

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS – UNIFAL-MG

LUÍS EDUARDO SARTO

**COMPLEXOS DE PALÁDIO COM IMINAS DERIVADAS DE DIAMINAS
AROMÁTICAS: SÍNTESE, INVESTIGAÇÃO ESTRUTURAL, ESTUDO
TÉRMICO E ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA**

**Alfenas/MG
2020**

LUÍS EDUARDO SARTO

**COMPLEXOS DE PALÁDIO COM IMINAS DERIVADAS DE DIAMINAS
AROMÁTICAS: SÍNTESE, INVESTIGAÇÃO ESTRUTURAL, ESTUDO TÉRMICO E
ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA**

Tese apresentada como parte dos requisitos para a conclusão do curso de doutorado em Química da Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Química Inorgânica
Orientador: Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida.
Coorientadora: Profa. Dra. Claudia Torres

**Alfenas/MG
2020**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas

S251c Sarto, Luís Eduardo
Complexo de paládio com iminas derivadas de diaminas aromáticas:
síntese, investigação estrutural, estudo térmico e atividade antineoplásica. /
Luís Eduardo Sarto. – Alfenas/MG, 2020.

137 f. : il. –
Orientador: Eduardo Tonon de Almeida
Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, 2020.
Bibliografia.

1. Complexos de Paládio(II). 2. Base de Schiff. 3. Difração de raios X.
4. Superfície de Hirshfeld. 5. DFT. I. Almeida, Eduardo Tonon de. II. Título.

CDD-54.6

LUÍS EDUARDO SARTO

**COMPLEXOS DE PALÁDIO COM IMINAS DERIVADAS DE DIAMINAS
AROMÁTICAS: SÍNTESE, INVESTIGAÇÃO ESTRUTURAL, ESTUDO TÉRMICO E
ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA**

A Banca examinadora abaixo-assinada, aprova a Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Química pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Química Inorgânica.

Aprovada em: 19 de fevereiro de 2020

Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:

Dr. André Luiz Carneiro Soares do Nascimento
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:

Prof. Dr. Fábio Luiz Pisseti
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:

Prof. Dr. Lázaro Moscardini D'Assunção
Centro Universitário de Lavras

Assinatura:

Prof. Dr. Paulo César Mendes Villis
Universidade CEUMA

Assinatura:

DADOS CURRICULARES

Dados Pessoais

Nome: Luís Eduardo Sarto

Endereço profissional: Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas. Rodovia Machado - Paraguaçu, s/n - Santo Antônio, Machado - MG, 37750-000.

Endereço eletrônico: luis.sarto@ifsuldeminas.edu.br

Formação Acadêmica

- 2012-2014** Mestrado em Química – Área de Concentração: Inorgânica
Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL-MG, Alfenas – MG.
- 2008-2013** Bacharelado em Química
Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL-MG, Alfenas – MG.
- 2008-2011** Licenciatura em Química
Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL-MG, Alfenas – MG.

Artigos Completos Publicados em Periódicos

SARTO, L.E.; BADARÓ, W.P.D.; DE GOIS, E.P.; BARBOSA, M.I.F.; TORRES, C.; VIANA, R.B.; HONORATO, J.; CASTELLANO, E.E.; DE ALMEIDA, E.T. Crystal structures and DFT analysis of Palladium(II) complexes with Schiff bases derived from N,N-dialkylp-phenylenediamines. **Journal of Molecular Structure**, v.1204, p.127549, 2020.

SARTO, L.E.; DE GOIS, E.P.; DE ANDRADE, G. G.; DE ALMEIDA, M.S.; FREITAS, J.T.J.; DE SOUZA REIS JÚNIOR, A.; FRANCO, L.P.; TORRES, C.; DE ALMEIDA, E. T.; GOUVÊA, C. M. C. P. Anticancer Potential of Palladium(II) Complexes With Schiff Bases Derived from 4-Aminoacetophenone Against Melanoma. **Anticancer Research**, v.39, p.6693 - 6699, 2019.

XAVIER, T.T.; DE GOIS, E.P.; SARTO, L. E.; ALMEIDA, E.T. Thermal behavior study of palladium(II) complexes containing the iminic ligand N,N--bis(3,4-dimethoxybenzaldehyde) ethane-1,2-diamine. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.1, p.1-9, 2018.

BOZZA, G. F.; SARTO, L. E.; TORRES, C.; GODOY NETTO, A. V. de; ALMEIDA, E. T. de. Synthesis and thermal behavior study of complexes of the type $[\text{Pd}(\mu\text{-X})(4\text{-eb-}p\text{-phen})_2]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{N}_3, \text{NCO}, \text{SCN}$) and 4-eb-*p*-phen [bis(4-ethylbenzyl)*p*-phenylenediimine]. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 118, p. 67-74, 2014.

SARTO, L. E.; LANDRE, I. M. R.; BOZZA, G. F.; TORRES, C.; ALMEIDA, ED. T. de. Synthesis and characterization of palladium(II) complexes $[\text{PdX}_2(p\text{-diben})]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{N}_3$, or NCO; *p*-diben = *N,N*-bis(4-dimethylaminobenzylidene)ethane-1,2-diamine): crystal structure of $[\text{Pd}(\text{N}_3)_2(p\text{-diben})]$. **Transition Metal Chemistry (Weinheim)**, v. 39, p. 495-500, 2014.

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

À minha esposa Danielle,
primeiramente por ter topado o desafio de
desbravar a vida ao meu lado e, principalmente,
por me apoiar e incentivar durante todo esse
processo. Muito obrigado Anjo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus pelo dom da vida e por me guiar em todos os caminhos.

Agradeço aos meus pais por todo o esforço que fizeram para a minha formação pessoal e profissional. E também aos meus irmãos pelo incentivo e carinho.

Aos professores Dr. Eduardo Tonon e Dra. Claudia Torres pela orientação durante esses onze anos. Depois de várias noites em claro, escrevendo artigos ou na sala do CHN, conseguimos, graças aos conselhos e à disponibilidade de vocês. Serei eternamente grato pela contribuição na minha formação desde a graduação. Aproveito para agradecer também aos demais professores que contribuíram para a minha formação acadêmica.

Agradeço também à Dra. Elba Gois, por toda ajuda desde quando cheguei ao LabIQ para começar minha iniciação científica. Posso afirmar que tive o privilégio de ter três orientadores.

Um agradecimento especial ao Wlad, que nos momentos mais complicados dessa pesquisa, foi quem sofreu comigo no laboratório, sendo, portanto, grande responsável por esse trabalho ter dado frutos.

Ao Dr. João Honorato pelas medidas de DRX e ao Prof. Dr. Eduardo Castellano por disponibilizar o Laboratório de Cristalografia da USP-São Carlos para a realização das mesmas.

À Ma. Carolina Giroto Pressete e à Profa. Dra. Marisa Ionta, pela realização dos testes biológicos.

À Dra. Marília Frazão pela grande ajuda tanto nas medidas de RMN quanto nas dicas na interpretação dos dados e nas propostas de síntese. Estendo esse agradecimento para a galera do Pinherinho, que eram minha companhia nas tardes de RMN.

À Dra. Iara Landre pela ajuda com as figuras, tabelas e com as dicas da parte cristalográfica.

Agradeço também ao Me. Gabriel, técnico do Laboratório de RMN da UNIFAL-MG pelas medidas e pelas conversas com café e queijo.

Ao Prof. Dr. Rommel Viana pelas simulações computacionais e pelas discussões, tanto relacionadas com esse trabalho quanto das perspectivas de novas áreas, na ciência e no empreendedorismo.

À Dra. Luana Giusto pela ajuda de última hora na revisão do texto final.

Não poderia deixar de agradecer a todos que passaram pelo LabIQ, e também aos que continuam lá, e que ainda não foram aqui citados. Muito obrigado pelo auxílio e pelos momentos de estudo e descontração.

Ao IFSULDEMINAS – Campus Machado pelo apoio e incentivo, concedendo o afastamento que foi essencial para a realização desse trabalho

À Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

Por fim, a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta tese, o meu sincero agradecimento.

RESUMO

O presente trabalho envolve a preparação de novos compostos de paládio(II), a partir de três bases de Schiff, *N,N*-metfen-sOH (**L**₁), *N,N*-etfen-sOH (**L**₂) e *N,N*-etdiben (**L**₃). A partir da reação desses ligantes com os precursores de paládio, [Pd(AcO)₂] e Li₂[PdCl₄], foram sintetizados três novos complexos: [Pd(*N,N*-metfen-sO)₂] (**C**₁), [Pd(*N,N*-etfen-sO)₂] (**C**₂) e [Pd(μ-AcO)(*N,N*-etdiben)]₂ (**C**_{3a}). A substituição dos acetatos do complexo **C**_{3a} por cloretos, brometos, azidas e tiocianatos, e a reação desse mesmo complexo com trifenilfosfina, originou mais cinco complexos. Todos os compostos sintetizados, inclusive as bases de Schiff, foram previamente caracterizados por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV) e de ressonância magnética nuclear (RMN), análise elementar CHN, termogravimetria e análise térmica diferencial simultâneas (TGA-DTA) e difração de raios X de monocristal (DRX). Foram obtidos monocristais dos compostos **C**₁ e **C**₂, e a resolução dessas estruturas foi de suma importância para a elucidação estrutural desses compostos. A partir dos dados de raios X, também foram obtidas as superfícies de Hirshfeld, sendo essa uma ferramenta muito importante na discussão da Química Supramolecular desses complexos. Os espectros obtidos no infravermelho e no RMN corroboram as propostas estruturais, indicando o modo de coordenação de cada um dos complexos sintetizados. Resultados de análise elementar CHN concordam com as estruturas propostas. As curvas termogravimétricas apresentaram massas residuais condizentes com o teor de paládio proposto para cada um dos complexos, além de elucidar diferenças de estabilidade térmica causadas pelas reações de substituição. Os cálculos de DFT foram importantes para a compreensão de algumas propriedades desses complexos, além de corroborarem os modos de coordenação propostos. Experimentos preliminares para determinar o potencial citotóxico dos compostos foram realizados frente a MCF-7 (adenocarcinoma mamário humano), HepG2 (adenocarcinoma hepático humano) e A549 (adenocarcinoma epitelial de pulmão humano) e mostraram que três dos novos compostos sintetizados causaram uma pequena diminuição na viabilidade celular dessas linhagens de células tumorais, principalmente da MCF-7.

Palavras-chave - Complexos de paládio(II). Base de Schiff. Difração de raios X. superfície de Hirshfeld. DFT.

ABSTRACT

This work presents the synthesis of new palladium (II) compounds from three Schiff bases, *N,N*-metfen-sOH (**L**₁), *N,N*-etfen-sOH (**L**₂) and *N,N*-etdiben (**L**₃). The reaction of these ligands with the palladium precursors, [Pd(AcO)₂] e Li₂[PdCl₄] formed three new compounds: [Pd(*N,N*-metfen-sO)₂] (**C**₁), [Pd(*N,N*-etfen-sO)₂] (**C**₂) and [Pd(μ-AcO)(*N,N*-etdiben)]₂ (**C**_{3a}). The substitution of complex **C**_{3a} acetates by chlorides, bromides, azides and thiocyanates, and the reaction of this same complex with triphenylphosphine formed others five new complexes. All synthesized compounds, including Schiff bases, were previously characterized by infrared spectroscopy (IR), nuclear magnetic resonance (NMR), CHN elemental analysis, simultaneous thermogravimetry and differential thermal analysis (TGA-DTA) and single crystal X-ray diffraction. Single crystals of compounds **C**₁ and **C**₂ were obtained, and the resolution of these structures was very important for the structural elucidation of these compounds. From the X-ray data, the Hirshfeld surfaces were also obtained, complementing the supramolecular characterization of these complexes. The infrared and NMR spectra agree with the proposed structures, indicating the coordination mode of singular synthesized complex. Elemental analysis agrees with the proposed structures. The residual mass of the thermogravimetry analysis agree with the proposed palladium content on structures. The thermal analysis was also used to compare the thermal stability of compounds after substitution reactions. DFT calculations were important for understanding some properties of these complexes, in addition to corroborating the proposed coordination modes. Preliminary experiments to determine the cytotoxic potential of the compounds were carried out against MCF-7 (human breast adenocarcinoma), HepG2 (human liver adenocarcinoma) and A549 (human lung epithelial adenocarcinoma) and showed that three of the new synthesized compounds cause a small decrease in cell viability of this tumor cell line, mainly MCF-7.

Keywords - Palladium (II) complexes. Schiff Base. X-ray Diffraction. Hirshfeld surface. DFT.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura da Cisplatina.....	20
Figura 2 - Forma normal e filamentosa da bactéria E. Coli.	20
Figura 3 - Complexos de platina(II) utilizados no tratamento de câncer.	21
Figura 4 - Complexos de platina que alcançaram testes clínicos.....	22
Figura 5 - Exemplos de complexos de outros metais que chegaram aos testes clínicos	23
Figura 6 - Processo de formação de um tumor	24
Figura 7 - Representação geral das formas de crescimento celular	25
Figura 8 - Processo de metástase.....	25
Figura 9 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma	26
Figura 10 - Compostos de paládio com ação antitumoral	27
Figura 11 - Representação esquemática de formação de um anel ciclometalado	28
Figura 12 - Estrutura do composto $[\text{Pd}_2(\text{S}(-)\text{C}_2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppe})\text{Cl}_2]$	29
Figura 13 - Representação do mecanismo geral de síntese de uma imina.....	31
Figura 14 - Exemplos de bases de Schiff bioativas, com destaque para as ligações imínicas em cada uma das estruturas.....	32
Figura 15 - Estruturas e resultados de IC_{50} , em μM , de uma série de complexos de paládio com bases de Schiff.....	33
Figura 16 - Estiramentos ativos no IV dos pseudohaletos	34
Figura 17 - Principais modo de coordenação da azida	34
Figura 18 - Modos de coordenação mais comuns para o tiocianato	35
Figura 19 - Representação das interações entre o metal (M) e o ligante (L)	36
Figura 20 - Representação dos modos de interação entre complexo e DNA.....	38
Figura 21 - Representação do mecanismo de ação da cisplatina	39
Figura 22 - Exemplo de um intercalador sinérgico de platina.....	40
Figura 23 - Esquema reacional de síntese dos ligantes L_1 e L_2	44
Figura 24 - Esquema reacional para a síntese do composto L_3	46
Figura 25 - Esquema reacional para a síntese dos compostos C_1 e C_2	47
Figura 26 - Representação da reação de formação do $\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$	47
Figura 27 - Esquema reacional para a síntese do composto C_{3a}	48

Figura 28 - Esquema reacional das reações de síntese dos complexos derivados de C_{3a}	50
Figura 29 - TGA-DTA dos ligantes sintetizados	59
Figura 30 - TGA-DTA dos complexos C₁ e C₂	60
Figura 31 - Comparação entre as curvas TGA dos complexos derivados de L₃	62
Figura 32 - Comparação entre as curvas DTA dos complexos derivados de L₃	64
Figura 33 - Curvas TGA-DTA do Pd ⁰ em ar sintético e nitrogênio	65
Figura 34 - Espectro de infravermelho do resíduo de termodecomposição do composto C_{3f} (A) e do fosfato de potássio (B) (SDBSWEB, 2019).....	66
Figura 35 - Espectros de infravermelho dos ligantes L₁ e L₂ e de seus respectivos complexos	67
Figura 36 - Comparação entre os espectros de infravermelho dos compostos L₃ e C_{3a}	69
Figura 37 - Comparação entre os espectros de infravermelho dos complexos derivados de L₃	71
Figura 38 - RMN de ¹ H detalhados dos ligantes L₁ e L₂ e de seus respectivos complexos	72
Figura 39 - Efeito anisotrópico causado pelos elétrons da ligação C=N e do anel aromático.....	73
Figura 40 - Efeito causado pelos grupos ativador (OH) e desativador (C=N-R) do anel aromático.....	74
Figura 41 - RMN de ¹³ C dos ligantes L₁ e L₂ e de seus respectivos complexos.....	75
Figura 42 - Estruturas e numerações utilizadas nas atribuições dos sinais dos RMN de ¹³ C e ¹ H de L₃ e de seus complexos	77
Figura 43 - Comparação entre os RMN de ¹ H dos compostos L₃ e C_{3a}	78
Figura 44 - Comparação entre os RMN de ¹³ C dos compostos L₃ e C_{3a}	79
Figura 45 - RMNs de ¹ H detalhados dos complexos derivados de L₃	80
Figura 46 - RMNs de ¹³ C dos complexos derivados de L₃	81
Figura 47 - Espectro de RMN de ³¹ P do composto C_{3f}	82
Figura 48 - Representação ORTEP dos compostos C₁ e C₂ (elipsoide com 30% de probabilidade), onde os hidrogênios foram para melhor visualização	85
Figura 49 - Sobreposição das duas estruturas independentes do cristal de C₂	87
Figura 50 - Escala de cores utilizadas pela superfície <i>d_{norm}</i>	89

Figura 51 - Exemplo de uma superfície de Hirshfeld e de um gráfico 2D de impressão digital (total e decomposto, representando as interações O··H)	90
Figura 52 - Vista parcial (perpendicular ao eixo cristalográfico a) do empacotamento cristalino do composto C₁	91
Figura 53 - Representação da superfície de Hirshfeld de C₁ , destacando a interação mais intensa	91
Figura 54 - Vista parcial (perpendicular ao eixo cristalográfico a) do empacotamento cristalino do composto C₂ , com destaque às interações que ocorrem entre as moléculas de C₂A e C₂B	92
Figura 55 - Vista parcial (perpendicular ao eixo cristalográfico b) do empacotamento cristalino do composto C₂ , com destaque às interações que ocorrem entre as moléculas de C₂B	93
Figura 56 - Representação da superfície de Hirshfeld de C₂ (A e B), destacando as interações mais intensas	93
Figura 57 - Gráfico de impressão digital total e dos principais contatos intermoleculares com suas porcentagens de contribuição (gráfico abaixo) para o composto C₁	94
Figura 58 - Gráfico de impressão digital total e dos principais contatos intermoleculares com suas porcentagens de contribuição (gráfico abaixo) para o composto C₂A	94
Figura 59 - Gráfico de impressão digital total e dos principais contatos intermoleculares com suas porcentagens de contribuição (gráfico abaixo) para o composto C₂B	95
Figura 60 - Gráfico com a porcentagem referente a cada uma das interações presentes no empacotamento cristalino dos compostos C₁ e C₂ (A e B)	95
Figura 61 - Representação da interação C-H··· π_{arom} presente no empacotamento do cristal C₂	96
Figura 62 - Comparação dos ângulos (em ° - valores em verde) entre os planos da parte central das estruturas.....	97
Figura 63 - Representações ORTEP (elipsoides a 30%) exibindo o ângulo de torção dos complexos	98

Figura 64 - Sobreposição das estruturas de C₁ e C₂ obtidas por difração de raios-X (em verde) e calculada pelo método PBE0 (em azul)	100
Figura 65 - Diferença de energia entre os orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO) e mapa do potencial eletrostático dos compostos L₁ e C₁	101
Figura 66 - Estrutura otimizada, mapa do potencial eletrostático e diferença de energia dos orbitais moleculares HOMO e LUMO do dímero C₂	102
Figura 67 - Estabilidade relativa (em kcal mol ⁻¹) entre configurações cis-trans dos complexos C₁ e C₂ calculada na fase gasosa e no efeito solvente com o modelo de solvente IEF-PCM para acetonitrila (entre colchetes).....	103
Figura 68 - Análise dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO (autovalor=0.05 a.u.). A diferença de energia entre os orbitais está expressa na unidade de elétron-volt (eV).....	104
Figura 69 - Mapas dos potenciais eletrostáticos dos complexos derivado de L₃	105
Figura 70 - Análise da energia livre de Gibbs relativa (em kcal mol ⁻¹ ; entre colchetes) e os valores da análise populacional de Boltzman (em %; em parênteses) do complexo C_{3a}	106
Figura 71 - Análise da energia livre de Gibbs relativa (em kcal mol ⁻¹ ; entre colchetes) e os valores da análise populacional de Boltzman (em %; em parênteses) dos complexos C_{3b} , C_{3d} e C_{3f}	107
Figura 72 - Análise da energia livre de Gibbs relativa (em kcal mol ⁻¹ ; entre colchetes) e os valores da análise populacional de Boltzman (em %; em parênteses) do complexo C_{3d}	108
Figura 73 - Análise da energia livre de Gibbs relativa (em kcal mol ⁻¹ ; entre colchetes) e os valores da análise populacional de Boltzman (em %; em parênteses) do complexo C_{3e}	109
Figura 74 - Viabilidade celular (%) determinada por meio do ensaio MTS em culturas de células tratadas com os compostos sintetizados a 40 µg.mL ⁻¹	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores do Número de onda no espectro IV dos estiramentos assimétricos para os diferentes modos de coordenação da azida.....	35
Tabela 2 - Valores do Número de onda no espectro IV dos estiramentos assimétricos para os diferentes modos de coordenação do tiocianato	36
Tabela 3 - Dados de IC ₅₀ de alguns complexos de paládio com fosfinas e azida frente a algumas linhagens tumorais humanas	37
Tabela 4 - Quantidade de reagentes utilizados nas substituições a partir de C_{3a} ...	50
Tabela 5 - Dados de Análise Elementar	57
Tabela 6 - Dados de Análise Térmica para os compostos L₁ , L₂ e L₃	58
Tabela 7 - Dados de Análise Térmica para os compostos C₁ e C₂	61
Tabela 8 - Dados de Análise Térmica para os complexos derivados de L₃	63
Tabela 9 - Atribuição das principais bandas dos ligantes L₁ e L₂ e dos complexos C₁ e C₂	68
Tabela 10 - Atribuição das principais bandas do ligante L₃ e dos complexos derivados.....	70
Tabela 11 - Atribuição dos sinais dos RMN de ¹ H e ¹³ C dos compostos L₁ , L₂ , C₁ e C₂	76
Tabela 12 - Atribuição dos sinais dos RMN de ¹³ C do ligante L₃ e de seus complexos derivados.....	83
Tabela 17 - Atribuição dos sinais dos RMNs de ¹ H do ligante L₃ e de seus complexos derivados.....	84
Tabela 14 - Dados cristalográficos obtidos para os compostos C₁ e C₂	86
Tabela 15 - Dados de comprimentos de ligação (em Å) e ângulos (em °) selecionados para os complexos C₁ e C₂	88
Tabela 16 - Comprimento (em Å) dos principais contatos dos compostos C₁ e C₂ ...	92
Tabela 17 - Autovalor dos orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO (em eV), e a diferença entre eles, (ΔE, em eV)	101

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fases de uma pesquisa clínica com um novo medicamento	22
Quadro 2 - Solventes e reagentes utilizados nas reações	43
Quadro 3 - Classificação de alguns ácidos e bases de acordo com a teoria de Pearson.....	49
Quadro 4 - Linhagens celulares tumorais humanas utilizadas nos ensaios in vitro...	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

π^*	Orbital molecular pi antiligante		Density Functional Theory)
π	Orbital molecular pi ligante (pode ser ligação pi)	dmba	N,N-dimetilbenzilamina
A549	Linhagem de células tumorais de pulmão	DMEM	Meio de cultura Dulbecoos's Modified Eagle Medium
A549	Linhagem de células tumorais de pulmão	dmpa	Dimetilnitropiridina
AcO	Acetato	DMSO	Dimetilsulfóxido
AcO	Acetato	DMSO-d6	Dimetilsilfóxido deuterado
C6	Linhagem de células tumorais de cérebro	DNA	Ácido desoxirribonucleico
C6	Linhagem de células tumorais de cérebro	dppb	1,4-bis(difenilfosfina) butano
CHN	Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio	dppe	1,2-bis(difenilfosfino) etano
CHN	Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio	dppp	1,3-bis(difenilfosfino) propano
<i>cis</i> -dppet	<i>cis</i> -1,2-bis(difenilfosfina) etileno	DRX	Difratometria de raios-X
<i>cis</i> -dppet	<i>cis</i> -1,2-bis(difenilfosfina) etileno	DTA	Análise Térmica Diferencial
CTR1	Transportadores de cobre da membrana celular	EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
DFT	Teoria do funcional da densidade (do inglês	Endo	Endotérmico
		Exo	Exotérmico
		HeLa	Linhagem de células tumorais de colo de útero
		Hep-2	Linhagem de células tumorais de orofaringe

HOMO	Orbital molecular ocupado de mais alta energia (do inglês Highest Occupied Molecular Orbital)	NBO	Orbital natural de ligação (do inglês Natural Bond Orbital)
IC ₅₀	Índice de citotoxicidade (concentração capaz de matar 50% das células)	NPA	Análise da população natural (do inglês Natural Population Analysis)
IV	Espectrofotometria de absorção na região no infravermelho	OHpy	Hidroxipiridina
LUMO	Orbital molecular desocupado de mais baixa energia (do inglês Lowest Unoccupied Molecular Orbital)	OMS	Organização Mundial da Saúde
MCF-7	Linhagem de células tumorais de mama	PPh ₃	Trifenilfosfina
MEP	Potencial eletrostático molecular (do inglês Molecular Electrostatic Potential)	py	Piridina
		RMN	Ressonância Magnética Nuclear
		RNA	Ácido ribonucleico
		SKOV3	Linhagem de células tumorais de ovário
		TG	Termogravimetria
		<i>trans</i> -dppet	<i>trans</i> -1,2-bis(difenilfosfina) etileno

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	HISTÓRICO DO USO DE METAIS DE TRANSIÇÃO NA MEDICINA.	19
1.2	ASPECTOS GERAIS DO CÂNCER	24
1.3	COMPLEXOS DE PALÁDIO (II) E POTENCIAL ANTITUMORAL.....	27
1.4	LIGANTES.....	29
1.4.1	Bases de Schiff.....	30
1.4.2	Pseudohaletos	33
1.4.3	Fosfinas.....	36
1.5	MECANISMO DE AÇÃO DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO COM PROPRIEDADES ANTITUMORAIS	37
2	OBJETIVOS	42
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
3	PARTE EXPERIMENTAL	43
3.1	SOLVENTES E REAGENTES.....	43
3.2	SÍNTESE DAS BASES DE SCHIFF	44
3.2.1	Síntese das bases de Schiff derivadas do salicilaldeído e das <i>N,N</i>- dialquil-<i>p</i>-fenilenodiaminas (<i>L</i>₁ e <i>L</i>₂).....	44
3.2.2	Síntese do composto <i>N,N</i>-etdiben (<i>L</i>₃).....	45
3.3	SÍNTESE DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO COM O PALÁDIO (II)	46
3.3.1	Síntese dos complexos [Pd(<i>N,N</i>-metfen-<i>sO</i>)₂] (<i>C</i>₁) e [Pd(<i>N,N</i>-etfen-<i>sO</i>)₂] (<i>C</i>₂)	46
3.3.2	Síntese do complexo [Pd(μ-<i>AcO</i>)(<i>N,N</i>-etdiben)]₂ (<i>C</i>_{3a}).....	48
3.3.3	Substituições por haletos e pseudohaletos.....	49
3.3.4	Reação com trifenilfosfina.....	51
3.4	CARACTERIZAÇÃO.....	51
3.4.1	Análise térmica	51
3.4.2	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	52
3.4.3	Análise elementar	52
3.4.4	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	52
3.4.5	Difração de Raios X de monocristal.....	53
3.4.5.1	Superfície de Hirshfeld	53

3.5	ESTUDOS COMPUTACIONAIS.....	53
3.6	ENSAIOS BIOLÓGICOS	54
3.6.1	Esquema de tratamento	55
3.6.2	Viabilidade celular	55
3.6.3	Análise estatística	56
4	ANÁLISE DOS RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	57
4.1	ANÁLISE ELEMENTAR.....	57
4.2	ANÁLISE TÉRMICA	58
4.3	ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	66
4.4	ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	72
4.5	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DE MONOCRISTAL.....	85
4.5.1	Arquitetura supramolecular.....	88
4.5.2	Características do empacotamento cristalino	93
4.6	ESTUDOS TEÓRICOS.....	99
4.6.1	Análise dos dados de C₁ e C₂.....	99
4.6.2	Análise dos dados dos complexos derivados de L₃	103
4.7	ENSAIOS BIOLÓGICOS	109
5	CONCLUSÃO.....	111
	REFERÊNCIAS.....	113
	APÊNDICES.....	129

1 INTRODUÇÃO

Os metais de transição são elementos químicos de suma importância em organismos vivos, pois interagem com moléculas biológicas, tais como proteínas e o próprio DNA, além de apresentarem afinidade com moléculas essenciais para a manutenção da vida, como O_2 e NO (BERALDO, 2005; HUHEEY; KEITER; KEITER, 1997). Isso ocorre porque essas moléculas são compostos ricos em elétrons, caracterizando-se como bases de Lewis, enquanto que os metais são deficientes em elétrons, portanto ácidos de Lewis. Isso faz com que esse tipo de interação seja favorecida (ATKINS et al., 2010).

Inúmeros processos essenciais para a manutenção e o funcionamento de um organismo dependem desses tipos de interação, como o transporte de oxigênio, no qual estão envolvidos os íons Fe^{2+} (na maioria dos animais) e Cu^{2+} (alguns moluscos e artrópodes) (SOLOMON; RANDALL; GLASER, 2000). Os metais também são importantes como agentes estruturantes, onde se destacam o zinco, o ferro, manganês, níquel e cobre (CHRISTIANSON, 1997). Entretanto, a afinidade dos metais de transição e moléculas bionucleófilas faz com que alguns desses metais apresentem toxicidade, o que acabou inibindo estudos mais aprofundados a respeito da aplicação desses compostos como agentes biológicos na forma de fármacos (BENITE; MACHADO; BARREIRO, 2007).

Porém, a descoberta da atividade antineoplásica da cisplatina pelo professor Barnett Rosenberg, em 1964, impulsionou os estudos a respeito da atividade biológica dos metais de transição. Conseqüentemente, o aumento do interesse pelos metais de transição proporcionou mais estudos a respeito de complexos desses metais com potencial farmacológico e do mecanismo de ação desses no organismo (BERALDO, 2005).

Além da aplicação biológica, os complexos de metais de transição apresentam diversas aplicações, como em catálise, fotoquímica, estudos de propriedades magnéticas, conversão de energia solar, entre outras (DJAKOVITCH et al., 2004; SHUL'PIN et al., 2019; CHEN; BROWNE, 2018; YASUDA et al., 2019; YUE; GAO, 2019; EL-KHOULY; EL-MOHSNAWY; FUKUZUMI, 2017). Nesse contexto, o paládio vem se destacando, por apresentar alta aplicabilidade em vários dos exemplos

citados, o que demonstra a versatilidade de seus complexos, fazendo com que estes sejam o foco da pesquisa realizada e descrita nesse trabalho.

1.1 HISTÓRICO DO USO DE METAIS DE TRANSIÇÃO NA MEDICINA.

Por mais que os estudos a respeito do mecanismo de ação dos metais de transição no organismo sejam recentes, a aplicação destes como agentes biológicos já é praticada desde a antiguidade (SADLER, 1991). Por volta do ano 3500 a.C., os chineses e os árabes, apegados mais à preciosidade, visto que esta estava, pelo conceito popular, diretamente relacionada com as propriedades medicinais, utilizavam o ouro em suas atividades medicinais. Porém, somente no final do século XIX foram confirmados os efeitos farmacológicos de sais de ouro ($K[Au(CN)_2]$) no tratamento de tuberculose (ORVIG; ABRAMS, 1999). Desde então, vários compostos que possuem ouro em sua composição passaram a ser utilizados no tratamento da tuberculose e ainda são utilizados no tratamento de algumas inflamações (ZOU et al., 2015).

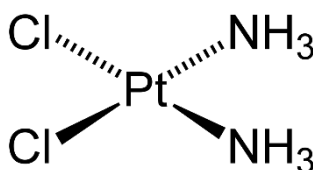
Os egípcios, por volta de 3000 a.C., já utilizavam o cobre no tratamento de água. No Egito, em aproximadamente 1500 a.C., vários compostos à base de ferro já eram utilizados como medicamentos, e, na mesma época, foi descoberto o potencial cicatrizante do zinco (STOCHEL et al., 1998). Na era do renascimento europeu, a importância nutricional do ferro foi descoberta e o cloreto de mercúrio era utilizado como diurético. Entretanto, foi somente nos últimos 120 anos que as propriedades medicinais dos metais passaram a ser investigadas, começando com o já citado $K[Au(CN)_2]$, no tratamento da tuberculose, com os compostos de antimônio contra leishmaniose e os de arsênio, para combater a sífilis (ORVIG; ABRAMS, 1999).

