})_6]^{2-}$ . **Polyhedron**, v. 21, p. 721-728, 2002.

94 VILA, J. M. et al. Cyclometalated complexes with triphosphine ligands: a novel route for promoting pentacoordination in palladium (II). **Organometallics**, v. 18, n. 26, p. 5484-5487, 1999.

95 IENCO, A. et al. Complexes formed from 2,4,6-trimercaptotriazine ( $\text{H}_3\text{TMT}$ ): synthesis and structural characterization of  $[\text{M}(\text{PhP}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{Ph})_2)_2(\text{HTMT}))]$ , M = Ni(II), Pd(II), Pt(II). **Inorg. Chim. Acta**, v. 357, p. 2615-2623, 2004.

96 KIERAN, A. L. et al. Dynamic combinatorial libraries of metalloporphyrins: templated amplification of disulfide-linked oligomers. **Chem. Commun.**, p. 2674-2675, 2003.

97 BANKS, R. E. et al. N-Halogeno compounds Part 17. Precursors of NF-TEDA reagents: quaternary salts of 1,4-diazabicyclooctane containing fluoro-anions, and their Lewis acid-Lewis base adducts with boron trifluoride, phosphorus pentafluoride and sulphur trioxide. **J. Fluorine Chem.**, v. 78, p. 43-50, 1996.

98 DEEGAN, C. et al. *In vitro* cancer chemotherapeutic activity of 1,10-phenanthroline (phen),  $[\text{Ag}_2(\text{phen})_3(\text{mal})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Cu}(\text{phen})_2(\text{mal})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  and  $[\text{Mn}(\text{phen})_2(\text{mal})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (malH<sub>2</sub> = malonic acid) using human cancer cells. **Cancer Lett.**, v. 247, p. 224-233, 2007.

99 PAVAN, F. R. et al. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/ hydrazones: anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and cytotoxicity. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 45, n. 5, p. 1898-1905, 2010.