Os trabalhos de dois pesquisadores foram essenciais para o início da Química Inorgânica Medicinal como ciência. O primeiro foi o de Paul Ehrlich, no qual ele estabeleceu as primeiras relações entre a estrutura de um determinado composto e sua atividade. Ele também trabalhou com o conceito de seletividade na Química Medicinal, eternizando o conceito de “magic bullet”, que seriam compostos que, no organismo, interagem com “alvos” específicos, minimizando os efeitos colaterais. Por esses estudos, ele ficou conhecido como o “pai da quimioterapia” (BOSCH; ROSICH, 2008). O outro trabalho foi o de Alfred Werner, que, com seus trabalhos pioneiros na

Química de Coordenação, elucidou como ocorrem as ligações nos complexos metálicos, representando espacialmente a geometria destes. É considerado, por esse motivo, o “pai da Química Inorgânica” (SANTOS et al., 2014).

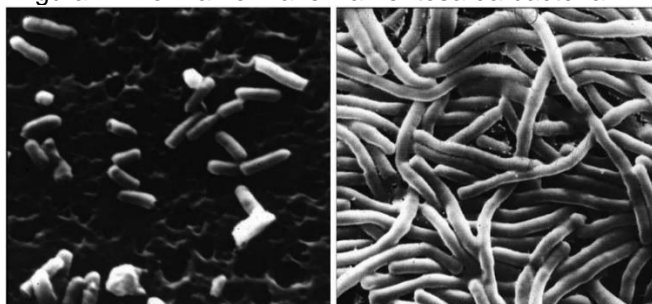
Entretanto, a grande reviravolta da Química Inorgânica Medicinal foi a descoberta da atividade antitumoral da cisplatina, ilustrada na Figura 1, por Barnett Rosenberg e sua equipe, enquanto estudavam o efeito de um campo elétrico sobre uma colônia de bactérias, utilizando sais de amônio e eletrodos de platina. Rosenberg percebeu que as bactérias deixaram de se multiplicar e, por não se multiplicarem mais, começaram a crescer e formar filamentos, como mostrado na Figura 2. A reação entre o eletrodo de platina e os sais de amônio formou o hexacloroplatinato de amônio ($\text{NH}_4[\text{PtCl}_6]$) *in situ*, sendo este o responsável pela inibição da multiplicação celular (ROSENBERG; VANCAMP; KRIGAS, 1965). Essa propriedade o credenciou como agente antitumoral, visto que a inibição da reprodução celular inibe também o crescimento de um tumor. Essa possível atividade foi confirmada por estudos posteriores, onde outros complexos de platina também foram testados (ROSENBERG; VANCAMP, 1970). Nesses estudos, a cisplatina apresentou uma atividade maior do que a do $\text{NH}_4[\text{PtCl}_6]$, sendo ela, portanto, o primeiro fármaco antitumoral que continha um metal. As propriedades deste novo fármaco se mostraram eficientes em tumores de testículos, ovário, endométrio, pescoço, cabeça, bexiga, pulmões, linfomas, mama, esôfago, estômago e leucemia, estando atualmente em uso clínico (HO; WOODWARD; COWARD, 2016).

Figura 1 - Estrutura da Cisplatina.



Fonte: Do autor

Figura 2 - Forma normal e filamentosa da bactéria E. Coli.

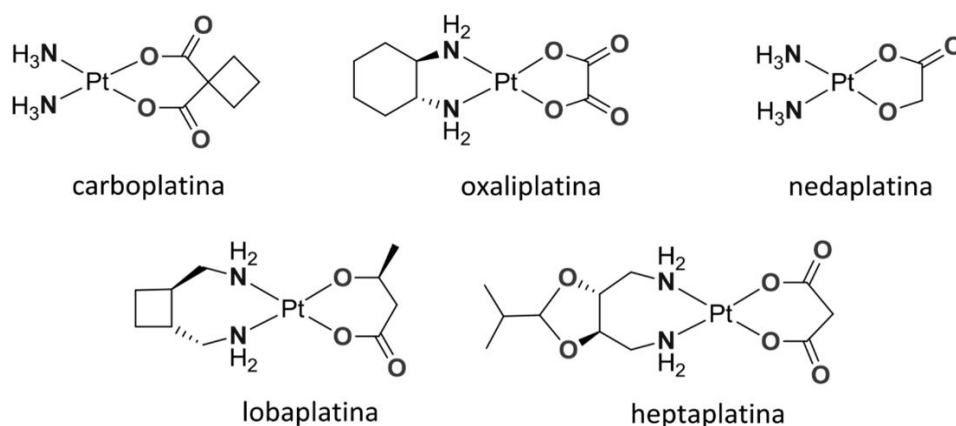


Fonte: HOESCHELE, 2014

Essa descoberta impulsionou as pesquisas para a obtenção de novos complexos que também apresentassem atividade antitumoral, principalmente pelo fato de a cisplatina apresentar uma baixa seletividade, atacando tanto as células tumorais quanto as normais. Isso faz com que pacientes tratados com esse fármaco apresentem sinais graves de nefrotoxicidade, neurotoxicidade e ototoxicidade, além de outros efeitos colaterais, como pressão arterial elevada, diarreia, náusea e vômito grave (KARAKOC et al., 2015; FREITAS et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2013). Por isso, há uma necessidade contínua em desenvolver novos compostos que sejam mais seletivos e menos tóxicos.

A cisplatina ainda é o principal quimioterápico com metal, utilizado em aproximadamente 50% dos tratamentos de câncer. A partir da estrutura química desse fármaco foram sintetizados análogos de platina que também apresentaram atividade antitumoral, como mostrado na Figura 3, e são denominados de fármacos de segunda e terceira geração, como a carboplatina, que é menos tóxica e com efeitos colaterais mais brandos, e a oxaliplatina, que é o único fármaco à base de platina ativo contra câncer colorretal (FANELLI et al., 2016; FREZZA et al., 2010; WEISS; CHRISTIAN, 1993; JUDSON; KELLAND, 2000).

Figura 3 - Complexos de platina(II) utilizados no tratamento de câncer.

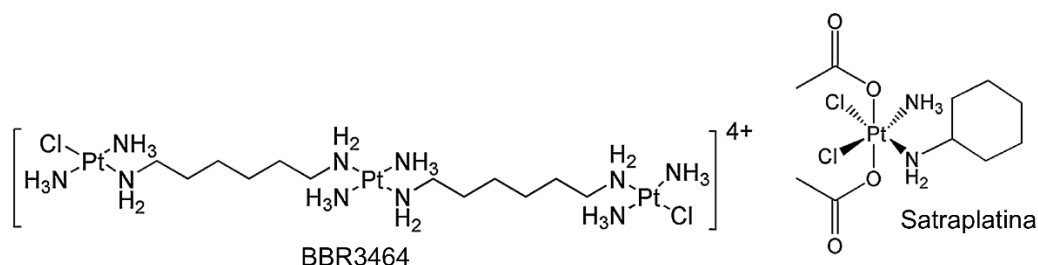


Fonte: NEVES; VARGAS, 2011

Ainda no estudo dos complexos de platina, foram realizadas variações estruturais em relação à estrutura clássica, como a síntese de complexos polinucleares e de platina (IV), nos quais se destacam a satraplatina e o complexo catiônico BBR3464, representados na Figura 4, visto que ambos alcançaram os testes clínicos. Estes testes têm como objetivo testar a segurança e eficácia dos novos

medicamentos em seres humanos. Eles são divididos em quatro fases, que estão detalhadas no Quadro 1.

Figura 4 - Complexos de platina que alcançaram testes clínicos



Fonte: TRUDU et al., 2015

Quadro 1 - Fases de uma pesquisa clínica com um novo medicamento

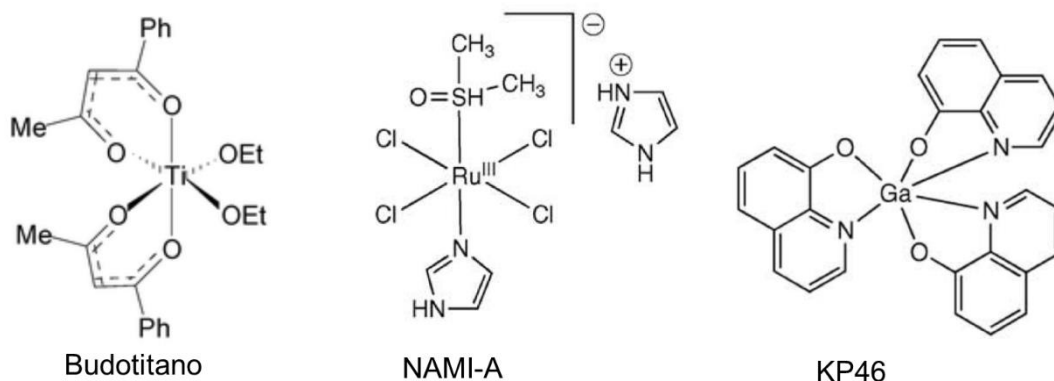
FASE I	Estudo da toxicidade em indivíduos saudáveis
FASE II	Estudo segurança e da eficácia em um número reduzido de pacientes
FASE III	Estudo da segurança, da eficácia e da disposição no organismo em um grande número de pacientes
FASE IV	Avaliação da eficácia e dos efeitos a longo prazo, após a aprovação do medicamento

Fonte: do autor

A satraplatina já alcançou a fase III em alguns testes apresentando as grandes vantagens de poder ser administrada por via oral (já que os outros complexos de platina são administrados por via intravenosa) e de não apresentar nefro, neuro e ototoxicidade (CHOY; PARK; YAO, 2008). Já o complexo trinuclear BBR3464 foi muito mais ativo que a própria cisplatina nos testes pré-clínicos, entretanto, por não apresentar atividade em uma série de pacientes, foi descartado na fase II dos testes clínicos (WHEATE et al., 2010).

Uma alternativa interessante que vem sendo utilizada na obtenção de complexos com propriedades antitumorais é a utilização de outros metais em substituição à platina. Diversos estudos foram desenvolvidos com complexos de titânio, rutênio, ouro, paládio, entre outros (KOSTOVA, 2012; PAGE, 2012; TIEKINK, 2008; KAPDI; FAIRLAMB, 2014; CHEN et al., 2009; OTT; GUST, 2007). A Figura 5 mostra alguns desses complexos que chegaram aos testes clínicos.

Figura 5 - Exemplos de complexos de outros metais que chegaram aos testes clínicos



Fonte: adaptado de ALAMA et al., 2009; SCHILLING et al., 1995

O butotitano, que tem o titânio como centro metálico, foi o primeiro complexo sem platina a chegar nos testes clínicos. O NAMI-A, que é um complexo de rutênio, apresentou uma alta seletividade, atacando principalmente as células com metástase. Já o KP46, cujo metal é o gálio, também tem a vantagem de poder ser administrado por via oral.

Observando essa grande variabilidade, tanto na mudança dos ligantes quanto na do centro metálico, muitos compostos de coordenação já foram sintetizados com o intuito de terem sua atividade antineoplásica avaliada. Os complexos antineoplásicos de platina apresentam, geralmente, padrões similares de ação no organismo, sugerindo que estes produzam efeitos muito semelhantes nas células (DEO et al., 2018). Por isso a compreensão do mecanismo de ação desses complexos no organismo é de suma importância para o planejamento de novos compostos, desde a escolha do centro metálico até a dos ligantes, visto que as alterações estruturais causam uma mudança na atividade, provavelmente causada por uma mudança no mecanismo de ação.

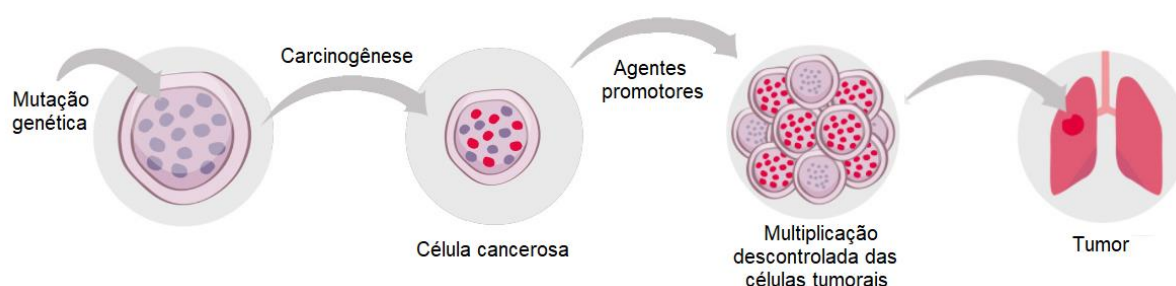
Atualmente, além dos complexos de platina, vários outros compostos contendo metais são utilizados clinicamente: o pentacianonitroferato (II) $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]^{-3}$ é utilizado no controle de pressão arterial; complexos de antimônio são usados no tratamento de *Leishmania*; compostos de bismuto são utilizados no tratamento de distúrbios gastrointestinais (KOSLYK et al., 2015; VASCONCELOS et al., 2018; ALKIM et al., 2017). São utilizados também como marcadores radioativos, nos quais se destacam $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{67}Ga , ^{51}Cr , ^{201}Tl e ^{169}Yb , e como agentes contrastantes em Ressonância Magnética Nuclear, onde se destacam o Gd (III) e Mn(III)

(MALDONADO, et al, 2013; QUE; CHANG, 2010). Entretanto, os compostos de coordenação, com potencial para atuarem como medicamentos anticâncer, continuam sendo o foco preferencial dos estudos, sendo, também, o foco desse trabalho.

1.2 ASPECTOS GERAIS DO CÂNCER

Câncer é a nomenclatura utilizada para um grupo de mais de cem patologias que apresentam como característica comum a multiplicação desordenada de células anormais. Essa anormalidade é causada por uma mutação genética (carcinogênese), ou seja, uma alteração no DNA da célula, fazendo com que essa célula passe a se multiplicar mais rapidamente que as células normais, determinando assim a formação dos tumores, como é demonstrado na Figura 6 (DE ALMEIDA et al., 2005b).

Figura 6 - Processo de formação de um tumor

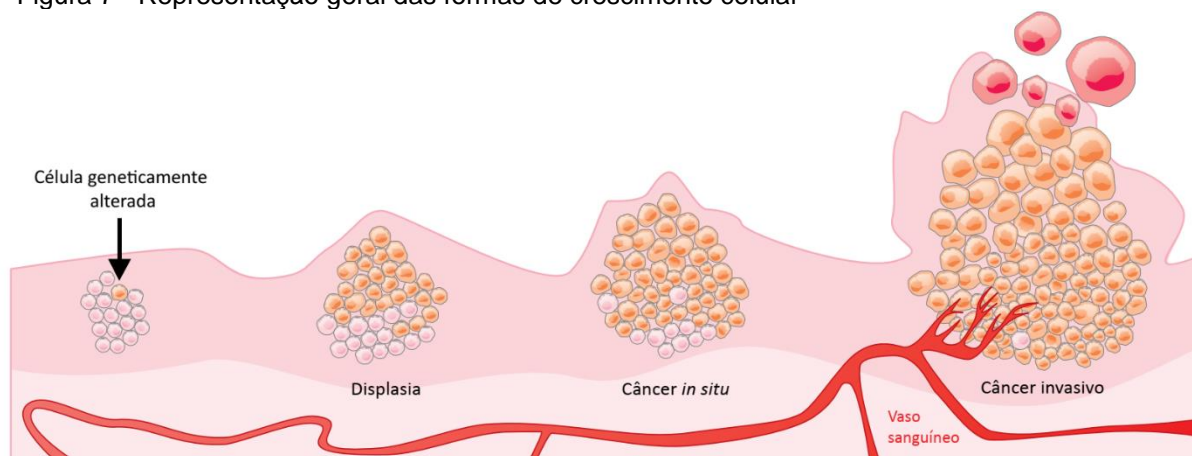


Fonte: BRASIL, 2019a

Essa proliferação celular pode ou não ocorrer de maneira controlada, como está ilustrado na Figura 7. Quando ela é controlada, ocorre um aumento limitado e restrito a determinada região, do número de células, causado por estímulos fisiológicos ou patológicos. Esse efeito é reversível e é denominado displasia. Já quando essa proliferação celular ocorre de maneira descontrolada, as células mutadas continuam crescendo, formando os tumores *in situ*, conhecidos como benignos, pois não se espalham pelo organismo, e os invasivos, conhecidos como malignos, pois crescem de maneira tão desordenada que alcançam tecidos vizinhos (BRASIL, 2019b). No câncer invasivo, as células cancerosas podem chegar à corrente sanguínea ou à linfática e se disseminar para outras partes do organismo. Essa disseminação

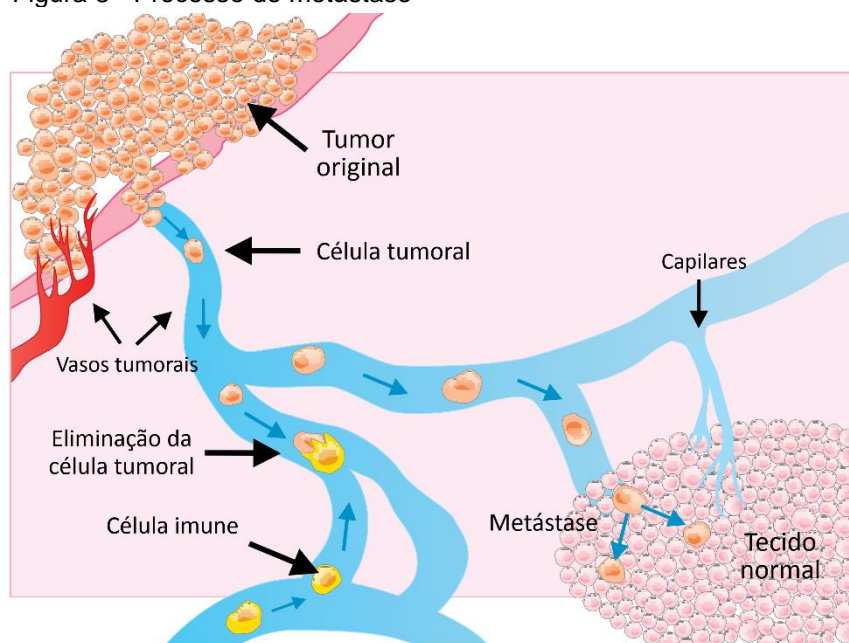
possibilita a formação de outros tumores malignos em outras partes do corpo, sendo esse processo conhecido como metástase, como ilustrado na Figura 8 (DE ALMEIDA et al., 2005b).

Figura 7 - Representação geral das formas de crescimento celular



Fonte: BRASIL, 2019b

Figura 8 - Processo de metástase



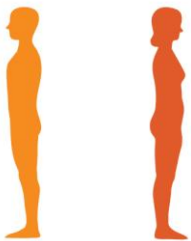
Fonte: BRASIL, 2019b

O câncer tornou-se um problema de saúde pública mundial, devido ao grande aumento de sua incidência e aos danos causados por este, não somente ao doente, mas também a seus familiares (ANDERSON, 2010). De acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde), houve, em 2018, 18,1 milhões de novos casos de câncer no mundo, sendo 9,6 milhões de mortes causadas pela doença e 43,8 milhões

de pessoas vivendo com ela. (BRAY et al., 2018). A mesma OMS estima que em 2035 podem-se esperar 25 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes, causadas por este, e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com câncer.

A estimativa para o ano de 2018, que se aplica também ao ano de 2019, aponta a ocorrência, no Brasil de aproximadamente 600 mil novos casos de câncer incluindo os casos de câncer de pele não-melanoma (apresenta mais alta incidência, correspondendo a 25% dos tumores malignos, e mais baixa mortalidade, sendo de fácil tratamento quando diagnosticado precocemente). Excluindo esse tipo de câncer, estima-se 420 mil novos casos para esse período. O tipo mais incidente será o de pele não melanoma, para ambos os sexos. Analisando cada sexo individualmente e desconsiderando o câncer de pele não melanoma, é notável que entre os homens o câncer de próstata é o que apresenta maior estimativa de incidência, enquanto que para as mulheres esse posto é ocupado pelo câncer de mama, como é demonstrado na Figura 9 (BRASIL, 2017).

Figura 9 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%		Homens Mulheres	Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: BRASIL, 2017

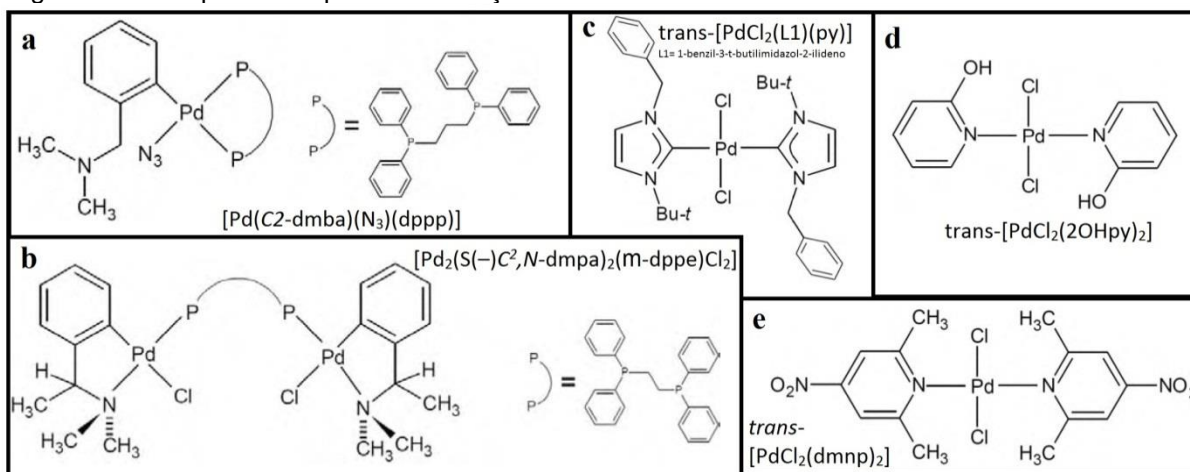
Sendo assim, o desenvolvimento de terapias mais eficientes e mais seletivas, que consigam distinguir células normais de células cancerosas, é essencial. Atualmente, o tratamento do câncer é feito com quimioterapia, radioterapia, cirurgias, imunoterapia e hormonioterapia, sendo que o uso simultâneo de duas ou mais dessas técnicas proporciona uma maior eficiência no tratamento. Avanços significativos ocorreram nos últimos anos, sendo que, quando se trata da quimioterapia, os compostos de coordenação, principalmente os de platina, são os principais responsáveis por essa evolução no tratamento (FONTES; CÉSAR; BERVALDO, 2005).

1.3 COMPLEXOS DE PALÁDIO (II) E POTENCIAL ANTITUMORAL

O paládio é um elemento químico pertencente à classe dos metais de transição de configuração eletrônica $[\text{Kr}]4d^8$, localizado no grupo 10 na Tabela Periódica, juntamente com Níquel e a Platina. Esse elemento foi isolado pela primeira vez em 1803, pelo cientista inglês William Hyde Wollaston, durante suas pesquisas a respeito da purificação de platina. Nesse processo ele isolou um elemento desconhecido e o deu o nome de *palladium*, em homenagem ao asteróide *pallas* (ALVES; SILVA; GUERRA; 2010).

Pelo fato de apresentar muitas semelhanças com a platina, como a configuração eletrônica e o raio do ânion de carga 2+ ($\text{Pt}^{2+} = 0,74 \text{ \AA}$ e $\text{Pd}^{2+} = 0,78 \text{ \AA}$), o paládio se tornou alvo de muitos estudos que buscam um substituto para a platina na composição dos antitumorais, principalmente porque essa característica faz com que a química de coordenação dos íons Pd^{2+} e Pt^{2+} seja muito semelhante (FANELLI et al., 2016; RUIZ et al., 2005). A Figura 10 apresenta alguns compostos contendo paládio (II) que apresentaram atividade frente a células tumorais.

Figura 10 - Compostos de paládio com ação antitumoral



Fonte: CAIRES et al., 1999^a; RODRIGUES et al., 2003^b; HUQ et al., 2007^c; RAY et al., 2007^d; KUDUK-JAWORSKA et al., 2004^e

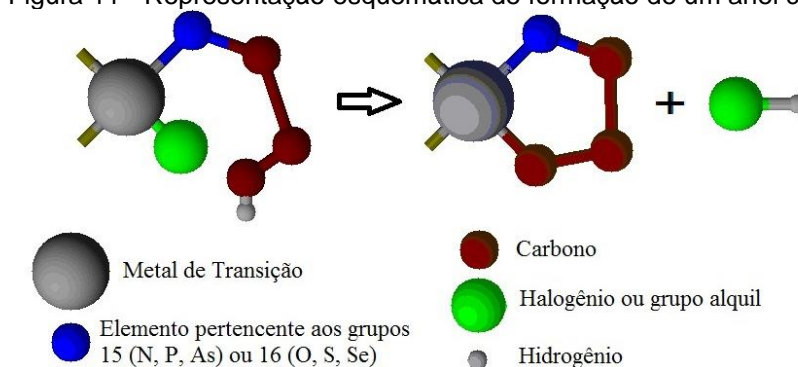
De maneira geral, é bem estabelecido que muitos complexos de Pd(II) apresentam efeitos frequentemente mais brandos sobre as células cancerosas quando comparados aos compostos de Pt(II) . Esta diferença ocorre provavelmente em função de parâmetros cinéticos, pois os complexos de paládio(II) reagem $\approx 10^5$

vezes mais rapidamente que seus análogos de Pt(II). Dessa forma, a baixa atividade antitumoral de parte dos complexos de Pd(II) é atribuída aos rápidos processos de hidrólise, que conduzem à dissociação dos grupos abandonadores em solução e, conseqüentemente, à formação de espécies muito reativas e incapazes de atingir seus alvos farmacológicos (FANELLI et al., 2016). Uma das estratégias empregadas no planejamento de metalo-fármacos de Pd(II) termodinamicamente mais estáveis envolve a síntese de quelatos de paládio(II). Por isso a escolha do ligante é de suma importância.

Uma série de complexos de paládio com ligantes aromáticos *N,N*-bidentados, tais como derivados de piridina, quinolina, pirazol e 1,10-fenantrolina, assim como aqueles com ligantes *N,S*-quelantes tais como derivados de tiosemicarbazonas e ditiocarbamatos, mostraram características antitumorais muito promissoras (JAHROMI et al., 2016).

Tratando ainda da importância dos complexos quelatos de paládio (II) é imprescindível destacar o envolvimento deste metal na composição das espécies organometálicas denominada ciclometalados (GAROUFIS; HADJIKAKOU; HADJILIADIS, 2009). Essas espécies caracterizam-se por ter pelo menos uma ligação metal-carbono e outra ligação de coordenação envolvendo um átomo doador de elétrons, pertencentes ao grupo 15 ou 16 da tabela periódica (Figura 11). O ligante orgânico coordenado ao centro metálico forma então um anel quelato, que acarreta um aumento de estabilidade do composto (CAIRES; MAURO; 1996 e DEHAND; PFEFFER, 1976). Inicialmente, os ciclopaladados, que são ciclometalados cujo metal é o paládio, foram aplicados em processos catalíticos homogêneos e, posteriormente, foram relatadas suas potencialidades líquido-cristalinas, fotoluminescentes e antitumorais (DUPONT; CONSORTI; SPENCER, 2005).

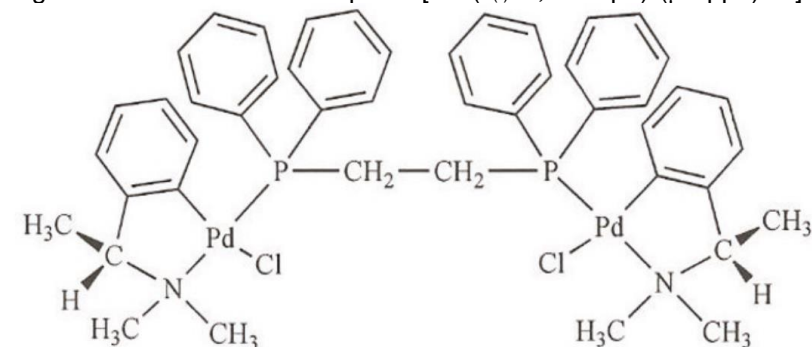
Figura 11 - Representação esquemática de formação de um anel ciclometalado



Fonte: Do autor

O número de ciclopaladados com potencial antineoplásico frente a diversas linhagens de células tumorais vem crescendo consideravelmente nos últimos anos (CUTILLAS et al., 2013). Estudos da citotoxicidade *in vitro* e *in vivo* frente à células tumorais de camundongo foram realizados por Rodrigues et al. (2003) para diferentes ciclopaladados contendo 1,2-etanobis(difenilfosfina) (dppe), cloretos e *N,N*-dimetil-1-feniletilamina (dmpa). Dentre todos os compostos, o $[\text{Pd}_2(\text{s}(-)\text{C}_2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppe})\text{Cl}_2]$, representado na Figura 12, foi o que se mostrou mais promissor. Uma concentração inferior a $1,25 \mu\text{mol L}^{-1}$ causou a morte de 100% das células tumorais. No teste *in vivo*, o resultado também foi expressivo, visto que sua administração retardou o crescimento dos tumores, prolongando a vida dos animais.

Figura 12 - Estrutura do composto $[\text{Pd}_2(\text{s}(-)\text{C}_2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppe})\text{Cl}_2]$



Fonte: SERRANO et al., 2011

Resultados como esse justificam o crescente interesse pelos complexos de paládio como agentes antitumorais, pois, mesmo que nenhum desses compostos esteja sendo usado clinicamente, eles vêm demonstrando um alto potencial para que isso ocorra futuramente.

1.4 LIGANTES

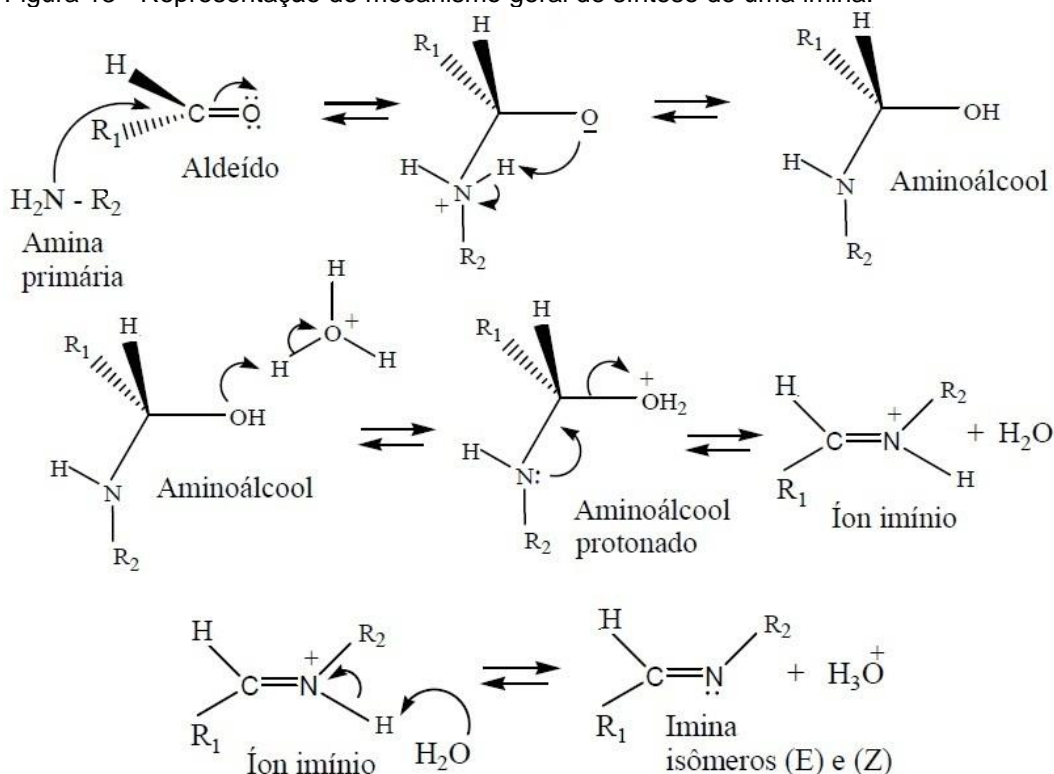
A escolha dos ligantes na química de coordenação é crucial, pois eles têm a capacidade de modificar a reatividade e a lipofilicidade do complexo, tornando-o apto a atingir o alvo farmacológico sem sofrer alterações estruturais que resultem na sua inatividade (DAS; LIVINGSTONE, 1978; KALUDEROVIĆ et al., 2016). Devido a esse fato, a busca por novos ligantes para a formação de compostos de coordenação é um

campo de pesquisa crescente (BRAGA; LÜDTKE; ALBERTO, 2006). A seguir, serão apresentadas as classes de ligantes que foram utilizadas na síntese dos complexos de paládio relatados nesse trabalho.

1.4.1 Bases de Schiff

As bases de Schiff, que também podem ser denominadas iminas ou azometinas, são compostos orgânicos que apresentam em sua estrutura pelo menos uma ligação C=N. Elas recebem esse nome porque a primeira síntese de um composto com essas características foi relatada por Hugo Schiff, em 1864. Em seu trabalho, ele descreveu a reação de condensação entre uma amina primária e um composto contendo um grupo carbonila (aldeído ou cetona), por meio de um ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio da amina ao carbono da carbonila, que acarreta na eliminação de uma molécula de água e na formação da ligação dupla entre o nitrogênio e o carbono, originando a imina. Essa reação pode, quando for necessário, ser catalisada por ácido. O mecanismo dessa reação, apresentado na Figura 13, indica a possibilidade de formação de dois isômeros (E e Z) na síntese de uma imina. Entretanto, essa possibilidade é minimizada quando os substituintes R₁ e R₂ apresentam um volume relativamente grande, o que, devido à repulsão entre esses dois grupos, favorece a formação do isômero E (SOLOMONS; FRYHLE, 2012). Essas bases podem ser sintetizadas por meio de métodos diferentes, sendo a condensação de aminas e aldeídos ou cetonas o mais comum (KAFKA; KAPPE, 1997).

Figura 13 - Representação do mecanismo geral de síntese de uma imina.



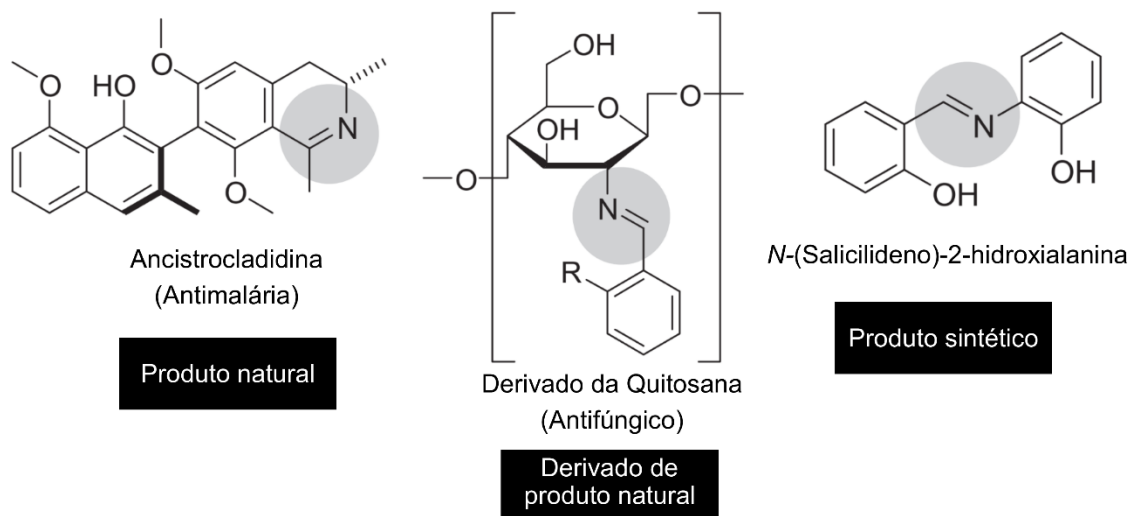
Fonte: Do autor

Esses compostos se destacam na química de coordenação, pois a ligação C=N apresenta propriedades básicas, o que ocasiona uma forte tendência a formar complexos com os mais variados metais (NARTOP et al., 2012). Porém, a maioria das bases de Schiff não apresentam apenas um sítio de coordenação, podendo apresentar ou outra ligação imínica, ou outros grupos ricos em elétrons, como hidroxilas, átomos de enxofre, de cloro e anéis aromáticos, que também podem atuar como bases de Lewis. Assim, esses ligantes, que podem ser, portanto, bidentados, tridentados ou tetradentados, formam um importante grupo de ligantes quelantes, inclusive com potencial para a formação de complexos ciclometalados (ARULMURUGAN; KAVITHA; VENKATRAMAN, 2010) Essa variedade de possibilidades de coordenação faz com que esses ligantes sejam capazes de estabilizar diversos metais em vários estados de oxidação podendo controlar o desempenho dos íons em diversas transformações catalíticas (IFTIKHAR et al., 2018).

Na área farmacológica, as bases de Schiff já se destacam, mesmo sem a coordenação com algum metal. Relatos recentes mostram que esses compostos apresentaram atividade antimicrobiana, antineoplásica, anti-inflamatória, entre outros (RAJARAJAN et al., 2016; WANI et al., 2014; ALI et al., 2019; MUNAWAR et al., 2018).

Essa abrangência de aplicações se dá pelo fato que as propriedades estruturais dessa classe de compostos são semelhantes às de alguns sistemas biológicos (BUDIGE et al., 2011). A ligação imínica está presente em vários compostos naturais (também em seus derivados) e em sintéticos que apresentam atividade biológica, sendo que a Figura 14 ilustra alguns exemplos. A terceira estrutura apresentada nessa figura é muito semelhante à de dois ligantes sintetizados nesse trabalho.

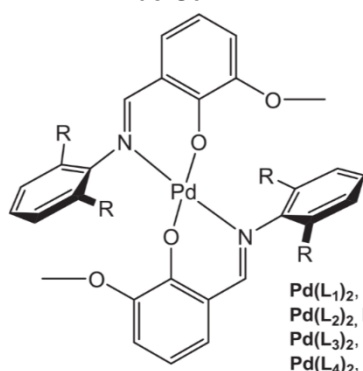
Figura 14 - Exemplos de bases de Schiff bioativas, com destaque para as ligações imínicas em cada uma das estruturas



Fonte: DA SILVA et al., 2011

Compostos de coordenação formados por bases de Schiff também se destacam na área farmacológica (HAMEED et al., 2017). Analisando somente o potencial quimioterápico, vários complexos desse tipo com diversos metais, como o ferro, o manganês, o cobre, e o próprio paládio (LANGE et al., 2008; ANSARI et al., 2009; GOU et al., 2017; ALIWAINI et al., 2013 e SARTO et al., 2019). Em um estudo desenvolvido por Faghih et al (2018), o potencial de cinco novos complexos de paládio com bases de Schiff frente à linhagens celulares de tumores de câncer de mama (MCF-7), de pulmão (A549) e de ovário (SKOV3). As estruturas desses complexos e os resultados de IC₅₀ (concentração capaz de inibir o crescimento celular em 50%) estão na Figura 15. O composto que se mostrou mais promissor foi o Pd(L₁)₂, pois apresentou valores de IC₅₀ menores que os da própria cisplatina. Essa série de compostos apresentam estruturas muito semelhantes às de alguns dos complexos sintetizados nesse trabalho.

Figura 15 - Estruturas e resultados de IC₅₀, em μM, de uma série de complexos de paládio com bases de Schiff



Complexo de Pd(II)	IC ₅₀		
	MCF-7	A549	SKOV3
Pd(L ₁) ₂	7,21 ± 1,71	14,72 ± 5,82	21,79 ± 3,07
Pd(L ₁) ₂	>100	>100	>100
Pd(L ₁) ₂	89,21 ± 3,22	>100	>100
Pd(L ₁) ₂	>100	>100	>100
cisplatina	61,56 ± 0,98	50,81 ± 3,10	43,81 ± 3,79

Pd(L₁)₂, R = H
 Pd(L₂)₂, R = CH₃
 Pd(L₃)₂, R = ⁱPr
 Pd(L₄)₂, R = Cl

Fonte: adaptado de Faghieh et al., 2018

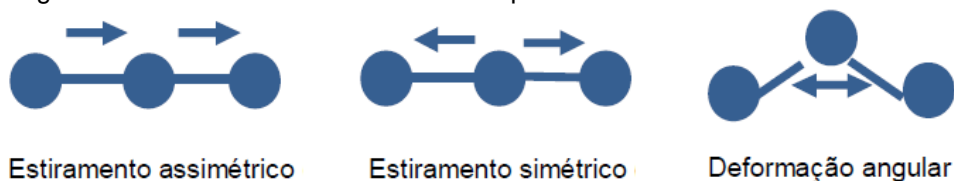
1.4.2 Pseudohaletos

O grupo dos pseudohaletos é formado principalmente pelos íons azida (N₃⁻), cianato (NCO⁻), tiocianato (SCN⁻), e cianeto (CN⁻). Esses íons recebem esse nome pois apresentam propriedades semelhantes aos haletos, tais como alta eletronegatividade, formação de sais pouco solúveis com a Ag(I), o Hg(I) e o Pd(I), formação de complexos e ligação à radicais orgânicos (alquilas) de forma covalente (GOLUB; KOHLER; SKOPENKO, 1986; SANTOS; NEVES, 1984). Essa classe de compostos se mostra muito versátil como ligantes na química de coordenação, visto que podem se coordenar de diversas maneiras ao centro metálico, podendo formar monômeros, dímeros e até polímeros de coordenação (CASAGRANDE et al., 1989; DORI; ZIOLO, 1973).

Outra característica importante desses pseudohaletos é que apresentam espectros de infravermelho muito característicos e que sofrem pequenas alterações de acordo com o modo de coordenação desse íon. Considerando um pseudohaletos de três átomos, como a azida, três modos vibracionais são ativos no infravermelho, como mostrado na Figura 16. O estiramento assimétrico é o mais facilmente detectável, pois ocorre em uma região ampla e limpa do espectro, entre e 2000 cm⁻¹ e 2270 cm⁻¹, na qual geralmente não aparecem outras bandas. A análise da banda referente a esse estiramento é, portanto, um forte indicativo do modo de coordenação desse pseudohaletos, pois cada um desses modos de coordenação gerará uma banda

com número de onda diferente (GOLUB; KOHLER; SKOPENKO, 1986; NAKAMOTO, 2009)

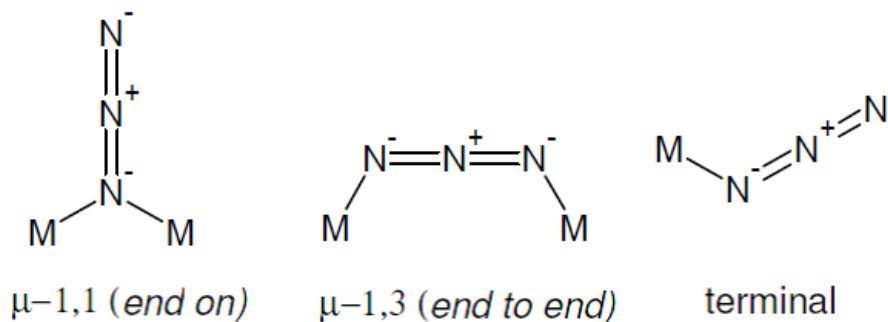
Figura 16 - Estiramentos ativos no IV dos pseudohaletos



Fonte: adaptado de SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005

Como exemplo temos a azida, que pode se coordenar ao centro metálico de modo terminal (quando se liga a somente um átomo do metal) ou em ponte (quando uma azida se liga simultaneamente a dois átomos do metal). Essa ponte pode apresentar duas configurações diferentes: *end-on*, quando a azida se liga aos dois centros metálicos pelo mesmo nitrogênio, ou *end-to-end*, quando os dois átomos de nitrogênio das extremidades da azida se ligam cada um a um dos átomos do metal. (GOLUB; KOHLER; SKOPENKO, 1986). A Figura 17 apresenta os principais modos de coordenação da azida.

Figura 17 - Principais modo de coordenação da azida



Fonte: do autor

De maneira geral, os complexos contendo o grupo azida em ponte entre dois átomos, em estruturas do tipo *end-on*, apresentam estiramentos assimétricos (ν_{as}) na faixa de 2060 a 2090 cm^{-1} , enquanto as estruturas do tipo *end-to-end*, mostram ν_{as} em frequências maiores que 2090 cm^{-1} . Frequências abaixo de 2060 cm^{-1} são características de azida coordenadas de forma terminal (NAKAMOTO, 2009). De posse dessas informações, é possível, de maneira confiável, propor a maneira como o pseudohaletos azida se ligou ao metal. A Tabela 1 apresenta as faixas de localização

das bandas no espectro infravermelho para os diferentes modos de coordenação da azida.

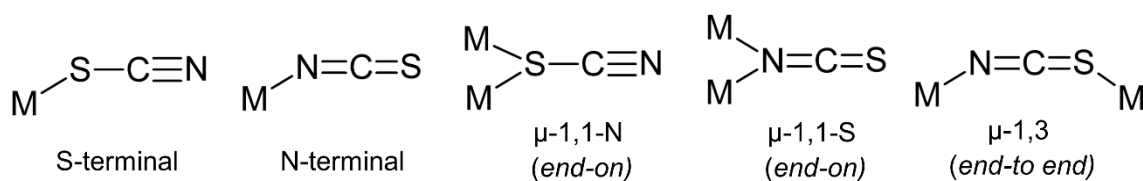
Tabela 1 - Valores do Número de onda no espectro IV dos estiramentos assimétricos para os diferentes modos de coordenação da azida

Coordenação	$\nu_{as}N_3$ (cm^{-1})
NNN^- (livre)	2041
M-NNN-M (end-to-end)	2110-2090
M-(N ₃)-M (end-on)	2060-2090
M-NNN (terminal)	2060-2010

Fonte: do autor

Os mesmos modos de ligação podem ser aplicados para o tiocianato também, entretanto, nos modos terminal e *end-on* a coordenação pode ocorrer tanto pelo nitrogênio quanto pelo enxofre, enquanto que no *end-to-end* são utilizados os dois para formar a ponte entre os centros metálicos (KABESOVA; GAZO, 1980). Os modos de coordenação do tiocianato estão representados na Figura 18. Assim como no caso da azida, o valor da banda referente ao ν_{as} , dá indícios do modo de coordenação, como mostrado na Tabela 2.

Figura 18 - Modos de coordenação mais comuns para o tiocianato



Fonte: do autor

Tabela 2 - Valores do Número de onda no espectro IV dos estiramentos assimétricos para os diferentes modos de coordenação do tiocianato

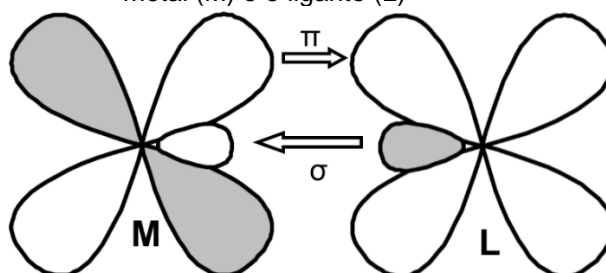
Coordenação	ν_{as} (cm^{-1})
SCN^- (livre)	2048
N-terminal	2100-2050
S-terminal	2130-2085
end-to-end	2165-2065

Fonte: adaptado de (KABESOVA; GAZO, 1980)

1.4.3 Fosfinas

Uma das classes de ligantes que mais se destaca na química de coordenação é a das fosfinas, principalmente por serem compostos neutros e volumosos, com a capacidade de estabilizar diferentes classes de complexos metálicos, tanto os de metais de altos quanto os de baixos estados de oxidação (HUHEEY; KEITER; KEITER, 1997). Essa capacidade de estabilização se deve principalmente pelo fato de estas moléculas apresentarem caráter π -aceptor e σ -doador, o que faz desses compostos bons ligantes espectadores, já que a ligação metal-fósforo é fortalecida pela retrodoação de densidade eletrônica dos orbitais d , preenchidos do metal, para os orbitais d vazios do átomo de fósforo, como está representado na Figura 19 (VOGLER; KUNKELY, 2002). Por se tratar de uma base macia, a coordenação de fosfinas em metais de transição do bloco d em baixo estado de oxidação também gera uma estabilização dos complexos (NORMAN; PICKETT, 1995).

Figura 19 - Representação das interações entre o metal (M) e o ligante (L)



Fonte: do autor

Além disso, a inserção da trifenilfosfina na estrutura molecular do complexo aumenta a lipofilicidade e, conseqüentemente, pode auxiliar a sua permeabilidade através da membrana celular (QUEIROZ; BATISTA; 1996). Essa propriedade faz com que o ligante tenha a capacidade de ocupar bolsões hidrofóbicos nos sítios de várias enzimas, o que auxilia na estabilização do complexo composto de paládio-enzima, e ainda possui citotoxicidade frente a alguns tumores (GUNATILLEKE et al., 2008; MESSERE et al., 2007).

Uma classe de compostos de paládio com fosfinas foi sintetizada por Caires et al. (1999) e se mostrou muito promissora, pois apresentou atividade citotóxica significativa frente à linhagem de células tumorais humanas C6 (glioma cerebral), Hep-2 (orofaringe) e HeLa (côlon de útero). Esses compostos são complexos mono e binucleares de paládio (II), contendo diversas fosfinas, como a 1,4-bis(difenilfosfina)butano (dppb), a cis-1,2-bis(difenilfosfina)etileno (cis-dppet) e a trans-1,2(difenilfosfina)etileno (trans-dppet), além do pseudohaleta azida, como mostrado na Tabela 3. Os resultados de IC₅₀ apresentados nessa tabela demonstram a potencialidade dessa classe de compostos como agentes biológicos.

Tabela 3 - Dados de IC₅₀ de alguns complexos de paládio com fosfinas e azida frente a algumas linhagens tumorais humanas

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

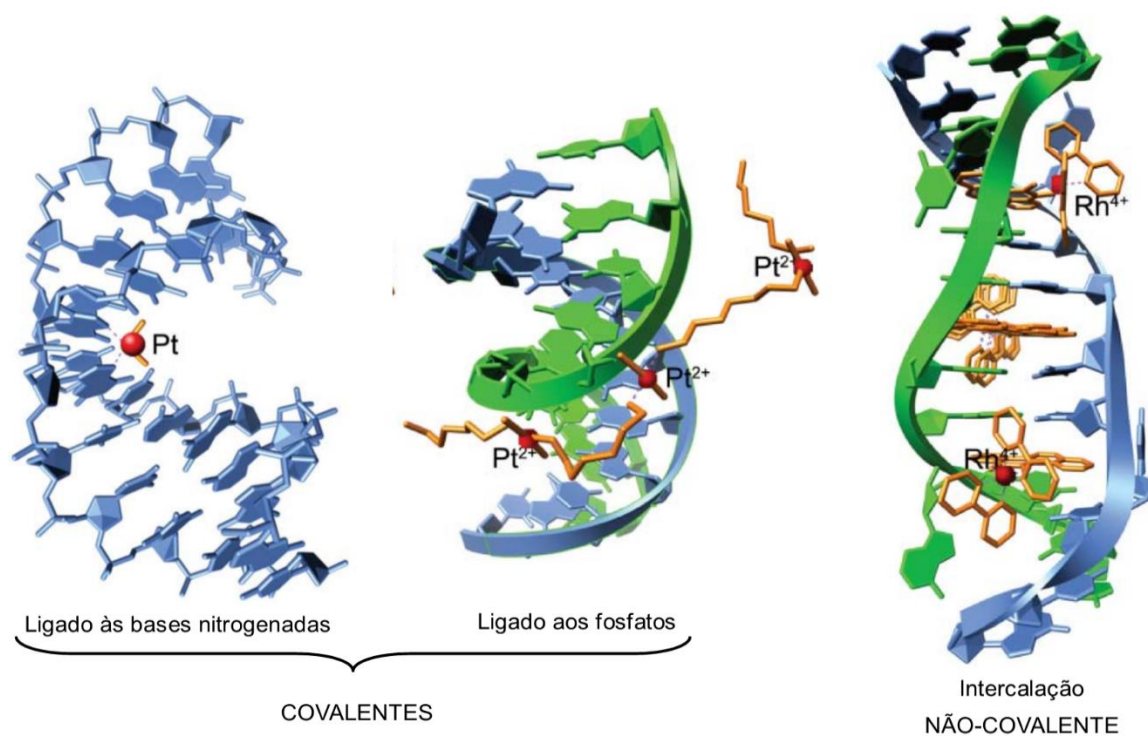
Fonte: adaptado de CAIRES et al., 1999

1.5 MECANISMO DE AÇÃO DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO COM PROPRIEDADES ANTITUMORAIS

O DNA é apontado como um dos principais alvos dos compostos antineoplásicos, inclusive dos à base de platina. A ideia de atingir esse DNA para

modificar as funções celulares e impedir a replicação das células mutadas é intuitivamente muito interessante, visto que essa molécula é a responsável pelo armazenamento e transmissão da informação genética da célula, indicando quais proteínas e em que quantidade devem ser sintetizadas. (CALLADINE, 2004). Mesmo que diversos trabalhos na literatura relatem a interação entre complexos metálicos e o DNA, detalhando a natureza e a geometria das ligações envolvidas nessa interação, ela ainda não é consolidada. Em geral, o caráter ácido do centro metálico do complexo permite que esse interaja com as regiões básicas das biomoléculas, fazendo com que as proteínas e os ácidos nucleicos (DNA e RNA) sejam alvos perfeitos para esses compostos (TUREL; KLJUN, 2011). Essa interação dos complexos com o DNA pode ocorrer de diversas fórmulas, seja por uma ligação covalente entre o centro metálico e as bases nitrogenadas ou os grupos fosfato desse DNA, ou por ligações não-covalentes, como na intercalação, que é quando uma molécula que apresenta certa planaridade se intercala com as fitas de DNA (KEENE; SMITH; COLLINS, 2009). Esses exemplos de interação são apresentados na Figura 20.

Figura 20 - Representação dos modos de interação entre complexo e DNA

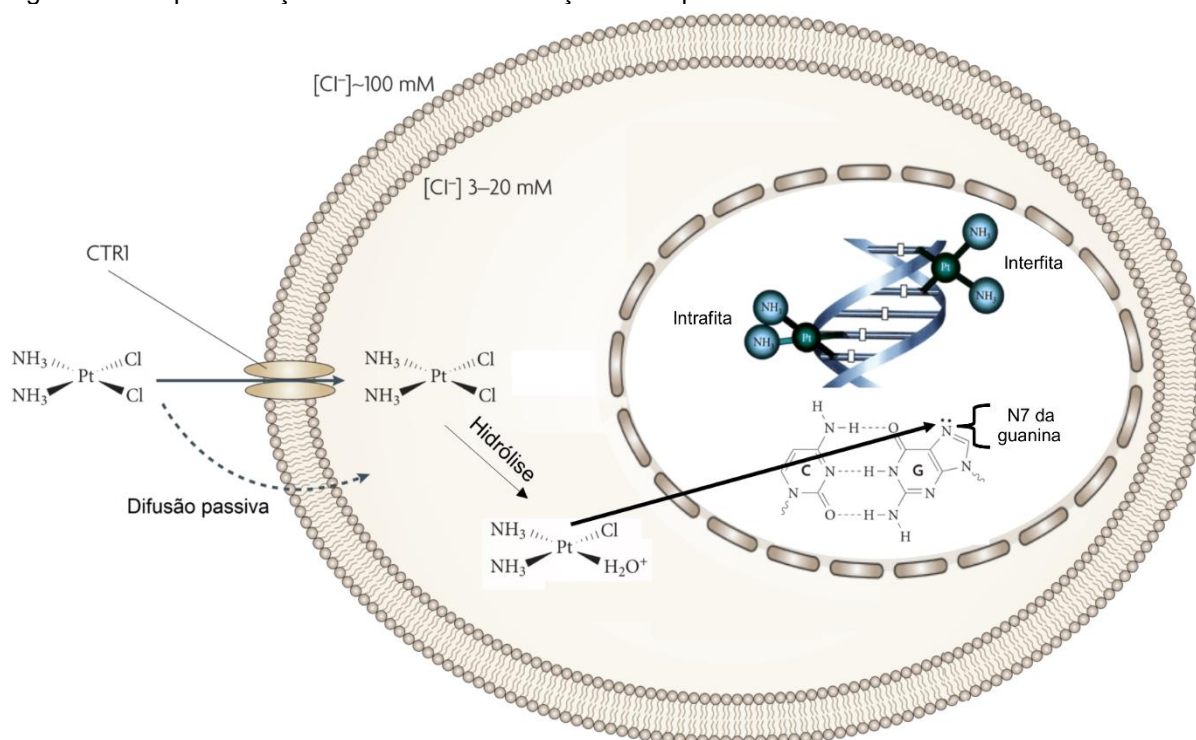


Fonte: Adaptado de BOER; CANALS; COLL, 2009

O mecanismo de ação da cisplatina, ilustrado na Figura 21, e de seus análogos ainda não é totalmente elucidado. Acredita-se que ela entra na célula por difusão

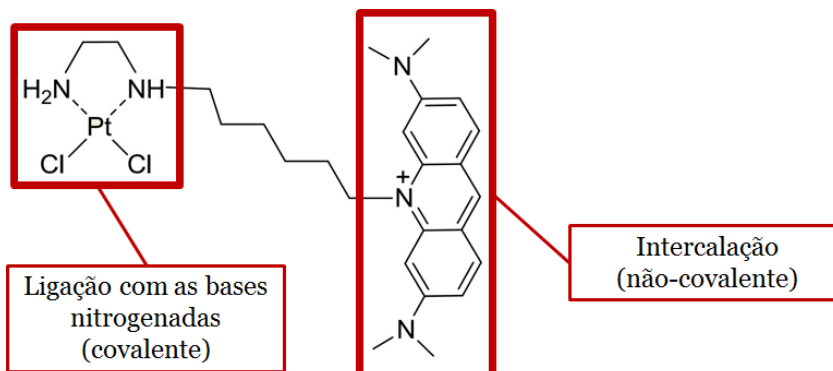
simples e por difusão facilitada, por meio dos transportadores de cobre (CTR1). Como a concentração de íons cloro dentro da célula é menor do que no meio extracelular, ocorre uma reação de hidrólise, onde os grupos abandonadores, que nesse caso são os cloretos, são trocados por moléculas de água, formando um complexo de carga positiva que, por causa dessa carga, fica retido no interior da célula. O complexo formado apresenta uma alta afinidade, como já citado, pelos sítios básicos do DNA, principalmente pelo nitrogênio N7 da adenina ou da guanina, como é mostrado na Figura 1. Isso ocorre pois, além desse nitrogênio ser um sítio básico, ele também apresenta um menor impedimento estérico, quando comparado aos outros sítios básicos do DNA, facilitando o ataque eletrofílico da platina. Portanto, a citotoxicidade da desse composto está relacionada com a formação de ligações entre o centro metálico e as bases nitrogenadas do DNA. Essa ligação causa uma deformação nesse DNA, que, além de inibir a transcrição e replicação, provoca a morte da célula (FONTES; CÉSAR; BERALDO, 2005). A Figura 21 também mostra que a ligação da platina com o DNA dentro do núcleo pode ocorrer de duas maneiras: intrafita, quando as duas ligações ocorrem na mesma fita do DNA, ou interfita, quando cada ligação é feita em uma fita do DNA, sendo a intrafita majoritária, com mais de 95% do total de interações (KELLAND, 2007).

Figura 21 - Representação do mecanismo de ação da cisplatina



A Figura 22 apresenta um composto de platina que pode interagir com o DNA de duas maneiras, sendo uma parte da molécula responsável pela ligação com o DNA, enquanto que a outra interage por intercalação (BOWLER; LIPPARD, 1986). Esses compostos são conhecidos como intercaladores sinérgicos (BARRA; NETTO, 2015)

Figura 22 - Exemplo de um intercalador sinérgico de platina



Fonte: BARRA; NETTO, 2015

Os compostos de coordenação também podem agir por mecanismos alternativos, além da interação com o DNA nuclear. Vários complexos de diferentes metais, como o Ródio, o Rutênio, o Cobre e o próprio Paládio, apresentam mecanismos de ação bem diferentes da cisplatina (FRICKER, 2007). Apesar da semelhança estrutural já apresentada, os compostos de paládio apresentam mecanismos de ação diferentes dos propostos para os compostos de platina. Investigações a respeito do desses mecanismos de ação sugerem que esses compostos se liguem ao DNA de maneira diferente a da apresentada pela cisplatina, razão pela qual alguns deles se mostram ativos nas células resistentes (MANSOURI-TORSHIZI et al., 2008; QUIROGA et al., 1998). Ao invés da interação direta com o DNA nuclear da célula, o paládio interage com organelas, como a mitocôndria (no DNA mitocondrial ou na membrana mitocondrial, se ligando aos sulfetos) e os lisossomos (CAIRES, 2007). Essas interações causam a apoptose da célula e, conseqüentemente, inibem o crescimento e/ou diminuem os tumores.

Outros importantíssimos alvos farmacológicos dos agentes antineoplásicos são as enzimas DNA-topoisomerases, uma vez que estão presentes em maior quantidade em células de rápida proliferação (FORTUNE; OSHEROFF, 2000). Essas enzimas são as responsáveis por manter o DNA na sua forma relaxada (não-enovelada) para

que ocorra a replicação deste. Como as células tumorais se multiplicam mais rapidamente que as células normais, a ideia de atingir estas enzimas está vinculada à maior seletividade destes agentes e, conseqüentemente, uma diminuição nos efeitos colaterais apresentados pela grande maioria dos fármacos utilizados atualmente. Vários complexos de paládio(II) apresentaram atividade como inibidores dessas enzimas, mostrando, mais uma vez, a versatilidade da aplicação desse metal como agente biológico, principalmente na inibição do crescimento de tumores (CAIRES, 2007). Outros estudos mais recentes corroboram essa afirmação, reiterando que a citotoxicidade dos complexos de paládio não pode ser justificada por um único mecanismo de ação (ALLARDYCE; DYSON, 2016; ROCHA et al., 2016).

2 OBJETIVOS

Baseando-se na potencialidade farmacológica de complexos de paládio relatados na literatura, com bases de Schiff, haletos, pseudohaletos e fosfinas, o objetivo desse trabalho foi sintetizar novos complexos de paládio com propriedades semelhantes para terem sua citotoxicidade testada frente a células de tumores.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

O presente trabalho teve como objetivos específicos:

- a) sintetizar as bases de Schiff a partir da reação entre diaminas aromáticas e aldeídos, para formação da ligação imínica;
- b) sintetizar complexos de paládio inéditos, utilizando as bases de Schiff como ligantes e os precursores $\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$ e $[\text{Pd}(\text{AcO})_2]$;
- c) caracterizar os compostos sintetizados mediante o uso das técnicas: análise elementar, análise térmica, técnicas espectroscópicas e difração de raios X de monocristal;
- d) elucidar a Química Supramolecular dos cristais obtidos a partir do estudo das superfícies de Hirshfeld;
- e) complementar os dados experimentais com cálculos de DFT para mensurar a estabilidade dos possíveis isômeros de coordenação dos complexos sintetizados;
- f) investigar o índice de citotoxicidade dos complexos preparados frente a células de linhagens de tumores humanos.

3 PARTE EXPERIMENTAL

Nesse item são apresentados os procedimentos experimentais realizados durante o trabalho, além dos reagentes e da instrumentação utilizada.

3.1 SOLVENTES E REAGENTES

Todos os reagentes e solventes, por apresentarem elevado grau de pureza, foram utilizados sem purificação prévia. As procedências de cada um deles estão listadas no Quadro 2.

Quadro 2 - Solventes e reagentes utilizados nas reações

Solvente	Fórmula Molecular	Procedência
Acetona	C ₃ H ₆ O	Cromoline
Acetonitrila	CH ₃ CN	Isofar
Clorofórmio	CHCl ₃	Cromoline
Diclorometano	CH ₂ Cl ₂	Isofar
Hexano	C ₆ H ₁₄	Synth
Etanol	C ₂ H ₅ OH	Ecibra
Éter Etílico	C ₄ H ₁₀ O	Ecibra
Metanol	CH ₃ OH	Impex
Pentano	C ₅ H ₁₂	Synth
Reagente	Fórmula Molecular	Procedência
Cloreto de <i>N,N</i> -dimetil- <i>p</i> -fenilenodiamônio	C ₈ H ₁₂ N ₂ . 2HCl	Sigma Aldrich
Azida de Sódio	NaN ₃	Riedel
Brometo de Potássio	KBr	Vetec
Sulfato de <i>N,N</i> -dietil- <i>p</i> -fenilenodiamônio	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ . H ₂ SO ₄	Sigma Aldrich
Tiocianato de Potássio	KSCN	Merck
Cloreto de Lítio	LiCl	Synth
Cloreto de Paládio (II)	PdCl ₂	Sigma Aldrich
Trifenilfosfina	P(C ₆ H ₅) ₃	Aldrich
Acetato de Paládio (II)	Pd(CH ₃ COO) ₂	Sigma Aldrich
Salicilaldeído	C ₇ H ₆ O ₂	Vetec
Trietilamina	(CH ₃ CH ₂) ₃ N	Vetec
4-dimetilaminobenzaldeído	C ₉ H ₁₁ NO	Aldrich
Cloreto de Potássio	KCl	Vetec
Hidróxido de Potássio	KOH	Synth

Fonte: Do autor

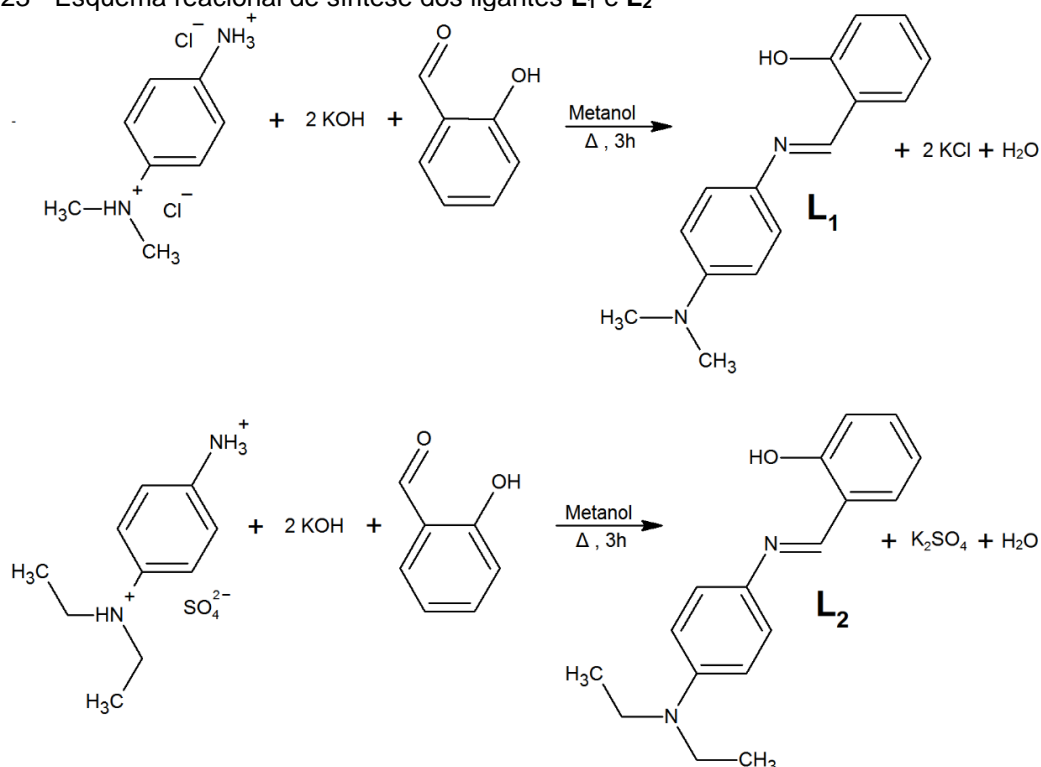
3.2 SÍNTESE DAS BASES DE SCHIFF

A metodologia utilizada na síntese das três bases de Schiff obtidas nesse trabalho está detalhada nesse item.

3.2.1 Síntese das bases de Schiff derivadas do salicilaldeído e das *N,N*-dialquil-*p*-fenilenodiaminas (**L₁** e **L₂**)

Os compostos *N,N*-metfen-sOH (**L₁**) e *N,N*-etfen-sOH (**L₂**) não são inéditos. Entretanto, uma nova metodologia de síntese foi empregada, pois os reagentes disponíveis eram diferentes dos utilizados nos trabalhos publicados na literatura (MOLONEY et al., 1990; QIN et al., 2017). A mesma metodologia foi utilizada na síntese desses dois ligantes, sendo a única diferença o sal de fenilenodiamina utilizado. A Figura 23 ilustra o esquema reacional empregado na síntese desses dois ligantes.

Figura 23 - Esquema reacional de síntese dos ligantes **L₁** e **L₂**



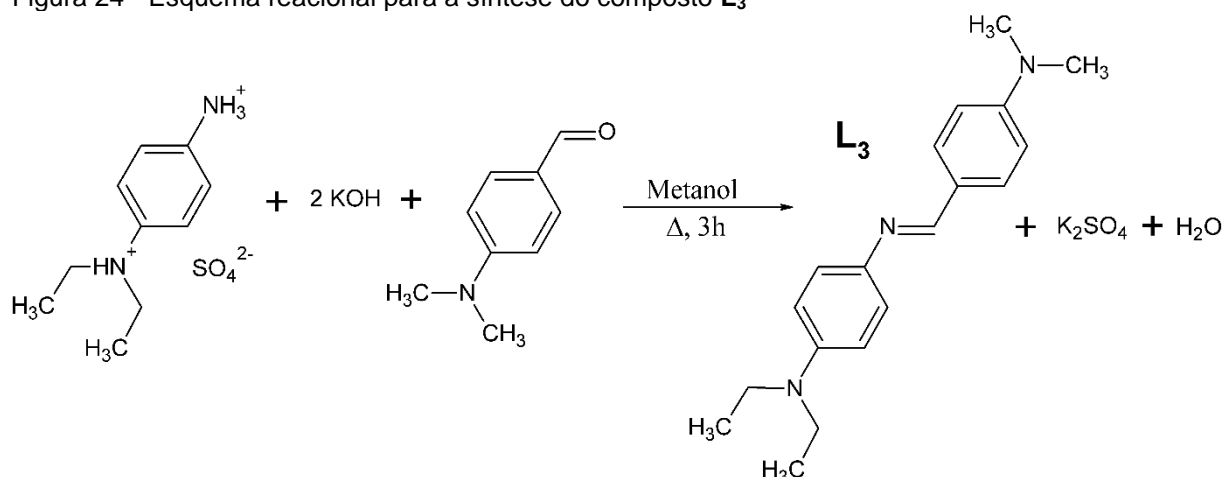
Fonte: Do autor

O composto **L₁** foi sintetizado usando a seguinte metodologia: em uma solução com 1,0710 g (19,09 mmol) de KOH em 50 mL de etanol à aproximadamente 50 °C, foram adicionados 1,9865 g (9,50 mmol) de cloreto de *N,N*-dimetil-*p*-fenilenodiamônio. A mistura foi mantida sob aquecimento por 30 minutos. Na sequência, foram adicionados 1,00 mL (9,51 mmol - $d = 1,17$ g/mol) de salicilaldeído e a mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 3h. O volume de metanol foi reduzido em um evaporador rotatório, visto que o produto formado é solúvel nesse solvente. O precipitado amarelo formado foi filtrado, lavado com água e seco em estufa à vácuo. Posteriormente esse precipitado foi recristalizado com metanol, originando um sólido alaranjado. Massa obtida: 1,7810 g. Rendimento reacional: 78%.

Como citado anteriormente, a mesma metodologia foi utilizada na síntese de **L₂**, entretanto, o cloreto de *N,N*-dimetil-*p*-fenilenodiamônio foi substituído por 2,4920 g (9,50 mmol) de sulfato de *N,N*-dietil-*p*-fenilenodiamônio. O produto obtido foi um sólido marrom. Massa obtida: 2,1701 g. Rendimento reacional: 85%.

3.2.2 Síntese do composto *N,N*-etdiben (**L₃**)

Diferentemente de **L₁** e **L₂**, o composto *N,N*-etdiben (**L₃**) ainda não foi relatado na literatura. Foi utilizada a mesma metodologia utilizada para a síntese de **L₂**, com a substituição do salicilaldeído por 4-dimetilaminobenzaldeído. As massas também variaram. Foram utilizados 2,0102 g (7,66 mmol) de sulfato de *N,N*-dietil-*p*-fenilenodiamônio, com 0,8601 g (15,33 mmol) de KOH e 1,1398 g (7,64 mmol) de 4-dimetilaminobenzaldeído. O produto formado foi um sólido amarelo. Massa obtida: 1,8054 g. Rendimento reacional: 80%.

Figura 24 - Esquema reacional para a síntese do composto **L₃**

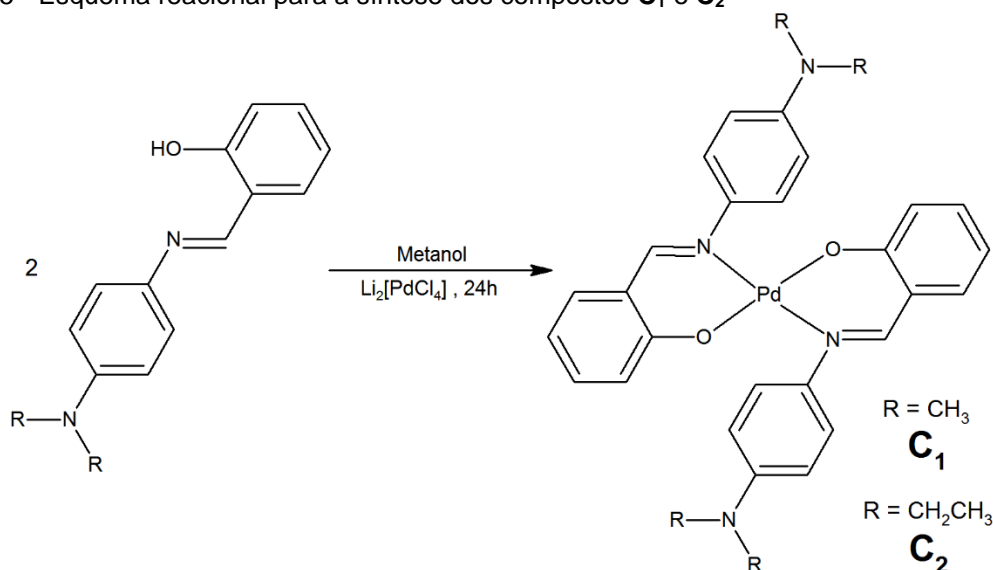
Fonte: Do autor

3.3 SÍNTESE DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO COM O PALÁDIO (II)

Após a caracterização dos ligantes sintetizados, esses foram coordenados ao paládio (II) para a obtenção de novos compostos de coordenação. Esse tópico detalha a metodologia utilizada na síntese desses complexos. Todos os complexos obtidos apresentaram coloração entre o alaranjado e o avermelhado.

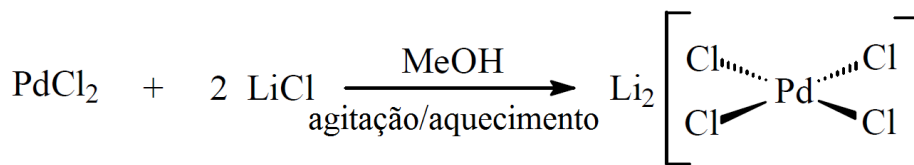
3.3.1 Síntese dos complexos $[\text{Pd}(\text{N},\text{N}\text{-metfen-sO})_2]$ (**C₁**) e $[\text{Pd}(\text{N},\text{N}\text{-etfen-sO})_2]$ (**C₂**)

Os complexos **C₁** e **C₂** foram sintetizados a partir da mesma metodologia, que é apresentada resumidamente na Figura 25. Para elucidar essa metodologia, será descrita a síntese do composto **C₁**.

Figura 25 - Esquema reacional para a síntese dos compostos **C₁** e **C₂**

Fonte: Do autor

Em um béquer de 200 mL, foram adicionados 200,2 mg (1,13 mmol) de PdCl₂ e aproximadamente 40 mL de metanol. A mistura obtida foi submetida à agitação e aquecimento por cerca de 20 minutos. Em seguida, foi adicionado aproximadamente 106,9 mg (2,52 mmol) de LiCl, com o intuito de promover a reação representada na Figura 26. Foi perceptível que a adição do LiCl promoveu a solubilização do sólido em suspensão, devido à formação do tetracloropaladato (II) de lítio, que é solúvel em metanol aquecido (~50°C), ao contrário do cloreto de paládio (II), que é insolúvel. Em seguida, a solução formada é filtrada para a remoção de sólidos insolúveis.

Figura 26 - Representação da reação de formação do Li₂[PdCl₄]

Fonte: Do autor

À solução obtida após a filtração, foram adicionados 543,1 mg (2,26 mmol) do ligante **L₁** (solubilizado previamente em 40 mL de metanol), seguindo a proporção estequiométrica de 1:2 (um precursor de paládio para dois ligantes). Em seguida, é adicionada gota a gota, com auxílio de um funil de adição com equalização, uma solução contendo 315 µl (2,26 mmol - d = 0,726 g/mL) de trietilamina {(CH₃CH₂)₃N} em aproximadamente 5 mL de metanol, com o intuito de desprotonar a hidroxila do ligante. A reação foi mantida sob agitação por aproximadamente 24 horas. O

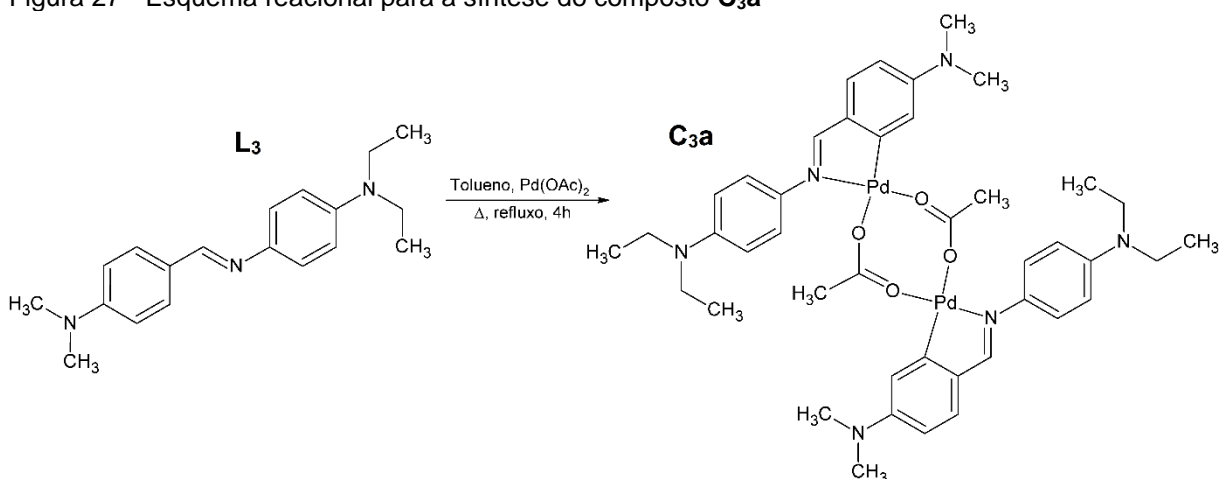
precipitado obtido foi filtrado, lavado com metanol, água e éter etílico, seco sob vácuo e recristalizado com clorofórmio e hexano. Massa obtida: 410,1 mg. Rendimento reacional: 62%.

Como explicitado anteriormente, a mesma metodologia foi empregada na síntese do composto **C₂**, apenas com a mudança do ligante e, conseqüentemente, da massa desse ligante utilizada. Foram necessárias 606,5 mg (2,26 mmol) de **L₁** e a mesma quantidade dos outros reagentes. Massa obtida: 470,9 mg. Rendimento reacional: 65%.

3.3.2 Síntese do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-AcO})(N,N\text{-etdiben})_2]$ (**C_{3a}**)

A síntese do complexo **C_{3a}** foi conduzida em atmosfera inerte (N_2) e sob refluxo. Adicionou-se 302,2 mg (1,35 mmol) do composto precursor acetato de Paládio $[\text{Pd}(\text{AcO})_2]$, sob agitação magnética, em aproximadamente 50,00 mL de tolueno, previamente aerado com N_2 para a retirada do oxigênio dissolvido, sob aquecimento de 60 °C. Em seguida, verteu-se no sistema de reação 399,1 mg (1,35 mmol) da base de Schiff **L₃**. O sistema permaneceu em reação durante quatro horas, sendo que a solução formada foi submetida a uma filtração à vácuo para a retirada de resíduos sólidos (principalmente paládio oxidado). O solvente da solução resultante foi removido no rotaevaporador e o sólido formado foi seco sob vácuo e recristalizado com diclorometano e hexano. Massa obtida: 719,9 mg. Rendimento reacional: 58%.

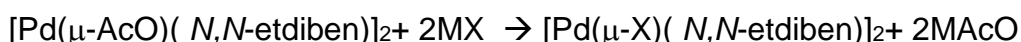
Figura 27 - Esquema reacional para a síntese do composto **C_{3a}**



Fonte: Do autor

3.3.3 Substituições por haletos e pseudohaletos

Após a síntese do complexo **C3a**, com a finalidade de analisar a reatividade destes frente a haletos e pseudohaletos, foram realizadas reações de substituição dos acetatos por cloretos e brometos, e pelos pseudohaletos azida e tiocianato. O esquema reacional genérico dessas reações está representado a seguir.



Sendo M = cátion de metal alcalino, X = ânion haleto ou pseudohaletos

De acordo com a Teoria de Pearson para a classificação de ácidos e bases de Lewis, o íon Pd^{2+} é classificado como um ácido macio. Por esse fator, as reações de substituição são favorecidas, pois todos os substituintes utilizados (Cl^- , Br^- , SCN^- e N_3^-) apresentam maciez maior que a do íon AcO^- , por apresentarem uma maior polarizabilidade (HOUSECROFT; SHARPE, 2005). Essa informação é apresentada pelo Quadro 3.

Quadro 3 - Classificação de alguns ácidos e bases de acordo com a teoria de Pearson

	Ligantes	Centros metálicos
Duros	F^- , Cl^- , H_2O , ROH , R_2O , $[\text{OH}]^-$, $[\text{RO}]^-$, $[\text{RCO}_2]^-$, $[\text{CO}_3]^{2-}$, $[\text{NO}_3]^-$, $[\text{PO}_4]^{3-}$, $[\text{SO}_4]^{2-}$, $[\text{ClO}_4]^-$, $[\text{ox}]^{2-}$, NH_3 , RNH_2	Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Be^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Sn^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , Ga^{3+} , In^{3+} , Sc^{3+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} , Co^{3+} , Y^{3+} , Th^{4+} , Pu^{4+} , Ti^{4+} , Zr^{4+} , $[\text{VO}]^{2+}$, $[\text{VO}_2]^+$
Macios	I^- , H^- , R^- , $[\text{CN}]^-$, CO , RNC , RSH , R_2S , $[\text{RS}]^-$, $[\text{SCN}]^-$, R_3P , R_3As , R_3Sb , alcenos, arenos	Centros metálicos zerovalentes, Tl^+ , Cu^+ , Ag^+ , Au^+ , $[\text{Hg}_2]^{2+}$, Hg^{2+} , Cd^{2+} , Pd^{2+} , Pt^{2+} , Tl^{3+}
Intermediários	Br^- , $[\text{N}_3]^-$, py , $[\text{NCS}]^-$, ArNH_2 , $[\text{NO}_2]^-$, $[\text{NCO}]^-$, $[\text{SO}_3]^{2-}$	Pb^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Os^{2+} , Ru^{3+} , Rh^{3+} , Ir^{3+}

Fonte: adaptada de HOUSECROFT; SHARPE, 2005

A metodologia utilizada em todas as substituições foi a mesma, com a variação do sal utilizado e da quantidade, tanto do sal quanto do precursor **C3a**, de acordo com a Tabela 4. Em cada uma das reações, o complexo **C3a** foi pesado e solubilizado em

aproximadamente 20 mL de acetona. Em seguida, os sais foram solubilizados em metanol e adicionados ao meio reacional. Cada uma das reações foi mantida sob agitação por 1h. A solução obtida foi filtrada para retirada de impurezas e o solvente dessa solução foi retirado em rotaevaporador. O sólido obtido em cada uma das sínteses foi recristalizado com diclorometano e hexano.

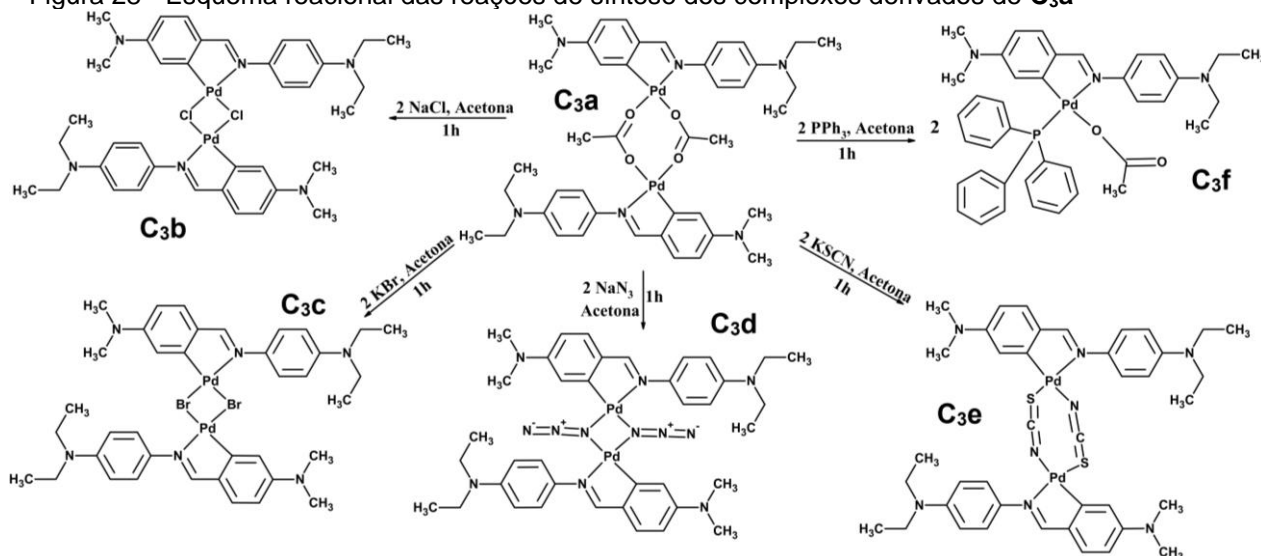
Tabela 4 - Quantidade de reagentes utilizados nas substituições a partir de **C_{3a}**

Composto	Quantidade de C _{3a}	Sal Utilizado	Quantidade de sal
[Pd(μ-Cl)(<i>N,N</i> -etdiben)] ₂	100,3 mg (0,10 mmol)	KCl	19,2 mg (0,26 mmol)
[Pd(μ-Br)(<i>N,N</i> -etdiben)] ₂	99,2 mg (0,10 mmol)	KBr	30,2 mg (0,25 mmol)
[Pd(μ-N ₃)(<i>N,N</i> -etdiben)] ₂	99,7 mg (0,10 mmol)	NaN ₃	17,6 mg (0,27 mmol)
[Pd(μ-SCN)(<i>N,N</i> -etdiben)] ₂	98,9 mg (0,10 mmol)	KSCN	26,4 mg (0,27 mmol)

Fonte: do autor

A quantidade de sal excede levemente a quantidade estequiométrica necessária (dois íons substituintes para cada molécula de **C_{3a}**). Isso ocorre para que a substituição ocorra de maneira mais satisfatória. A Figura 28 resume o esquema reacional utilizado nas reações de substituição, além de ilustrar as propostas estruturais dos compostos formados. As massas formadas em cada uma das reações de substituição e os respectivos rendimentos (entre parênteses) foram 64,7 mg (68%) de **C_{3b}**, 63,3 mg (61%) de **C_{3c}**, 52,8 mg (55%) de **C_{3d}** e 57,4 mg (58%) de **C_{3e}**.

Figura 28 - Esquema reacional das reações de síntese dos complexos derivados de **C_{3a}**



Fonte: do autor

3.3.4 Reação com trifenilfosfina

Com o intuito de analisar a reatividade do composto **C_{3a}** também com fosfinas, foi feita a reação desse complexo com trifenilfosfina. 101,2 mg (0,11 mmol) de **C_{3a}** foram solubilizados em 10 mL de acetona. Em seguida, foram adicionados 60,3 mg (0,23 mmol) de trifenilfosfina, também solubilizada em acetona. A mistura foi mantida sob agitação por 1 hora. A solução formada foi seca no rotaevaporador e precipitada com diclorometano e pentano. Foram formados 119,1 mg de [Pd(AcO)(*N,N*-etdiben)(PPh₃)] (**C_{3f}**), com o rendimento de 69%. O esquema reacional também é mostrado na Figura 28.

3.4 CARACTERIZAÇÃO

Esse tópico apresenta as técnicas de caracterização utilizadas na elucidação estrutural dos compostos sintetizados

3.4.1 Análise térmica

As curvas TGA-DTA foram obtidas no Laboratório Interdisciplinar de Química (LabiQ) da UNIFAL-MG, utilizando-se o equipamento SDT - Q600 da TA Instruments. Cada, com aproximadamente 10 mg, foi disposta em um cadinho de alumina que foi aquecido da temperatura ambiente até 900 °C, com razão de aquecimento de 20 °C.min⁻¹, fluxo de ar sintético de 100 mL.min⁻¹.

3.4.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho, IV, também foram obtidos no Laboratório Interdisciplinar de Química (LabiQ) da UNIFAL-MG, por meio do espectrofotômetro Shimadzu - Prestige 21, atuando na faixa de 4000 - 400 cm^{-1} . As amostras foram preparadas pela maceração em almofariz de ágata com brometo de potássio e posterior pastilhamento em prensa hidráulica.

3.4.3 Análise elementar

Os teores de carbono, nitrogênio e hidrogênio dos compostos foram determinados utilizando um Analisador Elementar LECO Instruments LTDA, modelo TruSpec CHNS-O, que está localizado no Instituto de Química da UNIFAL-MG. Foram utilizados cadinhos de prata e, como compostos de referência, EDTA, cistina e acetaldeído, em concordância com o teor de carbono inicialmente proposto para a estrutura.

3.4.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética multinuclear, RMN, foram obtidos no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (LRMN) da UNIFAL-MG, em um Espectrômetro Bruker DPX-300, operando a 300 MHz para RMN ^1H e 75 MHz para RMN ^{13}C . As amostras foram preparadas com prévia solubilização no solvente deuterado CDCl_3 .

3.4.5 Difração de Raios X de monocristal

Os monocristais dos complexos **C₁** e **C₂** viáveis para a difração de raios X foram obtidos pela evaporação lenta da solução utilizada nas medidas de RMN, sendo o solvente, portanto, clorofórmio deuterado, e selecionados com ajuda de uma lupa. A medida de DRX de monocristal desses cristais foram realizadas no Laboratório de Cristalografia do departamento de Física da USP São Carlos (chefiado pelo Prof. Dr Eduardo E. Castellano), usando um difratômetro automático Rigaku XtaLAB mini II. Os dados foram coletados a 293K, utilizando uma radiação K α Mo ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) monocromada com grafite. A coleta dos dados, redução e os programas de refinamento da célula unitária foram realizados utilizando o programa CrysAlisPro. As estruturas foram resolvidas e refinadas com o auxílio do software SHELXT2014 do grupo OLEX2 (SHELDRICK, 2015; DOLOMANOV et al., 2009). Todos os átomos, com exceção dos hidrogênios, foram claramente identificados e refinados por mínimos quadrados de matriz completa em F², considerando os parâmetros térmicos anisotrópicos. As tabelas cristalográficas foram geradas pelo OLEX2 e as representações estruturais pelo software Mercury (MACRAE et al., 2006). As medidas foram realizadas e as estruturas foram refinadas pelo pesquisador Ms. João Honorato (UFSCar).

3.4.5.1 Superfície de Hirshfeld

As superfícies de Hirshfeld e os gráficos de impressões digitais foram calculados usando o Crystal Explorer (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009).

3.5 ESTUDOS COMPUTACIONAIS

As otimizações das geometrias moleculares, bem como as demais propriedades dos sistemas propostos, foram obtidas por meio do cálculo de DFT com o método

PBE0, utilizando o pacote Gaussian 09 (ADAMO; BARONE, 1999; PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996; FRISCH et al., 2016). Outros métodos também foram utilizados para comparação. O ponto estacionário na superfície de energia potencial foi totalmente otimizado, enquanto que as frequências de vibração harmônica foram usadas para caracterizar as estruturas otimizadas como mínimos reais de energia, com base na ausência de frequências imaginárias. O conjunto de bases LANL2TZ foi utilizado para o átomo de paládio, enquanto que o conjunto 6-31G (d, p) foi usado para os outros átomos (HAY; WADT, 1985; ROY; HAY; MARTIN, 2008; DITCHFIELD; HEHRE; POPLE, 1971; FRANCL et al., 1982). No entanto, os conjuntos de bases def2-QVZPPD foram aplicados a todos os elementos nos cálculos de ponto único com o objetivo de refinar a energia eletrônica que avalia a montagem dimérica e a diferença de energia entre as configurações cis/trans [nesses casos, a energia do ponto zero vibracional foi obtida com LANL2TZ / 6-31G (d, p)] (RAPPOPORT; FURCHE, 2010). Além disso, o efeito da solvatação com acetonitrila foi explicado pelo modelo contínuo polarizável no formalismo da equação integral (IEF-PCM) (SCALMANI; FRISCH, 2010). A análise de população natural (NPA) foi empregada para avaliar a distribuição da carga atômica, e o índice de ligação de Mayer foi utilizado para prever a ordem das ligações na esfera de coordenação (REED; WEINSTOCK; WEINHOLD, 1985; MAYER, 1983). O pacote do programa NBO6 foi usado para realizar a análise de orbital natural de ligação (NBO) (GLENDENING; LANDIS; WEINHOLD, 2013). Os resultados foram analisados usando os softwares Avogadro e VMD (HANWELL et al., 2012; HUMPHREY; DALKE; SCHULTEN, 1996). Os cálculos e suas respectivas análises foram obtidos com a contribuição do Prof. Dr. Rommel Bezerra Viana (IQ - UNIFAL-MG).

3.6 ENSAIOS BIOLÓGICOS

Os estudos relacionados à atividade antitumoral compostos sintetizados foram realizados no Laboratório de Biologia Animal Integrativa (LABAInt) da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL) pela pesquisadora Ma. Carolina Giroto Pressete, sob orientação da Profa. Dra. Marisa Ionta. Os testes foram realizados em linhagens celulares derivadas de tumores humanos de acordo com o Quadro 4. As linhagens

foram adquiridas do banco de células do Rio de Janeiro. As culturas foram mantidas em DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, Sigma, EUA) suplementado com 1 % de soro fetal bovino (Vitrocell, Campinas, Brasil) com temperatura (37°C) e atmosfera controlada (95% de ar e 5 % de CO₂).

Quadro 4 - Linhagens celulares tumorais humanas utilizadas nos ensaios in vitro

Sigla	Nome
A549	adenocarcinoma pulmonar
MCF7	adenocarcinoma mamário
HepG2	hepatocarcinoma

Fonte: do autor

3.6.1 Esquema de tratamento

As células foram semeadas em placas de 96 poços (inóculo de 1×10^4 células/poço). Após aderência (24h), as células foram tratadas por 48h com os compostos sintetizados. Curvas dose-resposta foram realizadas utilizando-se diferentes concentrações (1,25; 2,5; 5; 10 e 20 μM). Os complexos foram solubilizados em DMSO para a obtenção da solução-estoque (20 mM). A partir dessa solução, novas diluições foram realizadas em meio de cultura pelo método de diluições seriadas. A concentração final de DMSO não ultrapassou 0,5 % (v/v).

3.6.2 Viabilidade celular

A viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio colorimétrico (MTS) utilizando o Kit CellTiter 96TM da Promega®. Este ensaio é baseado na conversão do sal tetrazólio (amarelo) em formazano (púrpura) via enzimas desidrogenases presentes nas mitocôndrias de células viáveis. A quantidade produzida de formazano, um composto solúvel em meio de cultura que absorve luz a 490 nm, é diretamente proporcional ao número de células vivas (CORY et al.,1991). Os valores de absorbância obtidos nas

amostras tratadas foram comparados com os valores de absorvência das amostras que não expostas ao composto estudado. Os experimentos foram realizados em triplicata e os dados estão apresentados como média \pm desvio padrão, mediante ao cálculo do IC₅₀.

3.6.3 Análise estatística

Foi aplicado teste de variância ANOVA e Pós-teste Tukey. As diferenças foram consideradas significativas quando o valor de p foi inferior a 0,05 ($p < 0.05$). A análise foi feita pelo software Graph Pad Prism (Graph Pad Software, Inc., San Diego, CA, USA).

4 ANÁLISE DOS RESULTADOS E DISCUSSÕES

A caracterização das bases de Schiff e de seus respectivos complexos de paládio por diversas técnicas foi de suma importância para elucidar os modos de coordenação dos ligantes. Nesse tópico são apresentados os resultados obtidos, bem como uma análise desses dados.

4.1 ANÁLISE ELEMENTAR

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos compostos sintetizados, obtidos por Análise Elementar, encontram-se na Tabela 5. É possível observar que os dados obtidos estão muito próximos aos percentuais de cada elemento nas estruturas propostas, sugerindo que há concordância na estequiometria proposta para os compostos.

Tabela 5 - Dados de Análise Elementar

Código	Composto	Obtido (Calculado)		
		%C	%H	%N
L ₁	<i>N,N</i> -metfen-sOH	74,9 (75,0)	6,7 (6,7)	11,8 (11,7)
L ₂	<i>N,N</i> -etfen-sOH	75,9 (76,1)	7,5 (7,5)	10,2 (10,4)
L ₃	<i>N,N</i> -etdiben	77,9 (77,3)	8,0 (8,5)	15,0 (14,2)
C ₁	[Pd(<i>N,N</i> -metfen-sO) ₂]	61,4 (61,6)	5,2 (5,2)	9,3 (9,6)
C ₂	[Pd(<i>N,N</i> -etfen-sO) ₂]	63,4 (63,7)	6,3 (6,0)	8,5 (8,7)
C _{3a}	[Pd(μ-AcO)(<i>N,N</i> -etdiben)] ₂	54,8 (54,8)	5,7 (5,9)	8,9 (9,1)
C _{3b}	[Pd(μ-Cl)(<i>N,N</i> -etdiben)] ₂	53,0 (52,3)	5,8 (5,5)	9,8 (9,6)
C _{3c}	[Pd(μ-Br)(<i>N,N</i> -etdiben)] ₂	47,9 (47,5)	5,6 (5,0)	8,6 (8,7)
C _{3d}	[Pd(μ-N ₃)(<i>N,N</i> -etdiben)] ₂	52,2 (51,5)	5,7 (5,5)	19,6 (19,0)
C _{3e}	[Pd(μ-SCN)(<i>N,N</i> -etdiben)] ₂	51,2 (52,3)	5,3 (5,3)	11,4 (12,2)
C _{3f}	[Pd(AcO)(<i>N,N</i> -etdiben)(PPh ₃)]	63,4 (64,9)	6,1 (5,9)	6,1 (5,8)

Fonte: do autor

4.2 ANÁLISE TÉRMICA

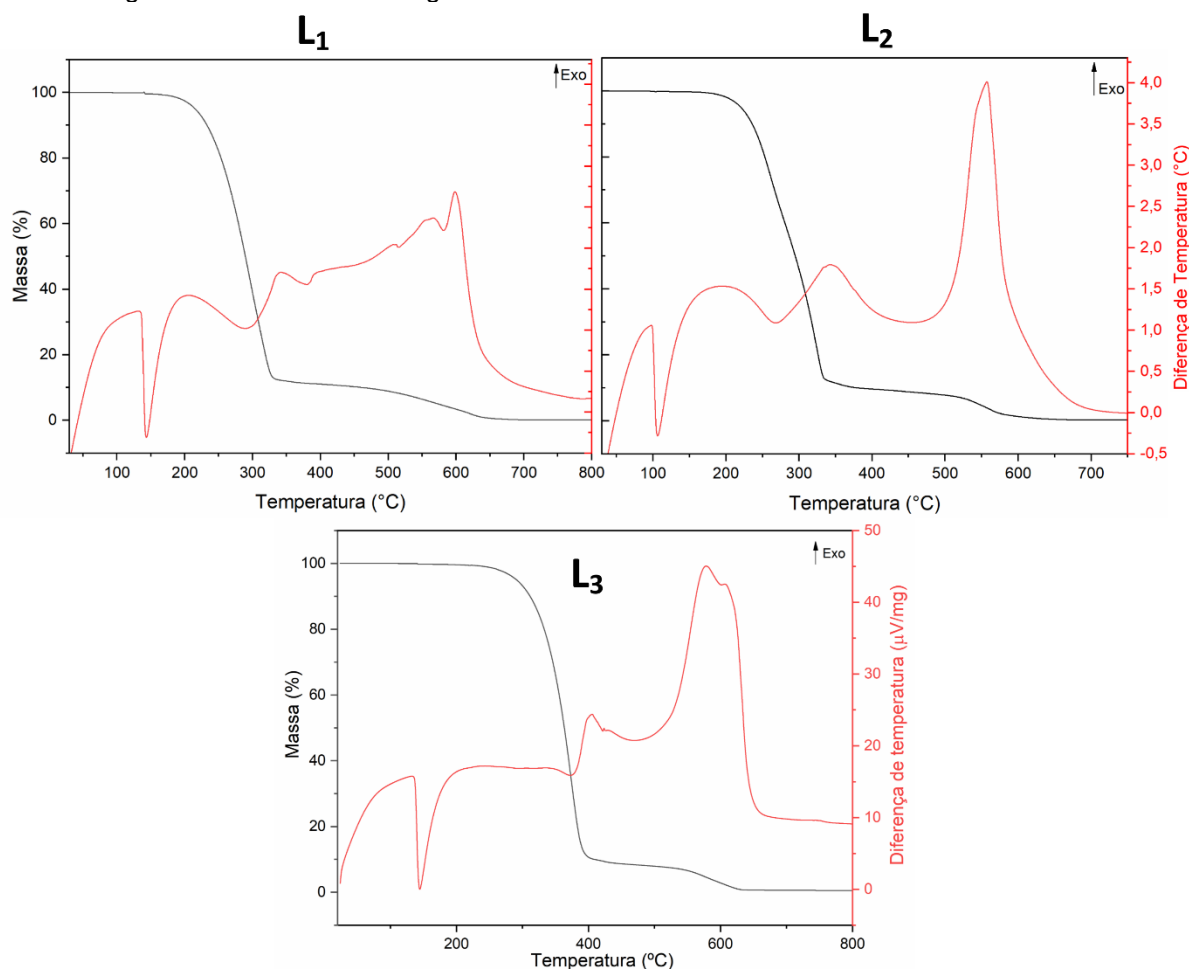
A Figura 29 apresenta as curvas TGA-DTA dos ligantes L₁, L₂ e L₃. É possível observar uma grande semelhança entre as três curvas termogravimétricas, pois elas apresentam dois eventos de perda de massa que resultam em uma massa residual mínima, indicando a total decomposição térmica dos três ligantes sintetizados. As curvas DTA dos ligantes também são muito semelhantes. Em todas elas é possível observar a presença de um pico endotérmico sem variação de massa na TGA, que é correspondente ao ponto de fusão de cada um desses compostos. Essas curvas também apresentam picos acompanhando as duas perdas de massa da TGA, o que indica, também, a decomposição dos compostos analisados. A avaliação da estabilidade térmica dos ligantes, mostrou que L₃ é estável em temperaturas mais altas (210 °C) do que os outros dois ligantes (aproximadamente 155 °C). Os dados obtidos pela análise das curvas TGA-DTA dos ligantes são apresentados na Tabela 6. O número de etapas e a delimitação de cada uma delas foram definidos pelas derivadas das curvas TGA, que estão no Apêndice A.

Tabela 6 - Dados de Análise Térmica para os compostos L₁, L₂ e L₃

Ligante	Etapa	ΔT (°C)	Δm (%)	DTA (°C)	
				Endo	Exo
L ₁ 11,121 mg	1	30-151	- 0,44	134	
	2	151-347	- 87,46	268	
	3	347-712	- 11,90		596
	Resíduo		0,16		
L ₂ 12,012 mg	1	30-159	- 0,28	99	
	2	159-342	- 87,67	263	
	3	342-692	- 12,33		551
	Resíduo		- 0,30		
L ₃ 10,919 mg	1	27-217	0,50	136	
	2	217-415	89,64	372	402
	3	415-657	9,18		575; 605
	Resíduo		0,62		

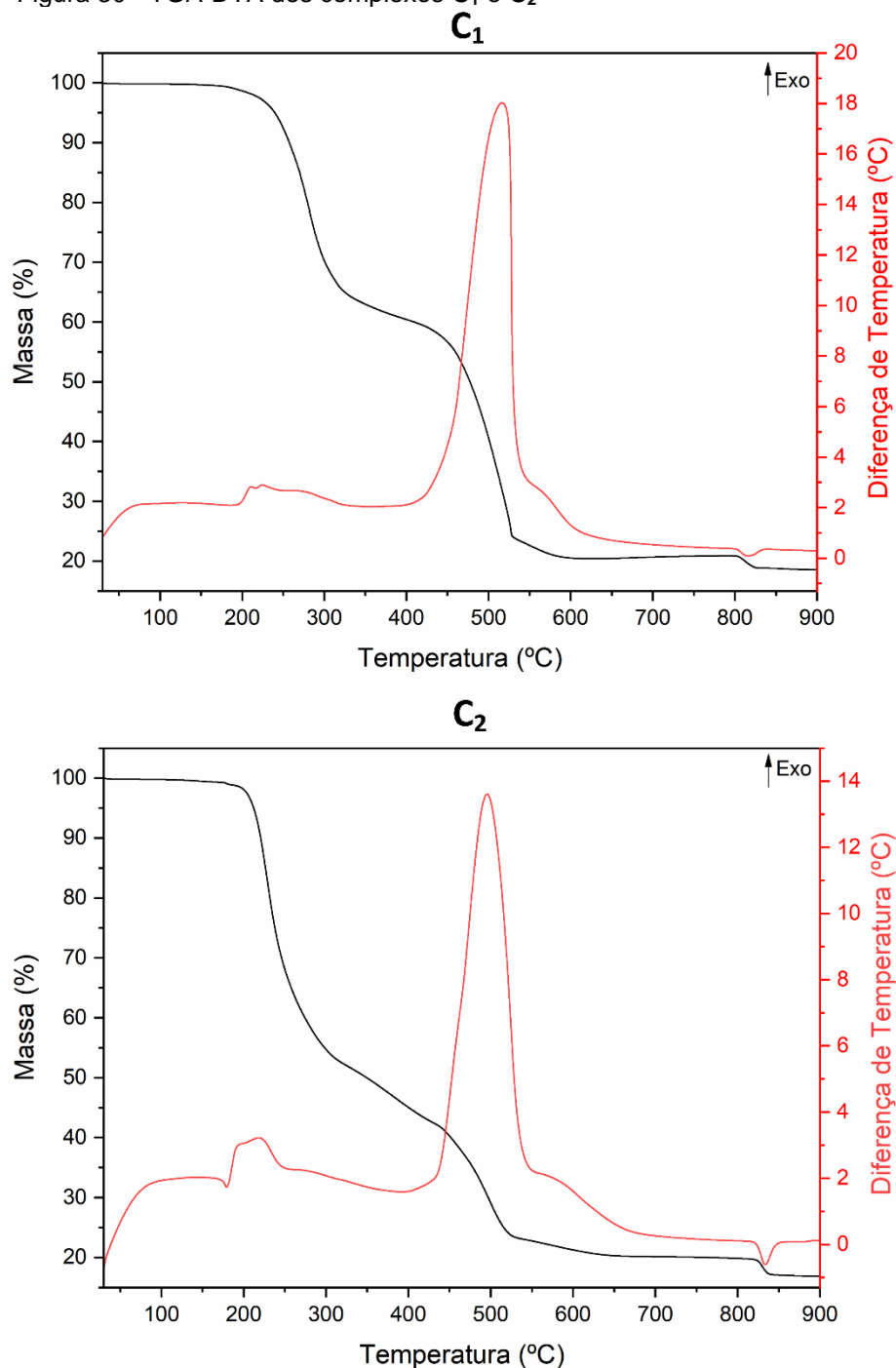
Fonte: do autor

Figura 29 - TGA-DTA dos ligantes sintetizados



Fonte: do autor

Analisando as curvas TGA-DTA dos complexos **C₁** e **C₂** na Figura 30, observa-se que elas apresentam um padrão de decomposição muito similar. Ambas as curvas TGA apresentam três etapas de decomposição, sendo estas acompanhadas por picos endotérmicos ou exotérmicos na curva DTA. Na curva TGA do complexo **C₁**, as duas primeiras etapas de decomposição acumulam uma perda de massa de 78,74%, que pode ser atribuída à eliminação dos ligantes orgânicos com a formação do PdO. A perda de massa teórica referente à essa eliminação seria de 79,07%. A massa resultante após essas duas etapas de decomposição (20,88%) também é compatível com a formação de PdO (20,93%). Já a última etapa de perda de massa pode ser atribuída à redução do PdO à paládio metálico. O pico endotérmico na DTA coincidente com esse evento corrobora essa proposição. A massa residual de Pd⁰ foi de 18,53% que é muito próxima ao teor de paládio da estrutura proposta para **C₁** (18,19%).

Figura 30 - TGA-DTA dos complexos **C₁** e **C₂**

Fonte: do autor

Já na curva TGA de **C₂**, a variação de massa acumulada nas duas primeiras etapas de decomposição, que também correspondem à eliminação dos ligantes e à formação de PdO, foi de 80,80% que é muito próximo ao valor calculado (80,91%). A massa resultante após essas duas etapas (19,81%) e a massa final (16,91%) também concordam com os valores teóricos (19,10% e 16,6%). A curva DTA de **C₂** apresenta um pequeno pico endotérmico (177 °C) antes da primeira etapa de decomposição,

característico de uma fusão incongruente (quando o composto, ao fundir, inicia o processo de decomposição). Os dados obtidos nas curvas TGA-DTA dos complexos **C₁** e **C₂** encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7 - Dados de Análise Térmica para os compostos **C₁** e **C₂**

Composto	Etapa	$\Delta T(^{\circ}C)$	$\Delta m(\%)$		DTA($^{\circ}C$)		Atribuição
			Obt.	Calc.	Endo	Exo	
C₁ 11,912 mg	1 e 2	154-760	-78,74	-79,07	209, 222, 514		
	3	760-834	-2,28	-2,73	814		- 0,5 O ₂
	Resíduo		18,53	18,19			Pd ⁰
C₂ 10,880 mg	1 e 2	174-807	-80,80	-80,91	177	195, 217, 414	
	3	807-850	-2,90	-2,50	832		- 0,5 O ₂
	Resíduo		16,91	16,60			Pd ⁰

Fonte: do autor

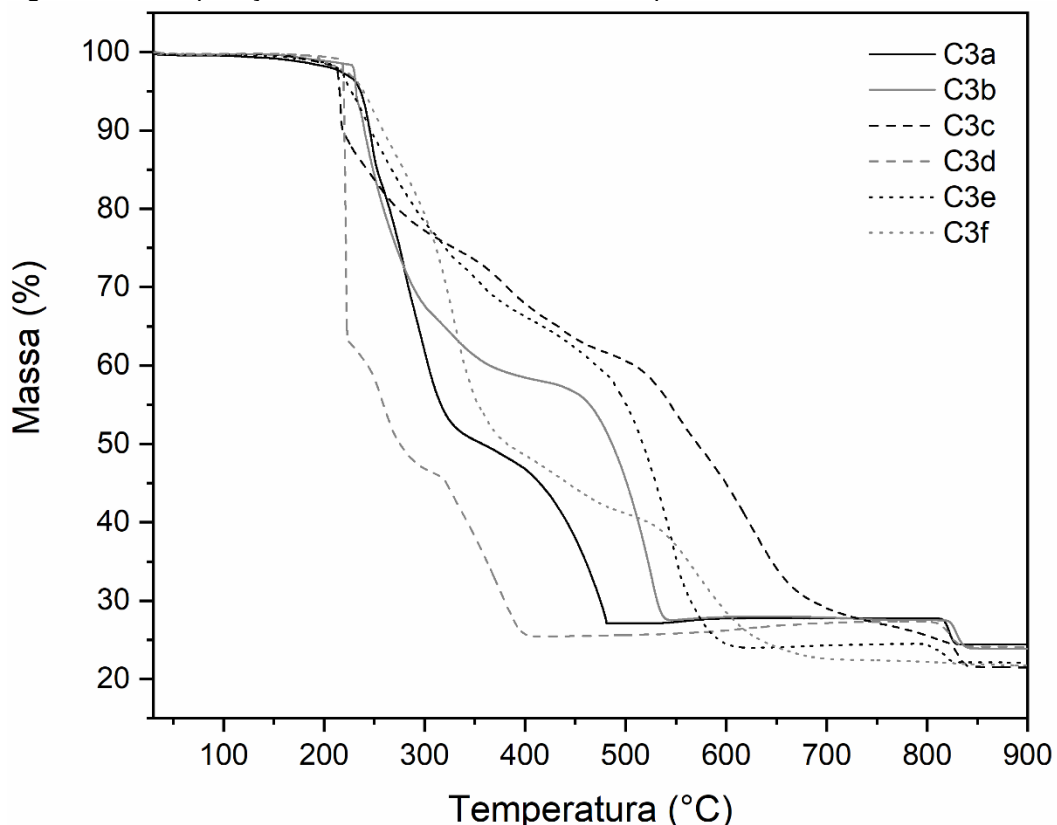
Na Figura 31 são apresentadas as curvas termogravimétricas de todos os complexos derivados de **L₃**. Nela, pode-se observar que, com exceção da curva TGA de **C_{3f}**, todos os demais apresentam um padrão de decomposição muito parecido, com sussecivas etapas de decomposição, formação de PdO e, por fim, uma etapa de redução do PdO formado à Pd⁰, assim como ocorre nos complexos **C₁** e **C₂**. Nas curvas TGA dos compostos **C_{3a}**, **C_{3d}** e **C_{3e}**, ocorre um perceptível ganho de massa, atribuído, também, à oxidação do paládio metálico a PdO.

Todas as curvas TGA da Figura 31 apresentam temperaturas de início de decomposição muito próximas. Entretanto existe uma diferença significativa na temperatura na qual essas curvas alcançam o fim das primeiras etapas de decomposição, sendo que no complexo **C_{3c}** isso só ocorre após a etapa de redução do PdO. A relativa facilidade de decomposição da azida é um dos fatores que pode explicar por que o complexo **C_{3d}** alcança o primeiro patamar de decomposição a uma temperatura menor (410 °C) enquanto que os demais chegam a esse patamar a temperaturas acima de 480 °C.

Outro fator que influencia nessas diferenças de temperatura é a força da interação entre o ânion haleto ou pseudohaleto com o Pd²⁺. Essa força de interação pode ser estimada pela acidez e basicidade de Pearson, de acordo com o Quadro 3. Como já citado anteriormente, o Pd²⁺ é um ácido macio. Como o cloreto é mais

macio que o acetato, é mais difícil decompor o composto **C_{3b}**, quando comparado ao **C_{3a}**. Essa mesma interpretação pode ser aplicada nas demais comparações entre as curvas TGA dos complexos derivados de **L₃**. Com isso, é possível estabelecer uma relação entre o complexo e a temperatura final das primeiras etapas de decomposição, sendo **C_{3d} < C_{3a} < C_{3b} < C₃ < C_{3f} < C_{3c}**.

Figura 31 - Comparação entre as curvas TGA dos complexos derivados de **L₃**



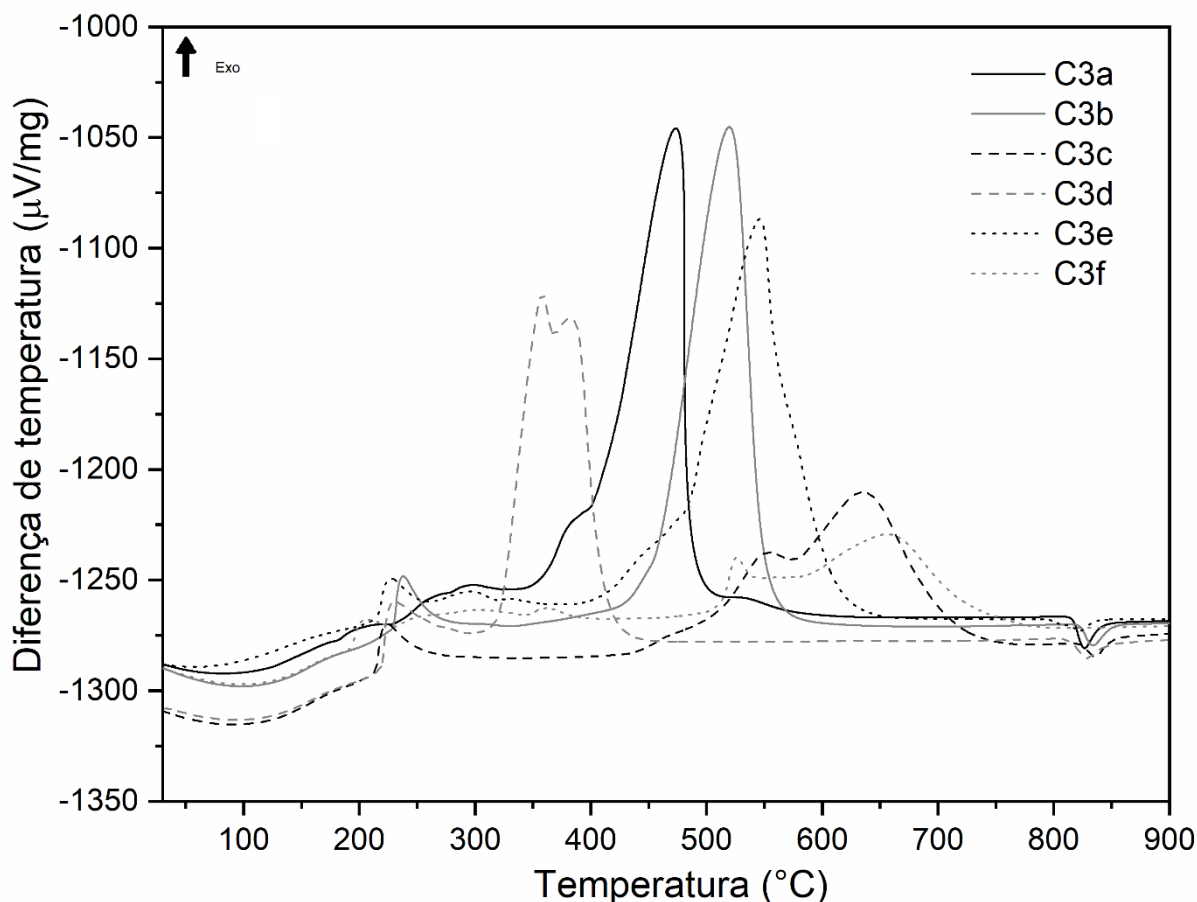
Fonte: do autor

A análise das curvas DTA dos mesmos complexos concordam com as propostas anteriores. Também é possível observar que o primeiro pico exotérmico relacionado à decomposição ocorre para todos entre 200 e 250 °C. O pico endotérmico da redução do PdO à Pd⁰ só não está presente na curva DTA do complexo **C_{3f}**, pois, como apresentado anteriormente, ele não apresenta essa etapa na curva TGA. A ordem das decomposições também é obedecida nas curvas DTA, sendo o complexo **C_{3d}** o primeiro a se decompor e o complexo **C_{3c}** o último.

Tabela 8 - Dados de Análise Térmica para os complexos derivados de L_3

Composto	Etapa	$\Delta T(^{\circ}C)$	$\Delta m(\%)$		DTA($^{\circ}C$)		Atribuição
			Obt.	Calc.	Endo	Exo	
C _{3a} 11,132 mg	1, 2 e 3	106-485	-72,13	-73,73		470	-2L ₃ , -2AcO ⁻ , +0,9O ₂
	4	485-801	+0,27	+0,35			+0,1O ₂
	5	801-840	-3,34	-3,48	824		-O ₂
	Resíduo		24,42	23,14			2Pd ⁰
C _{3b} 10,600 mg	1 e 2	147-549	-72,14	-71,94		234, 515	-2L ₃ , -2Cl ⁻ , +O ₂
	3	549-852	-3,64	-3,67	829		-O ₂
	Resíduo		23,90	24,39			2Pd ⁰
C _{3c} 10,285 mg	1, 2, 3 e 4	137-816	-74,91	-74,53		222, 550, 631	- 2L ₃ , - 2Br ⁻ , +O ₂
	2	816-846	-3,26	-3,33	830		-O ₂
	Resíduo		21,57	22,14			2Pd ⁰
C _{3d} 9,813 mg	1, 2 e 3	156-407	-74,25	-74,16		228, 358, 379	- 2L ₃ , - 2N ₃ ⁻ , +0,5O ₂
	2	407-799	+1,83	+1,81			+0,5O ₂
	3	799-850	-3,17	-3,61	825		-O ₂
	Resíduo		24,15	24,03			2Pd ⁰
C _{3e} 9,986 mg	1 e 2	142-619	-75,48	-74,02		223, 543	- 2L ₃ , - 2SCN ⁻ , +0,8O ₂
	2	619-795	+0,48	+0,70			+0,2O ₂
	3	795-835	-2,34	-3,49	820		-O ₂
	Resíduo		22,16	23,19			2Pd ⁰
C _{3f} 10,042 mg	1 e 2	137-809	-77,54	-76,50		204, 563	-L ₃ , -AcO ⁻ , -1/3 PPh ₃ , -6/9 C ₆ H ₅ , + 4/3 O ₂
	Resíduo		22,12	23,50			1/3 Pd ₃ (PO ₄) ₂

Fonte: do autor

Figura 32 - Comparação entre as curvas DTA dos complexos derivados de L_3 

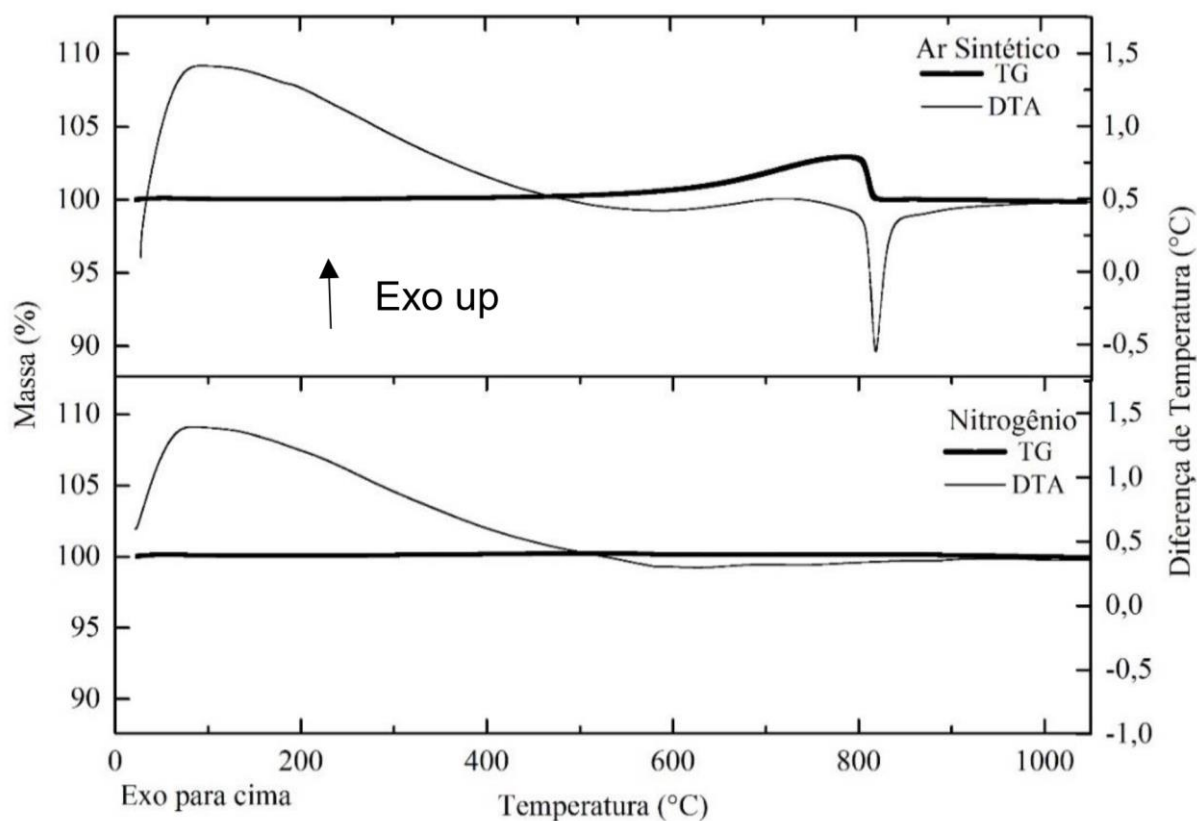
Fonte: do autor

O comportamento térmico apresentado pelos complexos sintetizados, com exceção do **C3f**, é característico de complexos de paládio, onde esse metal oxida entre 400 e 800°C e reduz por volta de 810°C, como já apresentado em diversos trabalhos (BOZZA et al., 2014; DE ALMEIDA et al., 2005a). O nosso grupo de pesquisa já detalhou esse comportamento em um trabalho anterior, como pode ser observado na Figura 33, que representa as curvas TGA-DTA do paládio metálico em atmosfera oxidante (ar sintético) e inerte (nitrogênio) (XAVIER et al., 2018).

O único complexo sintetizado que não apresentou esse comportamento foi o **C3f**, que possui a trifenilfosfina como um dos ligantes, o que já foi relatado também em outros trabalhos (RICCI, 2018). A presença da fosfina modifica o mecanismo de decomposição térmica, fazendo com que, além de paládio metálico, ocorra também a formação de fosfatos, a partir da oxidação das fosfinas, o que é comum para fosfino-complexos de paládio. (MOEDRITZER; MILLER, 1969). Essa característica justifica a grande divergência entre o resultado obtido e esperado do resíduo da termodecomposição de **C3f**. Para verificar essa informação, foi feito o espectro de

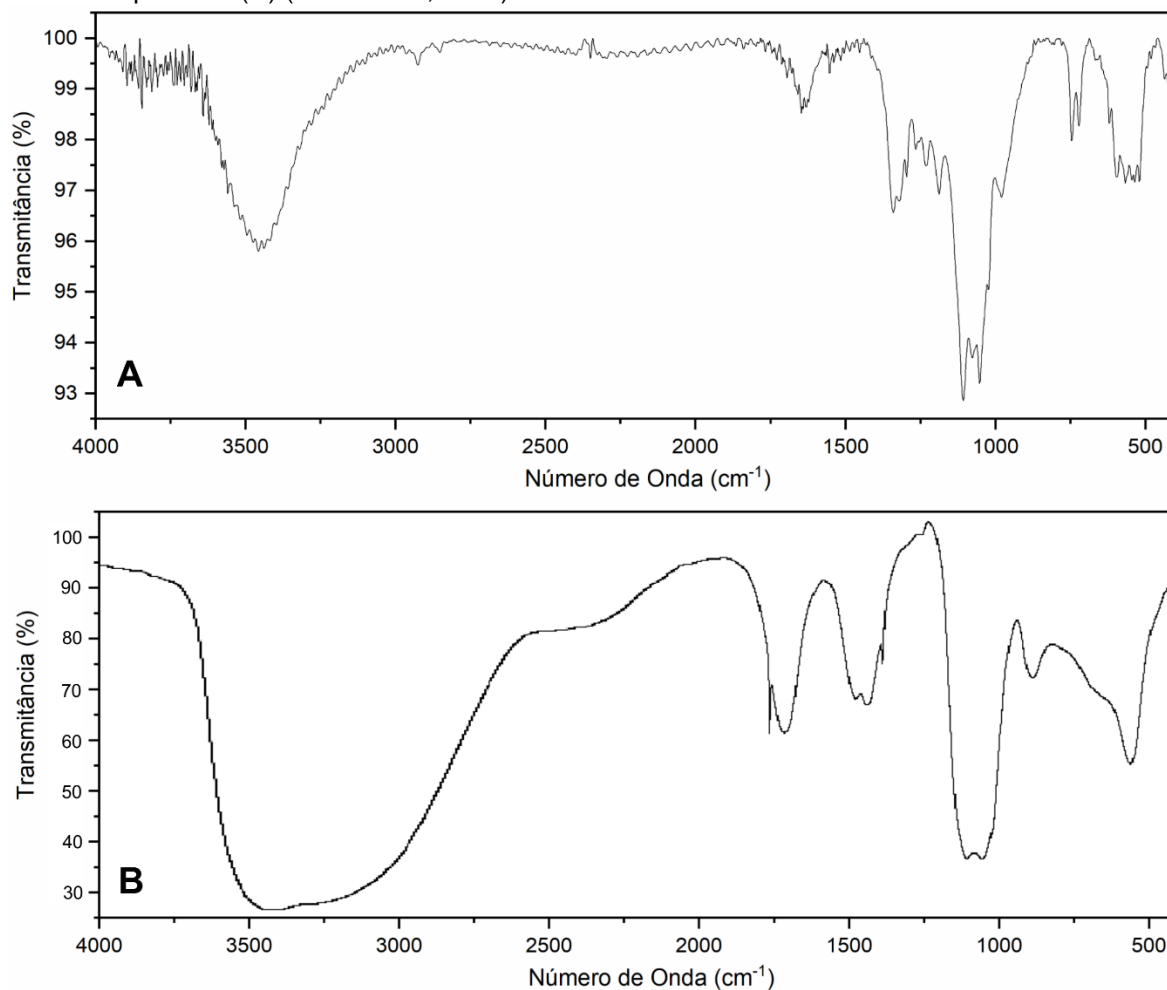
infravermelho do resíduo da termodecomposição do composto **C3f** (Figura 34). O resultado encontrado é muito semelhante aos espectros de fosfatos encontrados na Literatura, o que evidencia, portanto, a possível formação de fosfato nesse resíduo (BET; GOISSIS; PLEPIS, 1997; FERNANDES et al., 2011).

Figura 33 - Curvas TGA-DTA do Pd⁰ em ar sintético e nitrogênio



Fonte: adaptado de XAVIER et al., 2018

Figura 34 - Espectro de infravermelho do resíduo de termodecomposição do composto **C₃f** (A) e do fosfato de potássio (B) (SDBSWEB, 2019)



Fonte: do autor

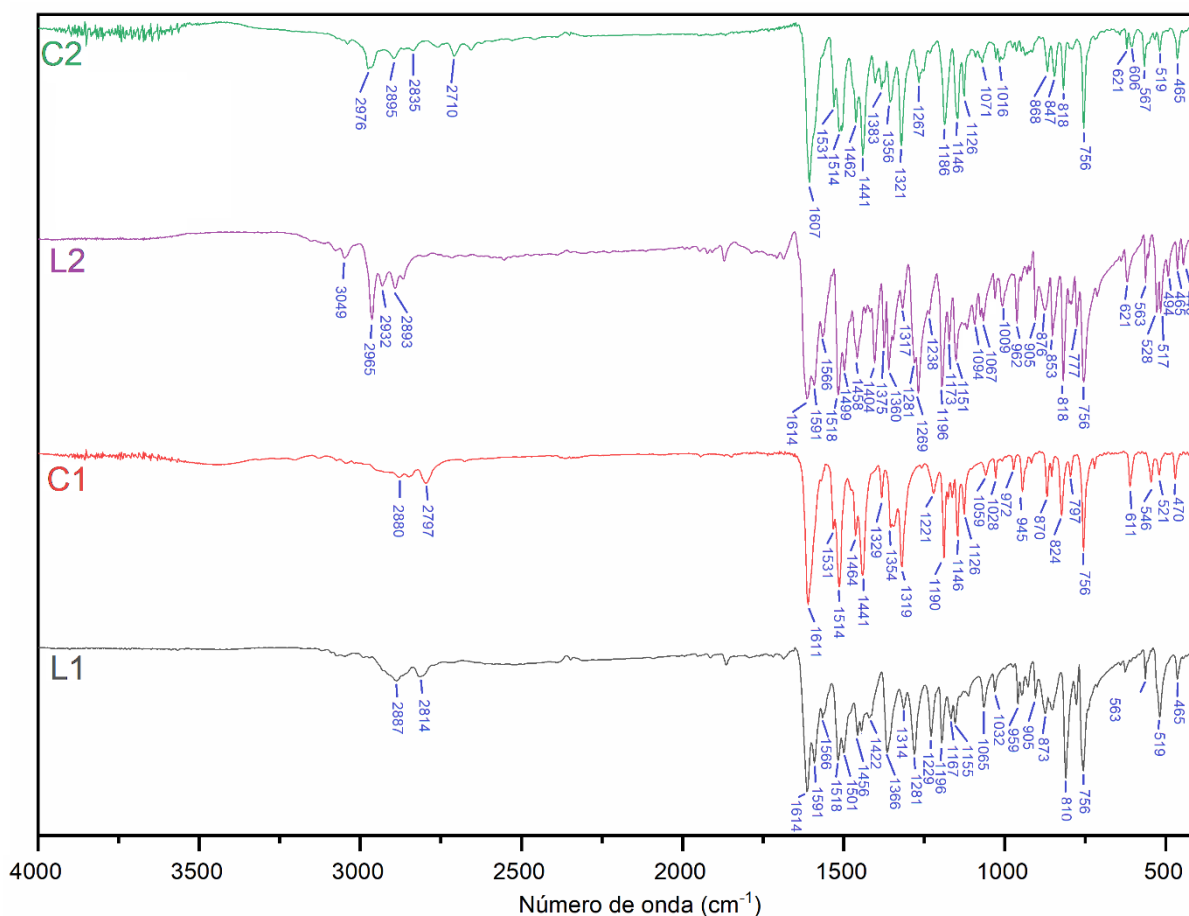
4.3 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos ligantes **L₁** e **L₂**, e de seus respectivos complexos de paládio (**C₁** e **C₂**) estão representados na Figura 35. Os espectros de IV das bases Schiff **L₁** e **L₂** mostram bandas relacionadas ao estiramento das ligações C-H aromáticas e alifáticas entre 3050 e 2800 cm⁻¹. Em 1614 cm⁻¹, tanto no espectro de **L₁** quanto no de **L₂** aparece uma banda que pode ser atribuída ao estiramento da ligação C=N da imina. Nessa mesma região, também podem ser destacadas as bandas atribuídas ao estiramento da ligação C=C dos anéis aromáticos. Entre 1615 e 1510 cm⁻¹, onde estão localizadas as bandas referentes às ligações duplas, nota-se uma alteração significativa causada pela coordenação com

o paládio, principalmente da banda referente à ligação C=N da imina, que se desloca para 1611 cm^{-1} em **C₁** e para 1607 cm^{-1} em **C₂**. Essa alteração é uma das evidências de que a coordenação ocorreu pelo nitrogênio da imina, sendo esse comportamento já relatado em outras bases de Schiff de paládio na literatura (ANDERSON, 2010; UH et al., 2004). Outra evidência de que houve a coordenação, só que dessa vez pelo oxigênio dos ligantes, é o deslocamento das bandas referentes ao estiramento C-O, que nos ligantes **L₁** e **L₂** foram observadas em 1196 cm^{-1} , enquanto que, após a coordenação, essas se deslocam para 1190 cm^{-1} em **C₁** e 1186 cm^{-1} em **C₂**.

As mudanças observadas na comparação dos espectros dos ligantes livres e os dos complexos sugerem a formação de compostos N,O-quelatos, conforme descrito anteriormente para outros complexos de paládio com bases Schiff (RAJEGOWDA et al., 2018). As principais atribuições das bandas dos espectros IV dos ligantes **L₁** e **L₂** e dos complexos **C₁** e **C₂** encontram-se na Tabela 9.

Figura 35 - Espectros de infravermelho dos ligantes **L₁** e **L₂** e de seus respectivos complexos



Fonte: do autor

Tabela 9 - Atribuição das principais bandas dos ligantes **L₁** e **L₂** e dos complexos **C₁** e **C₂**

Atribuições	Número de onda (cm ⁻¹)			
	L ₁	C ₁	L ₂	C ₂
νC-H	2887 <i>f</i> ; 2814 <i>f</i>	2880 <i>f</i> ; 2797 <i>f</i>	2965 <i>m</i> ; 2893 <i>f</i>	2976 <i>f</i> ; 2895 <i>f</i>
νC=N	1614 <i>F</i>	1611 <i>F</i>	1614 <i>F</i>	1607 <i>F</i>
νC=C _{anel}	1591 <i>F</i> ; 1518 <i>m</i>	1514 <i>F</i>	1591 <i>F</i> ; 1517 <i>F</i>	1514 <i>F</i>
γOH	1366 <i>F</i>	-	1360 <i>F</i>	-
νC-N	1280 <i>F</i>	1319 <i>F</i>	1296 <i>F</i>	1321 <i>F</i>
νC-O	1196 <i>F</i>	1190 <i>F</i>	1196 <i>F</i>	1186 <i>F</i>
γ _{anel-p}	810 <i>F</i>	824 <i>m</i>	818 <i>F</i>	818 <i>m</i>
γ _{anel-o}	756 <i>F</i>	756 <i>F</i>	756 <i>F</i>	756 <i>F</i>

Fonte: do autor

Legenda: ν = estiramento, γ = deformação fora do plano

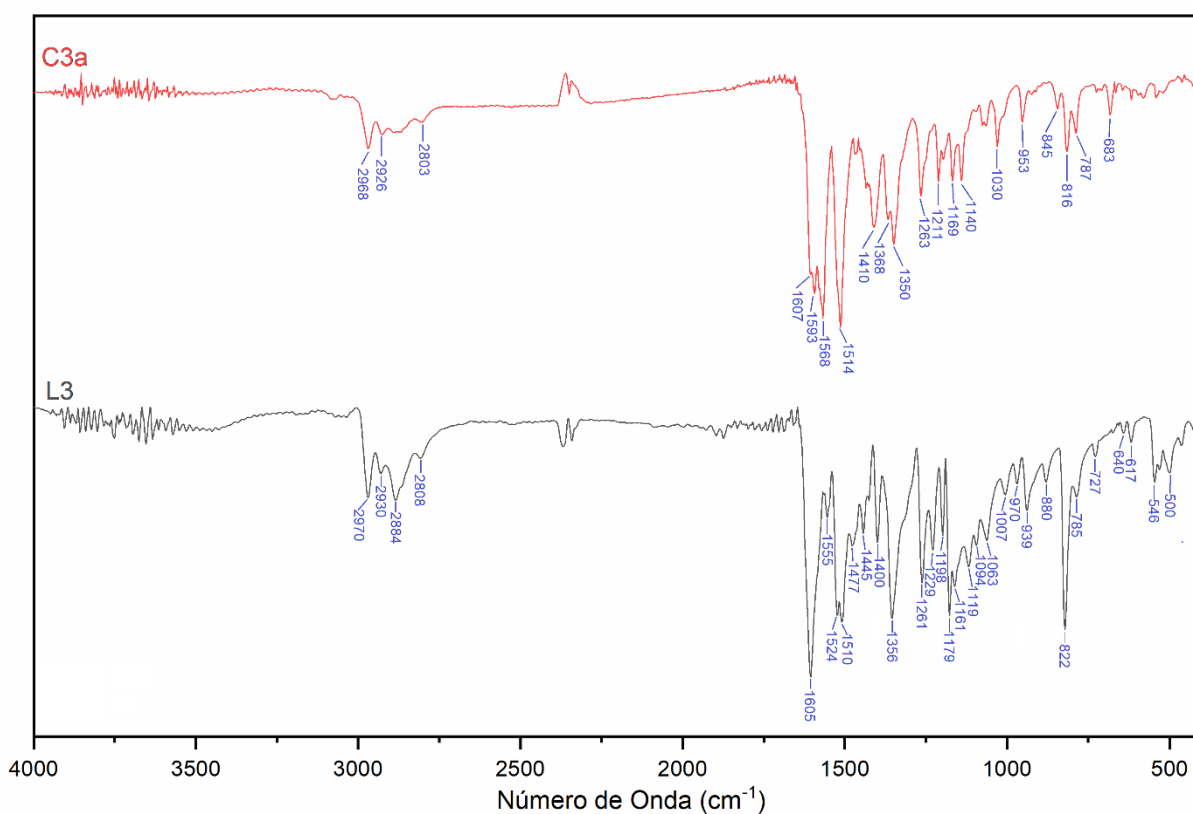
Intensidades: *F* = forte, *m* = média; *f* = fraca;

A Figura 36 apresenta a comparação entre o espectro de infravermelho do ligante **L₃** e do complexo **C_{3a}**. No espectro do ligante **L₃** também é possível observar bandas referentes ao estiramento C-H entre 2980 e 2800cm⁻¹. Pode-se atribuir a banda presente em 1605 cm⁻¹ tanto ao estiramento da ligação C=N quanto ao estiramento das ligações C=C do anel aromático, visto que é possível notar que essa banda possui um ombro, que indica a sobreposição de bandas muito próximas. Outras bandas importantes são a em 1356 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação C-N e em 822 cm⁻¹, que pode ser atribuída à deformação fora do plano do C-H do anel aromático *p*-substituído (PAVIA; LAMPMAN; KRIZ, 2009).

Quando comparamos os espectros do **L₃** e do **C_{3a}**, observa-se que, após a coordenação, a região onde se encontravam as bandas sobrepostas próximas a 1600 cm⁻¹ se desdobra, formando bandas separadas e, agora, visíveis. Isso ocorre, pois a coordenação modifica o ambiente químico da ligação imínica, acarretando um deslocamento da banda e, conseqüentemente, no desdobramento. Essa mudança, além de ser considerada uma evidência da coordenação com o nitrogênio da imina, pode também ser um indicativo de que o acetato se mantém ligado ao paládio na estrutura do novo complexo, visto que a banda do estiramento C=O de acetato também é coincidente na mesma região (ILAVARASI; RAO; UDUPA, 1999). Outras alterações significativas, que indicam que ocorreu uma ligação entre o paládio e o anel

aromático, são as bandas referentes à deformação angular fora do plano das ligações C-H dos anéis aromáticos. A diminuição significativa da intensidade da banda em 822 cm^{-1} , que no complexo **C3a** se desloca para 816 cm^{-1} , juntamente com o aparecimento de uma banda em 953 cm^{-1} , indica que um dos anéis aromáticos deixou de ser *p*-substituído e passou a ser trissubstituído, nas posições 1,2,4, o que indica a formação da ligação Pd-C, indicando a formação de um anel ciclometalado (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005). A comparação entre os espectros do ligante e do complexo pode ser observada na Figura 36, e as atribuições das principais bandas estão resumidas na Tabela 10

Figura 36 - Comparação entre os espectros de infravermelho dos compostos **L3** e **C3a**



Fonte: do autor

Tabela 10 - Atribuição das principais bandas do ligante L_3 e dos complexos derivados

Atribuições	Número de onda (cm^{-1})						
	L_3	C_{3a}	C_{3b}	C_{3c}	C_{3d}	C_{3e}	C_{3f}
$\nu\text{C-H}$	2970 <i>f</i>	2968 <i>f</i>	2967 <i>f</i>	2967 <i>f</i>	2967 <i>f</i>	2965 <i>f</i>	2968 <i>f</i>
$\nu_{\text{(pseudohaleta)}}$	-	-	-	-	2070 <i>F</i>	2147 <i>F</i>	-
$\nu\text{C=N}$	1605 <i>F</i>	1607 <i>F</i>	1607 <i>F</i>	1607 <i>F</i>	1607 <i>F</i>	1607 <i>F</i>	1607 <i>F</i>
$\nu\text{C=O}_{\text{(acetato)}}$	-	1593 <i>F</i>	-	-	-	-	-
ν_{anel}	1568 <i>m</i>	1582 <i>F</i>	1582 <i>F</i>	1582 <i>F</i>	1586 <i>F</i>	1584 <i>F</i>	1570 <i>F</i>
$\nu\text{C-N}$	1261 <i>F</i>	1265 <i>F</i>	1265 <i>F</i>	1265 <i>m</i>	1265 <i>m</i>	1263 <i>m</i>	1265 <i>m</i>
	1365 <i>F</i>	1350 <i>F</i>	1348 <i>F</i>	1348 <i>F</i>	1350 <i>F</i>	1348 <i>F</i>	1350 <i>m</i>
$\gamma_{\text{anel-p}}$	822 <i>F</i>	816 <i>m</i>	816 <i>m</i>	817 <i>m</i>	816 <i>m</i>	818 <i>m</i>	818 <i>f</i>
$\gamma_{\text{anel-1,2,4}}$	-	953 <i>m</i>	951 <i>m</i>	951 <i>m</i>	953 <i>m</i>	953 <i>m</i>	950 <i>m</i>

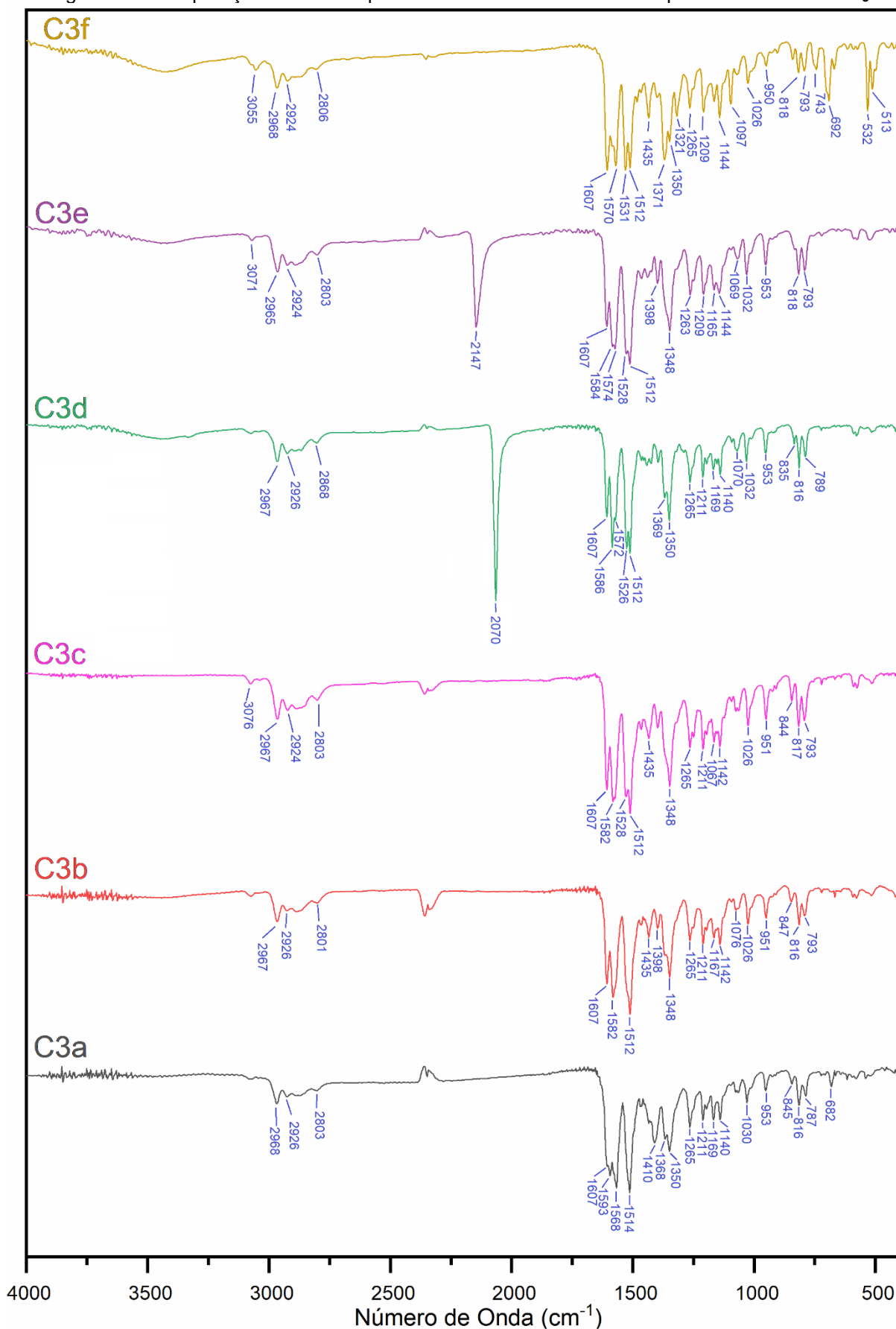
Fonte: do autor

Legenda: ν = estiramento, γ = deformação fora do plano

Intensidades: *F* = forte, *m* = média; *f* = fraca;

Como relatado no procedimento experimental, cinco complexos foram sintetizados a partir do complexo C_{3a} . A Figura 37 apresenta a comparação entre os espectros de infravermelho desses seis complexos. Na comparação entre os espectros dos compostos C_{3a} e C_{3b} , é possível notar que a única alteração significativa ocorre na região dos estiramentos das ligações duplas (entre 1610 e 1550 cm^{-1}). Essa mudança pode ser atribuída à substituição do acetato pelo cloreto, pois com a saída do acetato, a banda do estiramento da ligação C=O também desaparece.

Os complexos C_{3b} e C_{3c} apresentam espectros de IV praticamente idênticos, o que era esperado, visto que a substituição do cloreto por brometo não causa uma alteração estrutural significativa. A comparação dos espectros de infravermelho desses dois complexos com os dos compostos C_{3d} e C_{3e} , mostra que eles apresentam grande semelhança. Entretanto, a substituição do acetato pelos pseudohaletos azida e tiocianato é evidenciada pelo aparecimento de bandas intensas em aproximadamente 2100 cm^{-1} nos espectros desses dois complexos. No espectro de C_{3d} , essa banda aparece em 2070 cm^{-1} , sendo esse valor condizente com o da azida coordenada de modo *end-on* (NAKAMOTO, 2009). Já no espectro do complexo C_{3f} , a banda em 2147 cm^{-1} indica que o tiocianato se coordenou de modo *end-to-end* (KABESOVA; GAZO, 1980).

Figura 37 - Comparação entre os espectros de infravermelho dos complexos derivados de L_3 

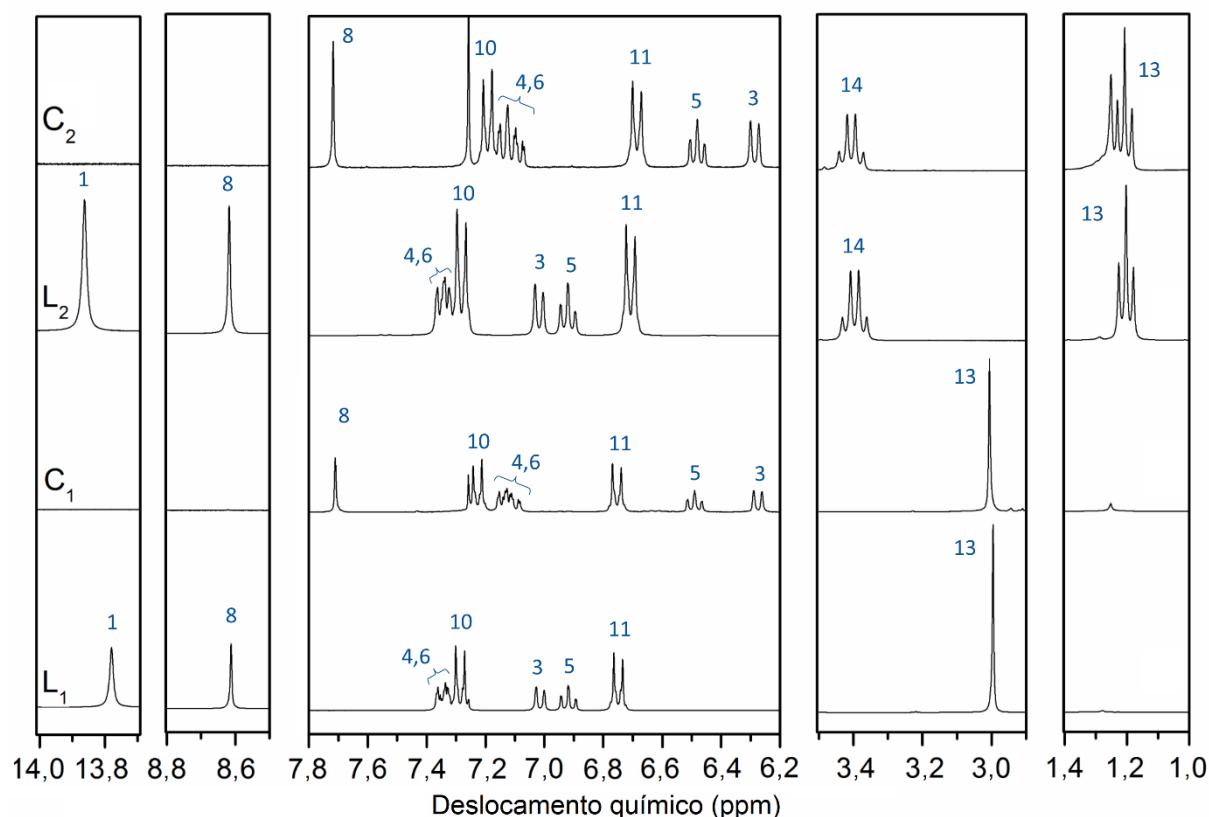
Fonte: do autor

No espectro do complexo **C_{3f}**, aparecem todas as bandas referentes à trifenilfosfina, além das bandas já presentes no complexo **C_{3a}**, o que evidencia que a fosfina se ligou ao paládio sem deslocar o ligante imínico (CLARK; FLINT; HEMPLEMAN, 1987). As principais atribuições dos espectros de infravermelho dos complexos derivados de **L₃** também estão na Tabela 10.

4.4 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Os espectros de RMN de ¹H dos ligantes **L₁** e **L₂**, e dos complexos **C₁** e **C₂** são apresentados na Figura 38, sendo que os deslocamentos químicos e suas respectivas atribuições estão organizados na Tabela 11. Nessa mesma tabela também é apresentada uma estrutura na qual os átomos estão numerados, sendo esses números relacionados com os utilizados nas atribuições, tanto dos espectros quando da tabela. Todos os deslocamentos químicos são dados em δ(ppm).

Figura 38 - RMN de ¹H detalhados dos ligantes **L₁** e **L₂** e de seus respectivos complexos

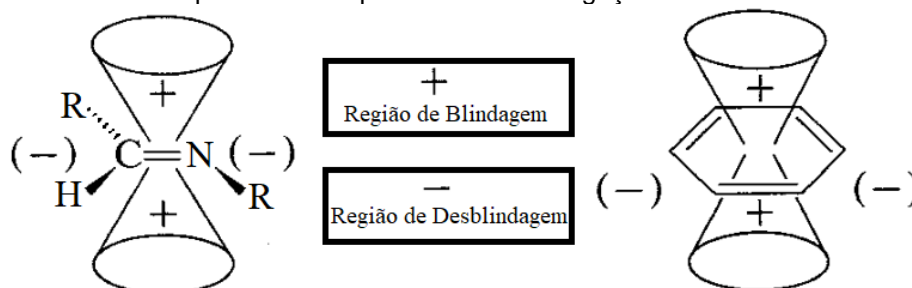


Fonte: do autor

No RMN de ^1H dos ligantes L_1 e L_2 , foram observados sinais em aproximadamente 13,8 e 8,6, sendo esses atribuídos ao grupo hidroxila e ao hidrogênio da imina, respectivamente (KARGAR et al., 2019). Os sinais entre 7,40 e 6,60 foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos presentes na estrutura desses ligantes. Já os sinais dos hidrogênios referentes aos grupos alquilas (metil para L_1 e etil para L_2) ligados ao nitrogênio ocorrem em 3,00 em L_1 e em 3,40 e 1,20 em L_2 .

Após a coordenação com Pd (II), foi observado que o sinal referente ao hidrogênio da imina se deslocou para valores de deslocamento químico menores (7,71 em C_1 e 7,72 em C_2). Essa diminuição pode ser justificada pela coordenação do paládio ao nitrogênio da imina, pois essa nova ligação causa um deslocamento da densidade eletrônica da ligação π para o paládio, o que acarreta na diminuição do efeito anisotrópico, como ilustra a Figura 39 (SOBARZO-SÁNCHEZ; DE LA FUENTE; CASTEDO, 2005). Esse efeito é responsável por desblindar o hidrogênio da imina e, conseqüentemente, fazer com que o deslocamento químico dos sinais referentes a esse hidrogênio seja mais alto que o de hidrogênios ligados a nitrogênios que só façam ligações simples (PAVIA; LAMPMAN; KRIZ, 2009). A diminuição do efeito anisotrópico causada pela coordenação com o paládio ocasiona uma menor desblindagem do hidrogênio imínico, ocasionando o deslocamento observado.

Figura 39 - Efeito anisotrópico causado pelos elétrons da ligação C=N e do anel aromático

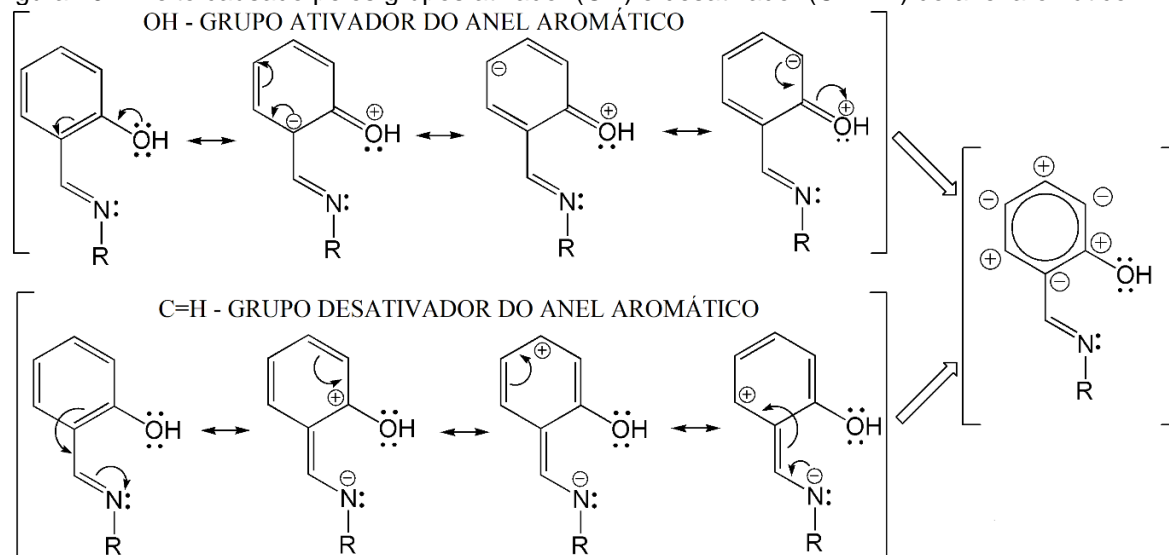


Fonte: do autor

A região dos sinais referentes aos anéis aromáticos também sofreu mudanças causadas pela coordenação. Merecem destaque os hidrogênios H3 e H5, que se originaram do anel aromático do salicilaldeído, pois estes sofreram o maior deslocamento. Para explicar esse comportamento, se fazem necessários os conceitos de grupos ativadores e desativadores do anel aromático. Os grupos ativadores são grupos ligados ao anel aromático que fornecem densidade eletrônica a esse anel, ocasionando um aumento da densidade eletrônica, principalmente nas posições *orto*

e *para* em relação a esse grupo. Geralmente, esses grupos são caracterizados pela presença de um elemento mais eletronegativo que o carbono ligado diretamente ao anel aromático (-OH, -NH₂, -OR). Já os grupos desativadores retiram densidade eletrônica do anel aromático, também das posições *orto* e *para* em relação a ele, o que acarreta, nesse caso, em uma maior densidade na posição *meta*. Esses grupos são caracterizados pela presença de um elemento menos eletronegativo e de um elemento mais eletronegativo, onde a ligação com o anel aromático se dá pelo elemento menos eletronegativo desse grupo (-C=O, -C=N, -NO₂, -COOH) (SOLOMONS; FRYHLE, 2012). A Figura 40 ilustra o mecanismo de ação dos grupos ativadores e desativadores nos ligantes **L₁** e **L₂**. Comparando as densidades encontradas nessa figura com as atribuições da Tabela 11, nota-se que os hidrogênios H3 e H5 são os que possuem a maior densidade eletrônica e que, conseqüentemente, são mais propensos à variação causada pela coordenação, que diminui a densidade eletrônica do anel aromático, reduzindo o efeito anisotrópico que blindava esses hidrogênios e, portanto, aumentando a desblindagem desses, principalmente dos que tinham a maior densidade eletrônica no ligante livre (SOBARZO-SÁNCHEZ; DE LA FUENTE; CASTEDO, 2005).

Figura 40 - Efeito causado pelos grupos ativador (OH) e desativador (C=N-R) do anel aromático

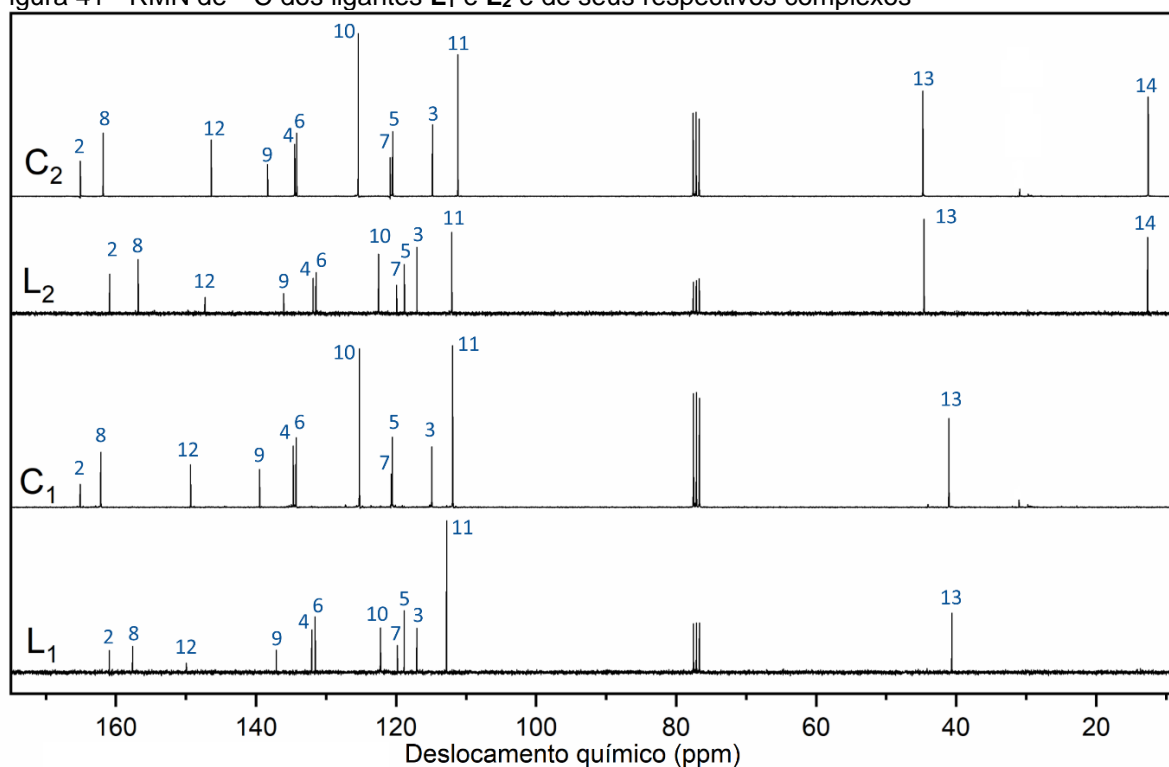


Fonte: do autor

Outra observação importante é que o sinal referente ao próton da hidroxila, que aparece nos ligantes **L₁** e **L₂**, deixa de existir nos complexos **C₁** e **C₂**, corroborando a proposta de que a coordenação ocorreu também pelo átomo de oxigênio, o que ocasiona a formação de compostos N-O quelatos.

A Figura 41 apresenta os RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos ligantes **L₁** e **L₂**, e dos complexos **C₁** e **C₂**, sendo que os valores de deslocamento químico e as principais atribuições também estão organizadas na Tabela 11. A principal alteração nesses espectros causada pela coordenação do paládio aos ligantes é o deslocamento dos sinais referentes ao carbono da imina (C8) e ao carbono aromático ligado ao oxigênio (C2). No ligante **L₁**, esses dois sinais estão localizados em 157,63 e 160,95, respectivamente, e se deslocam para 162,16 e 165,16 no espectro de **C₁**. Já para o ligante **L₂**, o carbono C8 origina um sinal em 156,84, enquanto o carbono C2 ocasiona um sinal em 160,92. Esses sinais também se deslocam no espectro de **C₂**, para 161,84 e 165,15, respectivamente. Esse comportamento também é observado em outros compostos semelhantes da literatura (RAJEGOWDA et al., 2018) e era esperado, visto que a estrutura proposta indica a coordenação do ligante pelo oxigênio e pelo nitrogênio. Isso desloca a densidade eletrônica desses dois átomos para a formação da ligação coordenada, acarretando uma diminuição na blindagem destes. Os sinais dos carbonos aromáticos (entre 150 e 110) sofrem pequenos deslocamentos após a coordenação, enquanto os dos carbonos dos grupos alquila (C13 e C14) praticamente não se deslocam.

Figura 41 - RMN de ^{13}C dos ligantes **L₁** e **L₂** e de seus respectivos complexos



Fonte: do autor

Tabela 11 - Atribuição dos sinais dos RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **L**₁, **L**₂, **C**₁ e **C**₂

Atribuição	^1H -RMN							
	L ₁		C ₁		L ₂		C ₂	
	δ/ppm	J/Hz	δ/ppm	J/Hz	δ/ppm	J/Hz	δ/ppm	J/Hz
1	13,78 (1H)	s	-	-	13,86 (1H)	s	-	-
8	8,61 (1H)	s	7,71 (2H)	s	8,62 (1H)	s	7,72 (2H)	s
4, 6	7,32-7,38 (2H)	m	7,07-7,16 (4H)	m	7,31-7,40 (2H)	m	7,06-7,16 (4H)	m
10	7,29 (2H)	d - 9,13	7,22 (4H)	d - 8,40	7,28 (2H)	d - 8,98	7,19 (4H)	d - 8,40
3	7,01 (1H)	d - 8,10	6,27 (2H)	d - 8,84	7,02 (1H)	d - 8,10	6,29 (2H)	d - 8,82
5	6,92 (1H)	t - 7,95	6,48 (2H)	t - 7,29	6,92 (1H)	t - 7,44	6,48 (2H)	t - 7,29
11	6,75 (2H)	d - 8,98	6,75 (4H)	d - 8,84	6,71 (2H)	d - 8,98	6,69 (4H)	d - 8,98
13	3,00 (6H)	s	3,00 (12 H)	s	3,40 (4H)	q - 6,97	3,41 (8H)	q - 6,97
14	-	-	-	-	1,20 (6H)	t - 7,00	1,21 (12H)	t - 7,00

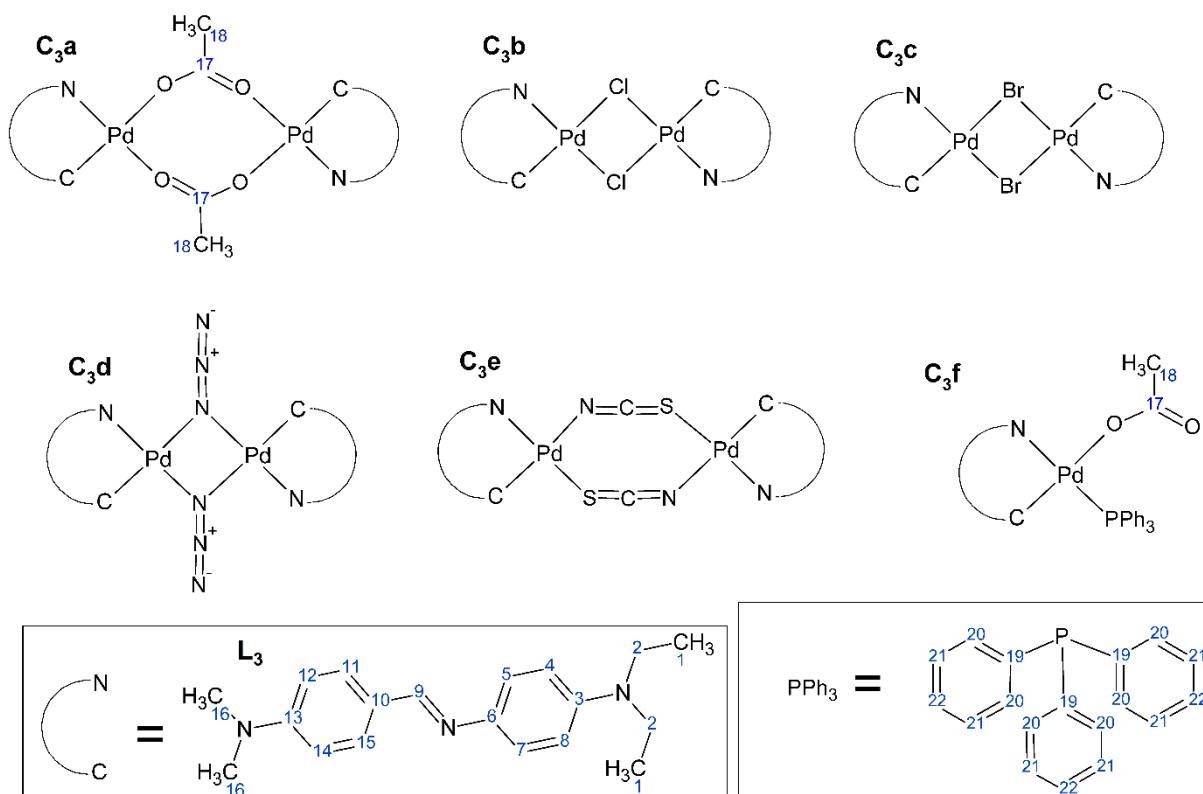
Atribuição	^{13}C -RMN			
	L ₁ (δ/ppm)	C ₁ (δ/ppm)	L ₂ (δ/ppm)	C ₂ (δ/ppm)
2	160,95	165,16	160,92	165,15
8	157,63	162,16	156,84	161,84
12	149,94	149,36	147,30	146,39
9	137,10	139,52	136,05	138,37
4	132,04	134,65	131,86	134,49
6	131,56	134,24	131,44	134,20
10	122,23	125,22	122,50	125,43
7	119,81	120,70	119,91	120,87
5	118,85	120,52	118,82	120,52
3	117,05	114,86	117,02	114,82
11	112,78	111,92	112,05	111,32
13	40,63	41,02	44,61	44,84
14	-	-	12,68	12,59

Fonte: do autor

Para as atribuições dos sinais dos espectros de RMN do ligante **L**₃ e de seus complexos derivados, foram utilizadas as numerações indicadas na Figura 42. O espectro de RMN de ^1H do ligante **L**₃, que está apresentado na Figura 43, mostra um

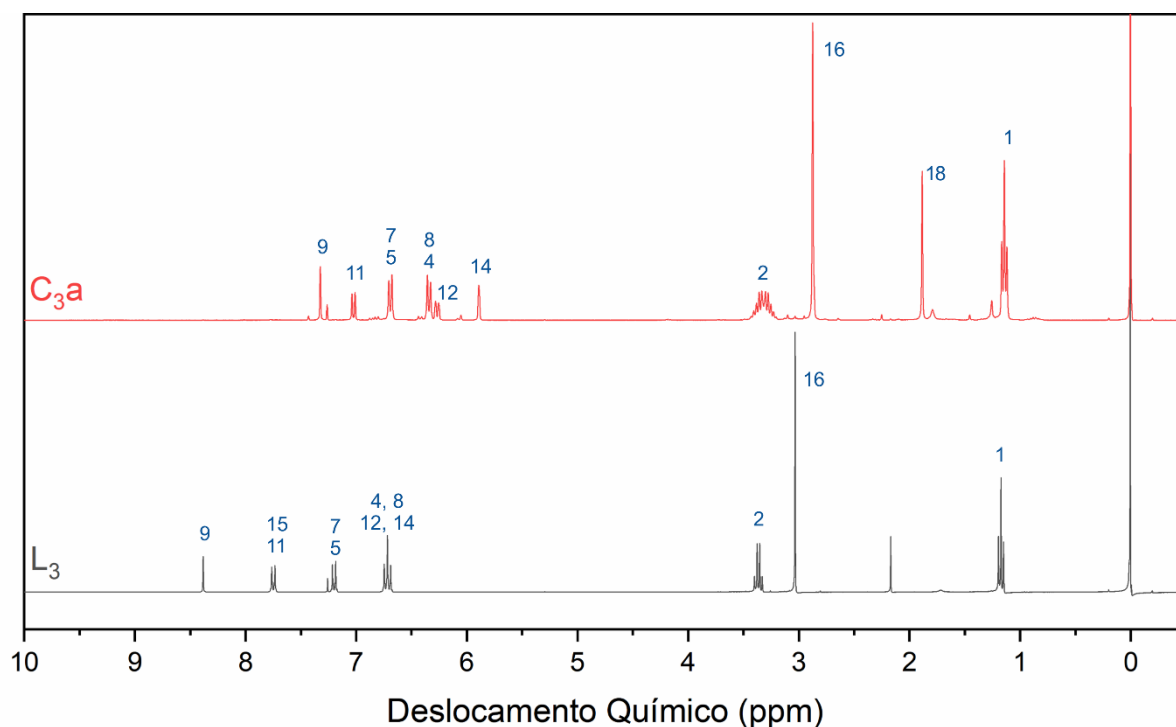
sinal em 8,38 ppm, que se refere ao hidrogênio da imina (H9). Na região referente aos sinais dos hidrogênios aromáticos, observa-se três sinais, sendo dois dupletos, em 7,75 ppm (referente aos hidrogênios H11 e H15) e em 7,20 ppm (referente aos hidrogênios H5 e H7) e um triplete em 6,72 ppm (referente aos hidrogênios H4, H8, H12 e H14). Já os sinais referentes aos grupos alquila ligados aos nitrogênios aparecem em 3,37 (H2), 3,03 (H16) e 1,17 ppm (H1).

Figura 42 - Estruturas e numerações utilizadas nas atribuições dos sinais dos RMN de ^{13}C e ^1H de L_3 e de seus complexos



Fonte: do autor

Figura 43 - Comparação entre os RMN de ^1H dos compostos L_3 e C_3a



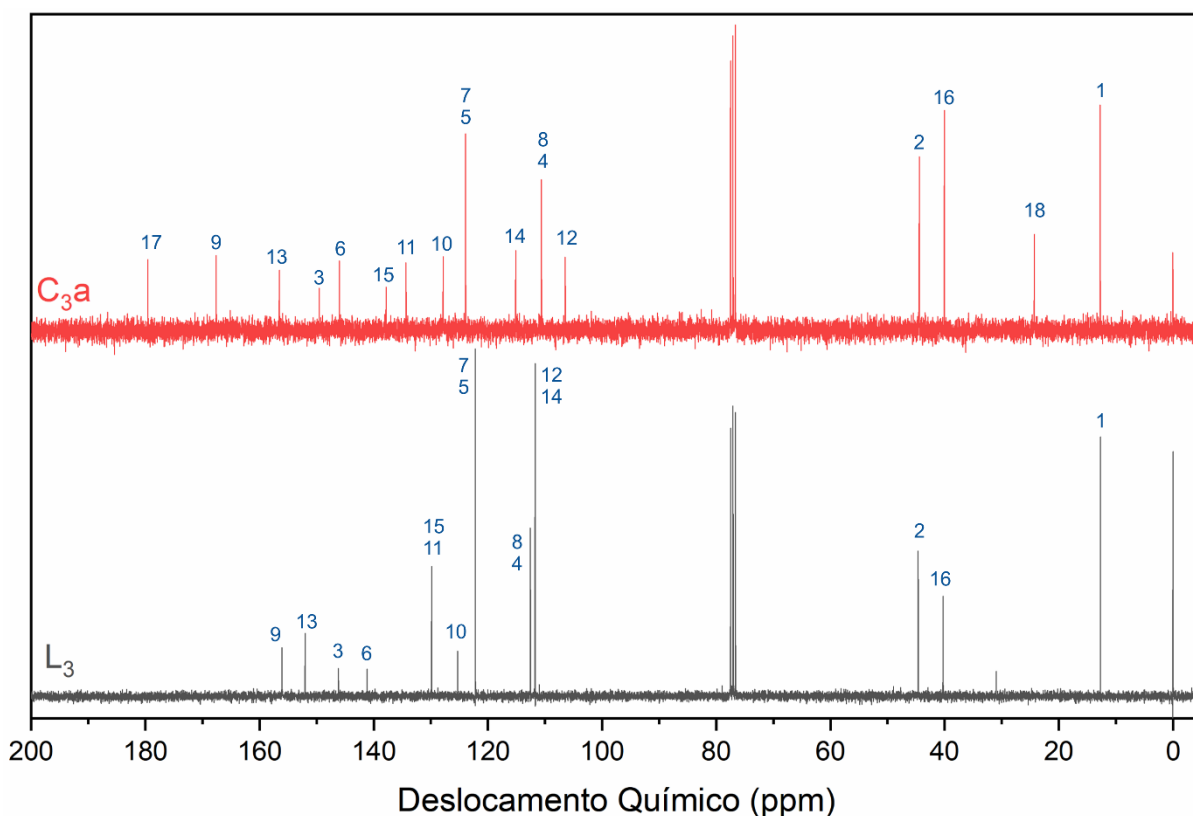
Fonte: do autor

A coordenação com o acetato de paládio modificou significativamente os sinais do complexo C_3a quando comparado com o ligante livre L_3 , como é mostrado na Figura 43. O sinal referente ao hidrogênio H9 se desloca para 7,32, sendo a justificativa para esse deslocamento a mesma apresentada para o deslocamento do sinal referente ao hidrogênio da imina nos ligantes L_1 e L_2 , quando coordenados. Já as modificações causadas na região dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, a alteração é bem diferente da apresentada para os ligantes anteriores, pois, nesse caso, a proposta estrutural apresenta uma ligação entre o paládio e um dos carbonos do anel aromático, sendo que essas modificações corroboram essa proposta estrutural. A partir do momento que o paládio se liga ao carbono C15, ocorre um desdobramento dos sinais dos hidrogênios aromáticos. O tripleto dos hidrogênios H4, H8, H12 e H16 se desdobra em três sinais, sendo dois dupletos em 6,34 (H4 e H8) e em 6,27 (H12), e um singlete em 5,89 (H14). Outra diferença significativa é o aparecimento de um sinal no espectro do C_3a em 1,89, referente aos hidrogênios do acetato (H18), que faz parte da esfera de coordenação (ALBERT et al., 2016).

Semelhante interpretação pode ser aplicada nas diferenças entre os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos L_3 e C_3a . O sinal referente ao carbono da imina (C9), que no espectro do ligante aparece em 156,08, se desloca para 167,60 após a

coordenação. Também ocorre o desdobramento dos sinais referentes aos carbonos do anel aromático que se que liga ao paládio, como o dos carbonos C11 e C15, que no ligante **L₃** aparece em 129,25 enquanto que no complexo se divide em dois sinais (137,84 e 134,34), e o dos carbonos C12 e C14, que no ligante **L₃** aparece em 111,73 e também se divide em dois sinais (115,13 e 106,48). A presença do acetato na estrutura também é acusada pelo RMN de ¹³C, pois ele mostra dois sinais inexistentes no espectro do ligante: um em 179,55, atribuído ao carbono da carbonila desse acetato (C17), e o outro em 24,30, atribuído ao carbono do grupo metil do acetato (C18) (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005).

Figura 44 - Comparação entre os RMN de ¹³C dos compostos **L₃** e **C_{3a}**

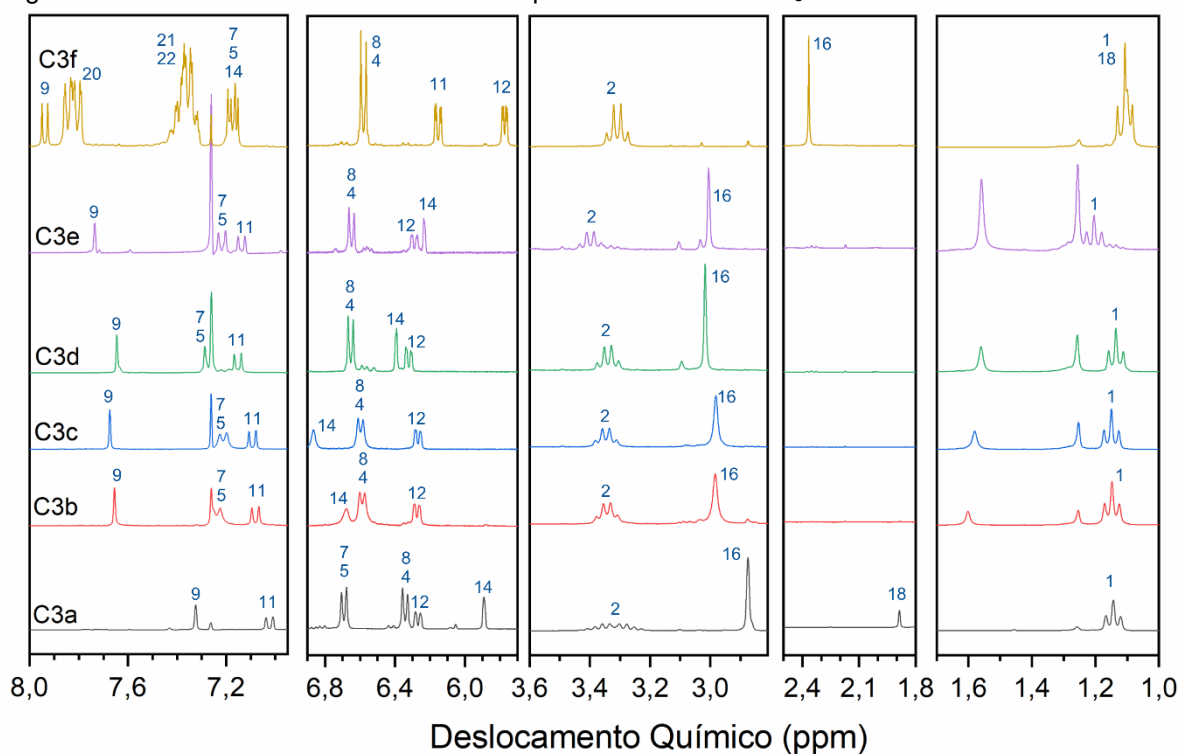


Fonte: do autor

A Figura 45 traz a comparação entre os espectros de RMN de ¹H detalhados do complexo **C_{3a}** e dos complexos derivados a partir das reações de substituição e da reação com trifetilfosfina. Os espectros completos também encontram-se no Apêndice B. Nessa comparação, é possível observar que, com exceção do complexo **C_{3f}**, que apresenta a trifetilfosfina na sua estrutura, os espectros são muito semelhantes entre si, o que mostra que as reações de substituição não alteraram a

estrutura básica desse complexo, mantendo o ânion ligado em ponte entre os dois átomos de paládio, como pode ser observado nas Figuras 28 e 42.

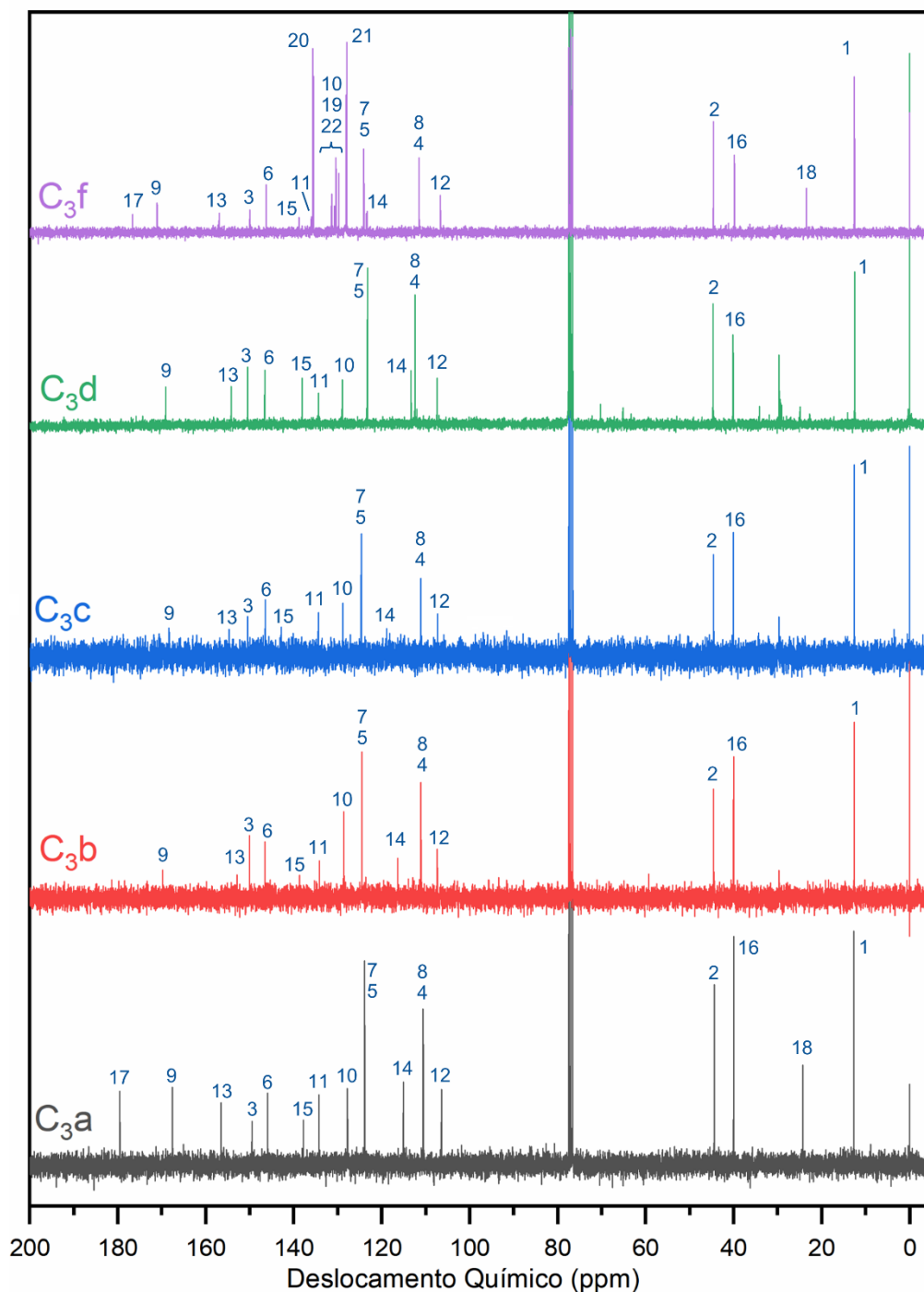
Figura 45 - RMNs de ^1H detalhados dos complexos derivados de L_3



Fonte: do autor

Comparando os espectros de RMN de ^1H de **C3a** e **C3b**, nota-se que, assim como esperado, a substituição do acetato pelo íon cloreto causou o desaparecimento do sinal referente ao metil do acetato (H18), o que sugere, portanto, a ocorrência dessa substituição.

Os espectros de RMN de ^{13}C desses complexos também foram obtidos e estão organizados na Figura 46, com exceção do composto **C3e**, que apresentou uma solubilidade muito baixa no clorofórmio deuterado, inviabilizando a realização do experimento. Também foi testado o DMSO- d_6 , porém a solubilidade também não foi suficiente para realizar a medida. Assim como na comparação realizada para os espectros de ^1H , a principal diferença entre os espectros de ^{13}C dos compostos **C3a**, é o desaparecimento dos sinais do acetato, tanto do carbono da carbonila (C17) quando do carbono do metil (C18). Essa afirmação vem endossar a conclusão de que a substituição do acetato pelo cloreto realmente ocorreu.

Figura 46 - RMNs de ^{13}C dos complexos derivados de L_3 

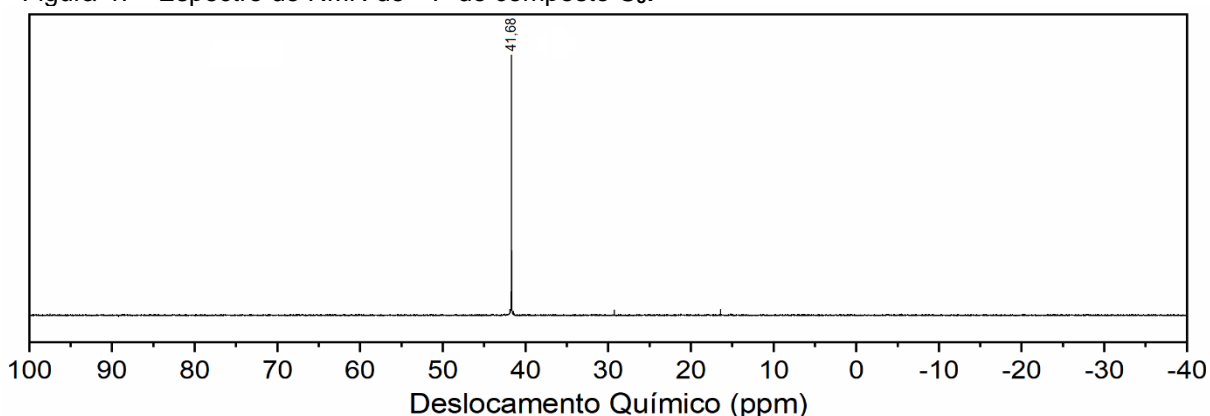
Fonte: do autor

A comparação entre os espectros de C_3b e os de C_3c , C_3d e C_3e , tanto no de ^1H quanto no de ^{13}C mostra que não existem diferenças significativas entre esses espectros. Com isso, pode-se concluir que as substituições do acetato por brometo, por azida e por tiocianato também ocorreram como planejado. Os pequenos deslocamentos causados em alguns dos sinais estão relacionados com a diferença entre os ânions ligantes que formam cada uma das estruturas propostas.

Já a reação do composto **C3a** com a trifenilfosfina, formando o composto **C3f**, causou mudanças consideráveis nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C sendo que uma delas é o aparecimento dos sinais atribuídos aos anéis aromáticos da fosfina (RICCI, 2018), sendo este o primeiro indicativo de que a reação ocorreu como planejado. Outro indicativo é a manutenção e o deslocamento dos sinais referentes ao acetato, principalmente no RMN de ^1H , quando comparado com o composto **C3a**. O principal deslocamento é o do sinal do grupo metil do acetato, que vai de 1,89 em **C3a** para 1,10 em **C3f**. Uma das justificativas desse deslocamento é que o acetato, ao deixar de estar em ponte entre dois átomos de paládio, aumenta um pouco sua densidade eletrônica, pois essa só precisará ser deslocada para a formação de uma ligação com o paládio. Com isso, os átomos desse acetato ficam mais blindados e, conseqüentemente, geram sinais com menores deslocamentos químicos. O fato do sinal referente ao hidrogênio da imina no espectro de ^1H aparecer como um duplete é uma evidência de sucesso na reação, pois existe um acoplamento entre esse hidrogênio e o fósforo, ocasionando a formação desse duplete (ALIWAINI et al., 2013; NASSAR et al., 2015). Portanto todas as evidências obtidas pelos espectros de RMN do composto **C3f** indicam que a fosfina realmente promoveu a quebra do dímero de acetato para que ocorresse a formação de duas moléculas, onde o acetato deixa de estar em ponte.

Para o composto **C3f**, também foi realizado o RMN de ^{31}P (Figura 47), que apresenta um único sinal em 41,68, podendo este ser atribuído a um átomo de fósforo coordenado a paládio e *trans* em relação ao nitrogênio do ligante (LÓPEZ et al., 1997). Esse dado, juntamente com os RMNs de ^{13}C e de ^1H corroboram o modo de coordenação da trifenilfosfina no composto **C3f**.

Figura 47 - Espectro de RMN de ^{31}P do composto **C3f**



Fonte: do autor

Todos os deslocamentos químicos, juntamente com as atribuições de cada um dos sinais dos espectros de RMN de ^{13}C do ligante L_3 e dos complexos derivados dele estão organizados na Tabela 12, enquanto que os dos espectros de ^1H estão dispostos na Tabela 13.

Tabela 12 - Atribuição dos sinais dos RMN de ^{13}C do ligante L_3 e de seus complexos derivados

Atribuição	^{13}C -RMN					
	L_3	C_{3a}	C_{3b}	C_{3c}	C_{3d}	C_{3f}
	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
17	-	179,55	-	-	-	176,68
9	156,08	167,60	169,82	168,43	169,14	171,13
13	152,01	156,55	152,92	154,74	154,23	156,96
3	146,18	149,53	150,09	150,50	150,54	150,05
6	141,18	146,01	146,58	146,53	146,63	146,27
11		134,34	134,23	134,45	134,43	136,06
15	129,25	137,84	138,69	142,90	138,16	138,82
10	125,30	127,84	128,70	128,90	129,01	129,78
5, 7	122,21	123,90	124,55	124,69	123,28	124,11
4, 8	112,56	110,62	111,13	111,19	112,49	111,54
12		106,48	107,41	107,33	107,46	106,69
14	111,73	115,13	116,41	118,89	113,35	123,34
2	44,65	44,45	44,62	44,61	44,75	44,66
16	40,28	40,04	40,06	40,10	40,17	39,87
1	12,69	12,75	12,62	12,62	12,50	12,59
18	-	24,30	-	-	-	23,51
19	-	-	-	-	-	130,45/130,80
20	-	-	-	-	-	135,32/135,68
21	-	-	-	-	-	128,02/128,16
22	-	-	-	-	-	131,43

Fonte: do autor

Tabela 13 - Atribuição dos sinais dos RMNs de ^1H do ligante **L₃** e de seus complexos derivados
 $^1\text{H-RMN}$

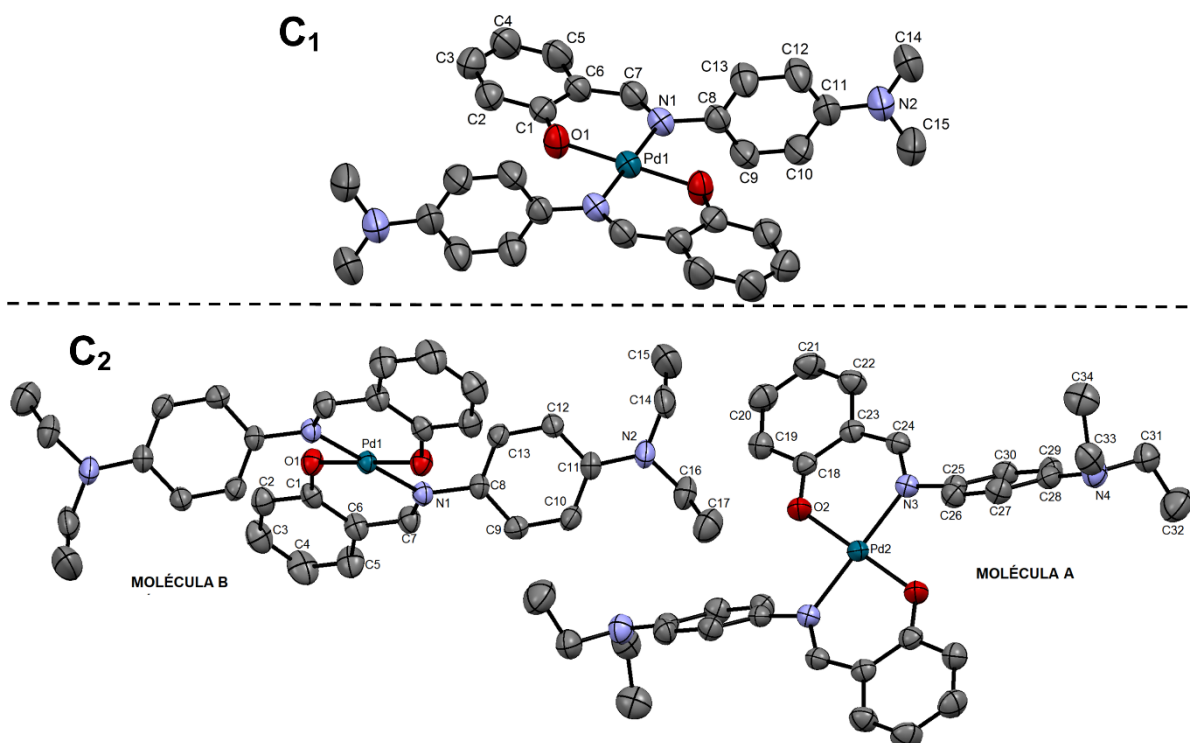
Atribuição	L ₃		C _{3a}		C _{3b}		C _{3c}		C _{3d}		C _{3e}		C _{3f}	
	δ /ppm	J/Hz	δ /ppm	J/Hz	δ /ppm	J/Hz	δ /ppm	J/Hz	δ /ppm	J/Hz	δ /ppm	J/Hz	δ /ppm	J/Hz
9	8,38 (1H)	s	7,32 (2H)	s	7,65 (2H)	s	7,67 (2H)	s	7,65 (2H)	s	7,73 (2H)	s	7,94 (1H)	d-7,07
11	7,75 (2H)	d- 8,84	7,02 (2H)	d-8,40	7,08 (2H)	d-8,40	7,09 (2H)	d-8,40	7,15 (2H)	d-8,40	7,14 (2H)	d-8,25	6,15 (1H)	dd-8,47/2,28
15			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7, 5	7,20 (2H)	d- 8,84	6,69 (4H)	d-8,69	7,22 (4H)	d-10,90	7,21 (4H)	d-8,25	7,28 (4H)	d-7,95	7,22 (4H)	d-8,54	7,17 (2H)	m
4, 8			6,34 (2H)	d-8,69	6,59 (4H)	d-8,25	6,60 (4H)	d-8,10	6,65 (4H)	d-8,84	6,65 (4H)	d-8,84	6,58 (2H)	d-8,98
12	6,72 (4H)	t-8,84	6,27 (2H)	d-8,54	6,28 (2H)	d-7,07	6,27 (2H)	d-8,40	6,32 (2H)	d- 10,02	6,29 (2H)	d-8,69	5,77 (1H)	dd-6,41/2,28
14			5,89 (2H)	s	6,68 (2H)	s	6,87 (2H)	s	6,39 (2H)	s	6,24 (2H)	s	7,17 (1H)	m
2	3,37 (4H)	q- 7,07	3,44 (8H)	m	3,34 (8H)	q-6,78	3,35 (8H)	q-7,07	3,34 (8H)	q-7,07	3,40 (8H)	q-7,02	3,31 (4H)	q-6,97
16	3,03 (6H)	S	2,88 (12H)	s	2,98 (12H)	s	2,98 (12H)	s	3,02 (12H)	s	3,01 (12H)	s	2,37 (6H)	s
1	1,17 (6H)	t-7,00	1,14 (12H)	t-7,00	1,15 (12H)	t-6,92	1,15 (12H)	t-6,92	1,14 (12H)	t-7,00	1,20 (12H)	t-7,07	1,11 (6H)	t-6,92
18	-	-	1,89 (6H)	s	-	-	-	-	-	-	-	-	1,10 (3H)	s
20			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,84 (6H)	m
21,22			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,37 (9H)	m

Fonte: do autor

4.5 DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DE MONOCRISTAL

Os principais dados cristalográficos, parâmetros geométricos e condições experimentais das medidas realizadas dos monocristais dos complexos **C₁** e **C₂** estão organizados na Tabela 14, enquanto que a representação ORTEP das estruturas moleculares são apresentadas na Figura 48.

Figura 48 - Representação ORTEP dos compostos **C₁** e **C₂** (elipsoide com 30% de probabilidade), onde os hidrogênios foram para melhor visualização



Fonte: do autor

Tabela 14 - Dados cristalográficos obtidos para os compostos **C₁** e **C₂**

Composto	C ₁	C ₂
Fórmula Empírica	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₂ Pd	C ₃₄ H ₃₈ N ₄ O ₂ Pd
Peso Molecular	585,00	641,08
Temperatura (K)	293(2)	293(2)
Sistema Cristalino	ortorrômbico	triclínico
Grupo Espacial	Pbca	P-1
a/Å	9,1540(6)	10,2574(4)
b/Å	12,0400(8)	10,6494(4)
c/Å	23,9393(12)	14,9306(6)
α/°	90	70,211(3)
β/°	90	83,816(3)
γ/°	90	76,144(3)
Volume (Å ³)	2638,4(3)	1489,34(11)
Z	3	2
ρ _{calc} (g/cm ³)	1,473	1,43
μ (mm ⁻¹)	0,738	0,66
F(000)	1200	664
Tamanho do Cristal (mm ³)	0,463 × 0,311 × 0,054	0,623 × 0,512 × 0,340
Radiação	MoKα (λ = 0,71073)	MoKα (λ = 0,71073)
Intervalo de 2θ para coleta dos dados (°)	5,602 a 54,206	5,156 a 54,204
Intervalo de Índice	-11 ≤ h ≤ 11, -14 ≤ k ≤ 15, -30 ≤ l ≤ 30	-13 ≤ h ≤ 13, -13 ≤ k ≤ 13, -19 ≤ l ≤ 19
Reflexões Coletadas	17376	32749
Reflexões Independentes	2916 [R _{int} = 0,0358, R _{sigma} = 0,0247]	6569 [R _{int} = 0,0270, R _{sigma} = 0,0162]
Dados/Restrições/Parâmetros	2916/0/159	6569/0/377
GOF em F ²	1,119	1,18
Índices R Finais [I] ≥ 2σ (I)	R ₁ = 0,0381, wR ₂ = 0,0891	R ₁ = 0,0281, wR ₂ = 0,0669
Índices R Finais [todos os dados]	R ₁ = 0,0743, wR ₂ = 0,1124	R ₁ = 0,0392, wR ₂ = 0,0782
Maior Diferença pico e buraco (e Å ⁻³)	0,40/-0,36	0,46/-0,61

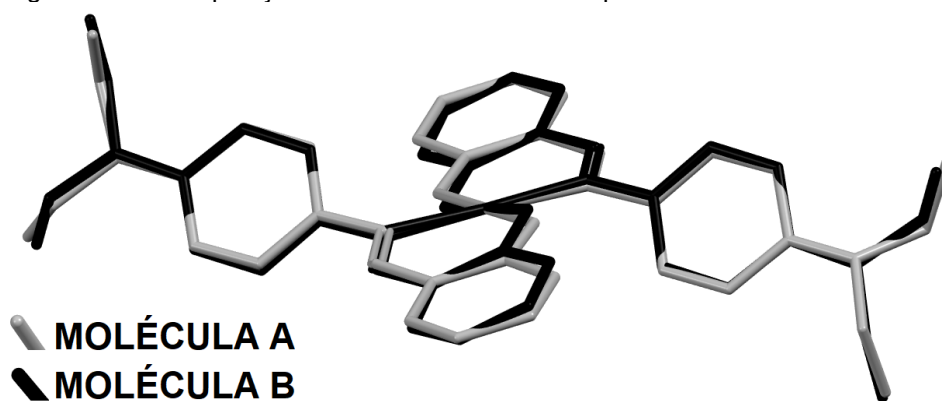
Fonte: do autor

O refinamento dos dados obtidos pela difratometria de raios X de monocristal revelou a formação de compostos mononucleares, sendo a esfera de coordenação formada pelo paládio com geometria quadrática plana e por duas iminas que se ligam ao paládio pelo nitrogênio imínico e pelo oxigênio, formando compostos quelatos. Os nitrogênios de cada um dos dois ligantes se ligam ao paládio em posições opostas,

sendo que o mesmo ocorre com os oxigênios, o que caracteriza a formação de complexos *trans*. A geometria quadrática plana do paládio é confirmada pelos ângulos de ligação O-Pd-N e O-Pd-O que, em ambos os complexos, são muito próximos a 90° e 180°, respectivamente. Mesmo com essa pequena distorção, observa-se que o ligante imínico, ao se coordenar, tensiona um pouco a geometria do paládio, pois os ângulos O-Pd-N formados com o nitrogênio e o oxigênio da mesma molécula são ligeiramente maiores que os formados quando os átomos citados estão em moléculas diferentes. Como exemplo, na esfera de coordenação do composto **C₁**, o ângulo O₁-Pd-N₁ é 92,4° enquanto que o ângulo O₁-Pd-N₁* é de 87,6°. Para ambos os complexos, as distâncias de ligação de Pd-O e Pd-N são aproximadamente 1,92 e 2,02 Å, respectivamente, sendo estas muito semelhantes às observadas em complexos de estrutura análoga na literatura (KAĞIT; DAYAN; ÖZDEMİR, 2016; ONCEL et al., 2016; UH et al., 2004).

A estrutura cristalina do composto **C₂** apresenta duas moléculas com simetrias independentes (**C₂A** e **C₂B**), como pode ser observado na Figura 48. Por mais que essas duas moléculas apresentem uma conformação muito semelhante, assim como destaca a sobreposição apresentada na Figura 49, a principal diferença entre essas duas estruturas está nos ângulos de ligação da esfera de coordenação, pois enquanto a estrutura **C₂B** apresenta a mesma pequena distorção da estrutura **C₁**, praticamente não existe distorção nos ângulos da estrutura **C₂A**. Os principais ângulos e comprimentos de ligação das estruturas obtidas por difratometria de Raios X estão organizados na Tabela 15, enquanto que os demais podem ser encontrados no Apêndice C.

Figura 49 - Sobreposição das duas estruturas independentes do cristal de **C₂**



Fonte: do autor

Tabela 15 - Dados de comprimentos de ligação (em Å) e ângulos (em °) selecionados para os complexos **C₁** e **C₂**.

Ligação	Composto	
	C ₁	C ₂
Pd ₁ -O ₁	1,972(2)	1,9768(16)
Pd ₁ -O ₁ *	1,972(2)	1,9768(16)
Pd ₁ -N ₁ *	2,013(3)	2,0275(18)
Pd ₁ -N ₁	2,013(3)	2,0275(18)
Pd ₂ -O ₂	-	1,9666(17)
Pd ₂ -O ₂ *	-	1,9666(17)
Pd ₂ -N ₃	-	2,0253(19)
Pd ₂ -N ₃ *	-	2,0253(19)
Ângulo		
O ₁ Pd ₁ O ₁ *	180,0	180,00(3)
O ₁ Pd ₁ N ₁	92,35(10)	90,98(7)
O ₁ Pd ₁ N ₁ *	87,65(10)	89,02(7)
O ₁ *Pd ₁ N ₁ *	92,35(10)	90,98(7)
O ₁ *Pd ₁ N ₁	87,65(10)	89,02(7)
N ₁ *Pd ₁ N ₁	180,0	180,00(11)
O ₂ Pd ₂ O ₂ *	-	180,00(6)
O ₂ Pd ₂ N ₃	-	92,48(8)
O ₂ Pd ₂ N ₃ *	-	87,52(8)
O ₂ *Pd ₂ N ₃ *	-	92,48(8)
O ₂ *Pd ₂ N ₃	-	87,52(8)
N ₃ *Pd ₂ N ₃	-	180,0

Fonte: do autor

Legenda: * = indica que o átomo é o oposto do átomo marcado com o código indicado na Figura 48, visto que as estruturas são simétricas.

4.5.1 Arquitetura supramolecular

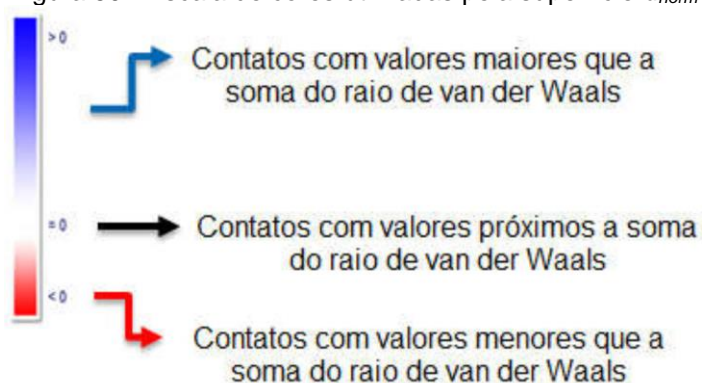
As interações intermoleculares são as principais responsáveis pelas propriedades físicas e químicas dos materiais no estado sólido. Além da análise direta do empacotamento cristalino, foi utilizada a superfície de Hirshfeld. Essa metodologia vem sendo amplamente utilizada como ferramenta para uma melhor compreensão das interações intermoleculares em estruturas cristalinas. Essa superfície é calculada a partir da densidade eletrônica de cada um dos átomos dos fragmentos que formam essa estrutura e da distância entre cada um deles. Portanto, as características da superfície obtida indicam, de maneira bem mais clara, as interações entre as moléculas, juntamente com a distância intermolecular, e informam sobre a intensidade

relativa dessas interações (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004; SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009).

O mapeamento da superfície obtida fornece as funções geométricas de distância d_e , que é a distância da superfície de Hirshfeld ao átomo mais próximo em outra molécula (externa à superfície), e d_i , que é a distância da superfície ao átomo mais próximo na própria molécula (interna à superfície) (SPACKMAN; MCKINNON, 2002). Esses parâmetros estão diretamente relacionados com o tamanho dos átomos e com o tipo de interação intermolecular. A correlação de d_e e d_i , normalizada pelo raio de van der Waals do átomo externo e interno da superfície (r_e^{vdW} e r_i^{vdW} , respectivamente), origina a distância de interação normalizada, d_{norm} (equação a seguir) (GUMUS et al., 2018), que é a responsável pelas cores da superfície de Hirshfeld (MCKINNON; JAYATILAKA; SPACKMAN, 2007). Quando o contato em determinada região da estrutura é menor que a soma dos raios de van der Waals dos átomos envolvidos ($d_{norm} < 0$), a superfície de Hirshfeld nessa região fica vermelha. Caso o contato seja muito próximo à essa soma ($d_{norm} = 0$), a superfície fica branca. Já quando o contato é maior que a soma desses raios ($d_{norm} > 0$), a superfície fica azul. A Figura 50 ilustra essa variação de cores.

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}}$$

Figura 50 - Escala de cores utilizadas pela superfície d_{norm}

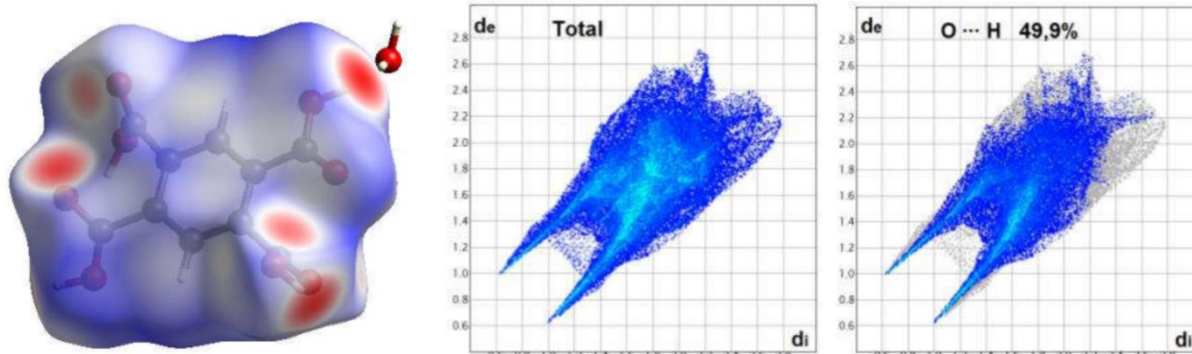


Fonte: CUNHA, 2017

A combinação de d_e e d_i em um gráfico bidimensional origina o gráfico de impressão digital, sendo que cada um dos pontos representados nesse gráfico indica um par (d_e , d_i) (SPACKMAN; MCKINNON, 2002). Esses gráficos ajudam muito na

classificação e na identificação das interações no cristal, visto que neles até as interações mais fracas são levadas em conta, representando, dessa forma, o empacotamento completo do cristal. É importante ressaltar que o gráfico de impressão digital não depende do tamanho da molécula, podendo ser utilizado na comparação entre as interações de moléculas com tamanhos diferentes (SETH; MAITY; KAR, 2012). Esses gráficos ainda podem ser decompostos, sendo esta uma maneira de se quantificar a contribuição de cada tipo de interação no empacotamento cristalino. Todas essas características tornam os gráficos de impressão digital ferramentas muito úteis, pois apresentam uma alta sensibilidade ao ambiente químico, sendo únicos para cada empacotamento cristalino, mesmo sendo da mesma molécula (polimorfos) (BOJARSKA; MANIUKIEWICZ, 2015; SETH; MAITY; KAR, 2011). A Figura 51 traz um exemplo de superfície de Hirshfeld, e do gráfico 2D de impressão digital referente a essa superfície, juntamente com a decomposição desse gráfico que mostra o tipo de interação mais abundante nessa estrutura, que nesse caso é a interação O··H.

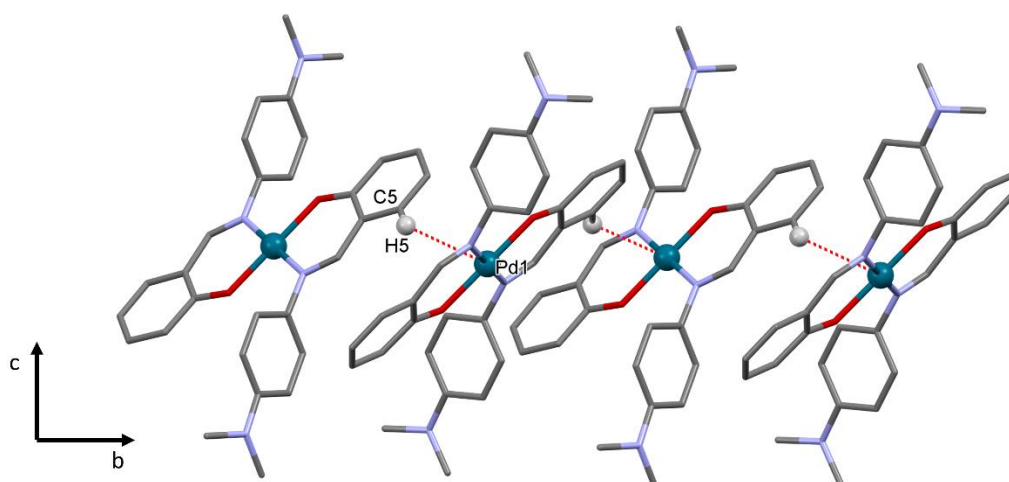
Figura 51 - Exemplo de uma superfície de Hirshfeld e de um gráfico 2D de impressão digital (total e decomposto, representando as interações O··H)



Fonte: adaptado de CUNHA, 2017

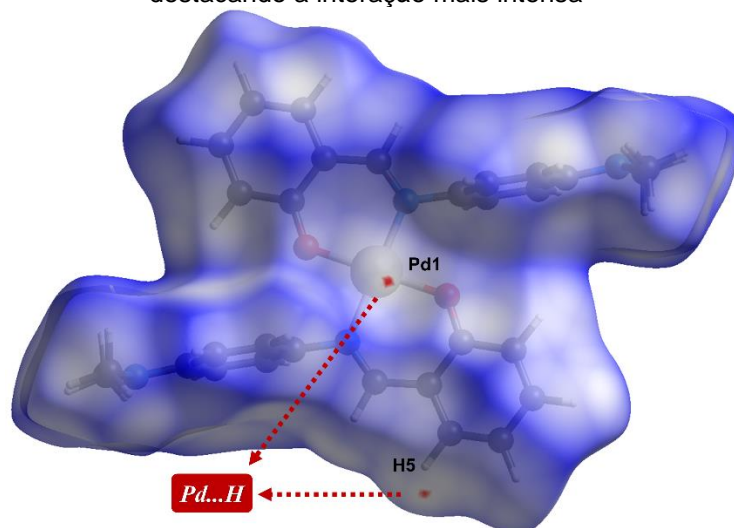
A estrutura do composto **C₁** cristalizou-se no sistema ortorrômbico, grupo espacial *Pbca*. No cristal, a interação que mais merece destaque é a Pd1··H5, que conecta as moléculas ao longo do eixo cristalográfico *b*, como pode ser observado na Figura 52. Essa interação também aparece na superfície de Hirshfeld desse composto (Figura 53), onde é possível observar pequenos pontos vermelhos sobre o átomo de paládio e também sobre o hidrogênio H5, sendo estes os únicos pontos vermelhos dessa superfície. Essas observações levam à conclusão de que o empacotamento cristalino do composto **C₁** não depende de interações fortes, como ligações de hidrogênio.

Figura 52 - Vista parcial (perpendicular ao eixo cristalográfico a) do empacotamento cristalino do composto **C₁**



Fonte: do autor

Figura 53 - Representação da superfície de Hirshfeld de **C₁**, destacando a interação mais intensa



Fonte: do autor

A estrutura do composto **C₂** cristalizou-se no sistema triclinico, grupo espacial P-1. Para uma melhor visualização das interações que se destacam nesse empacotamento, foram utilizadas duas imagens diferentes. A Figura 54 mostra a principal interação dos átomos C24··H14B, que ocorre entre as moléculas de **C_{2A}** e **C_{2B}**, conectando essas moléculas ao longo do eixo cristalográfico b. Já a Figura 55 traz as interações do empacotamento que ocorrem entre as moléculas de **C_{2B}**. Nela, estão representadas as interações C17··H3 e H14A··H14A. Novamente, assim como no caso de **C₁**, as manchas vermelhas encontradas na superfície de Hirshfeld (Figura

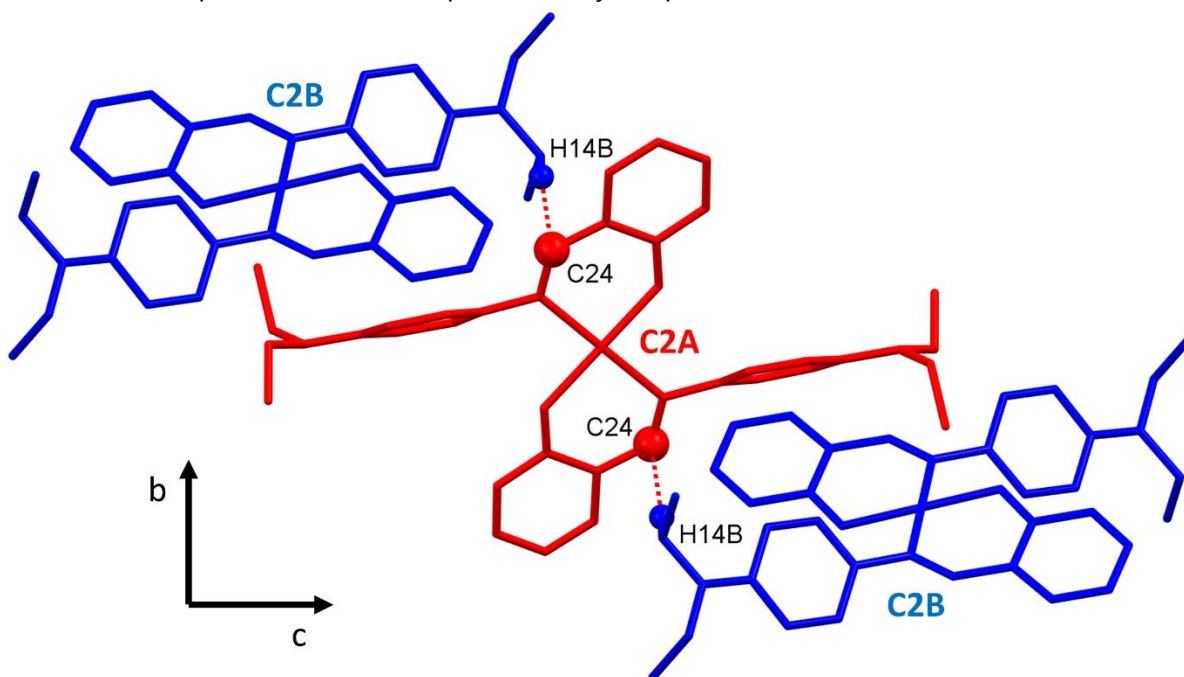
56) concordam com as interações apresentadas, sendo que a interação C17··H3 apresenta as maiores manchas, podendo, portanto, ser classificada como a interação mais intensa desse empacotamento cristalino. Na Tabela 16 são apresentadas as distâncias interatômicas e os ângulos das interações destacadas, tanto na superfície de Hirshfeld quanto na representação do empacotamento cristalino, nos compostos **C₁** e **C₂**.

Tabela 16 - Comprimento (em Å) dos principais contatos dos compostos **C₁** e **C₂**

Composto	Interação	Distância (Å)	Ângulo (°)
C ₁	C5-H5··Pd1	2,792	124,74
	C3-H3··C17	2,850	142,29
C ₂	C14-H14B··C24	2,757	170,64
	C14-H14A··H14A	2,298	133,65

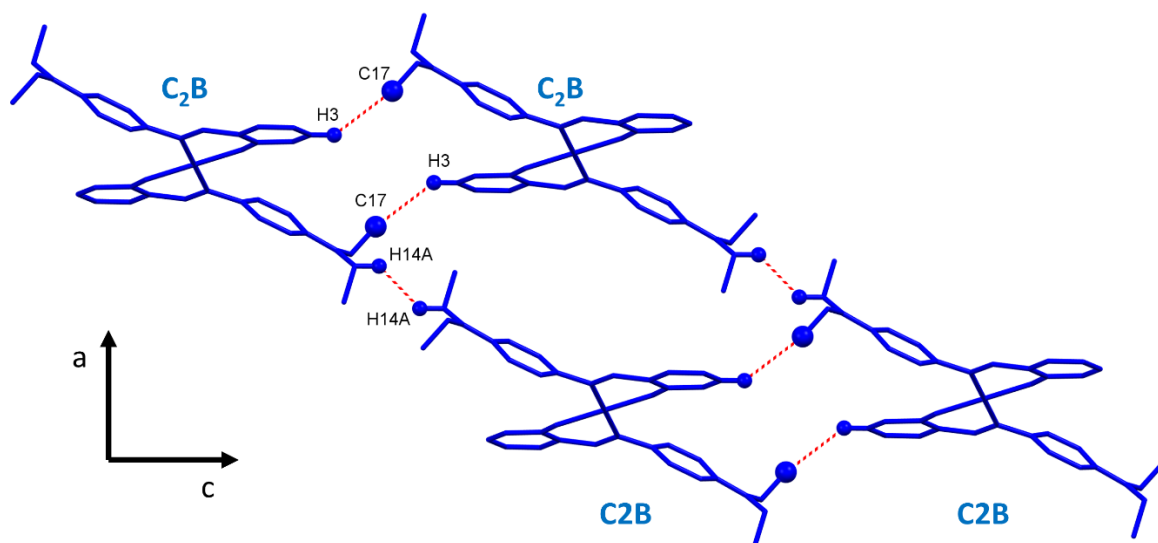
Fonte: do autor

Figura 54 - Vista parcial (perpendicular ao eixo cristalográfico a) do empacotamento cristalino do composto **C₂**, com destaque às interações que ocorrem entre as moléculas de **C_{2A}** e **C_{2B}**



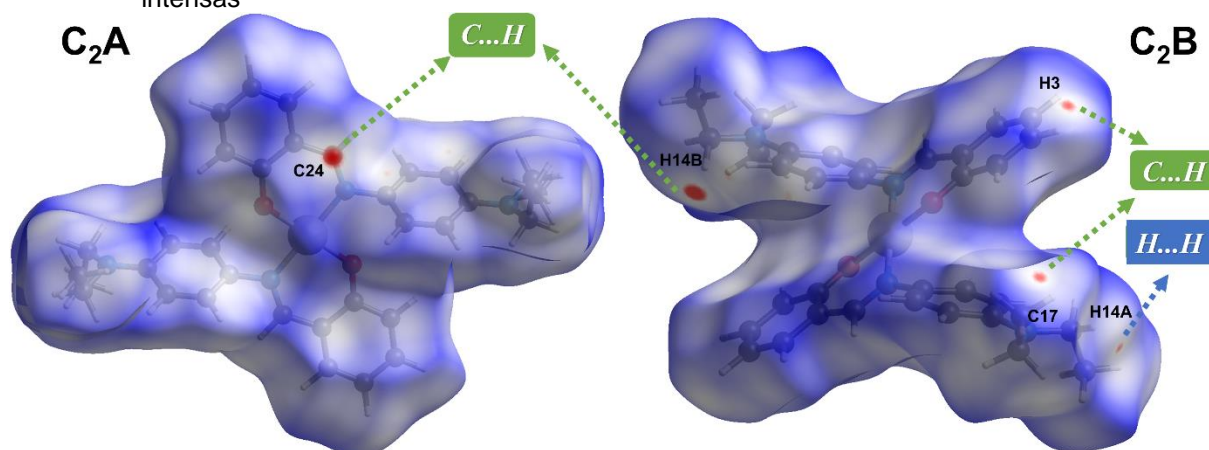
Fonte: do autor

Figura 55 - Vista parcial (perpendicular ao eixo cristalográfico b) do empacotamento cristalino do composto C_2 , com destaque às interações que ocorrem entre as moléculas de C_2B



Fonte: do autor

Figura 56 - Representação da superfície de Hirshfeld de C_2 (A e B), destacando as interações mais intensas



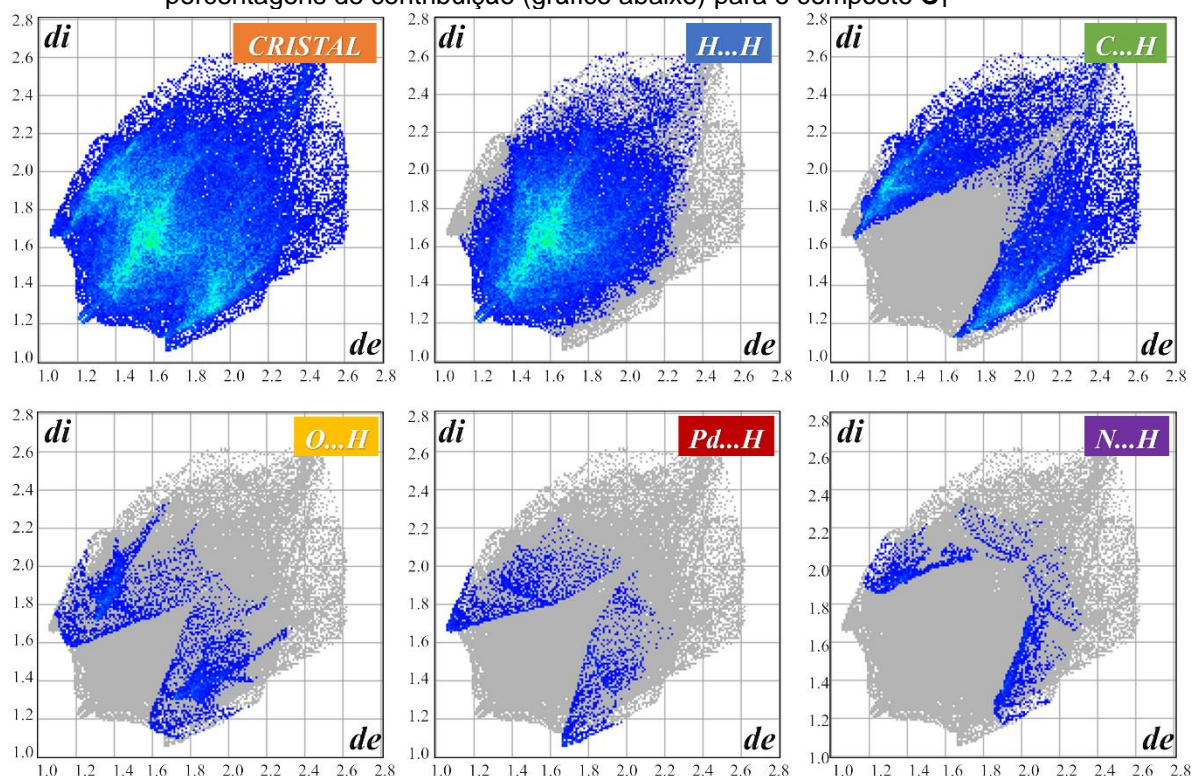
Fonte: do autor

4.5.2 Características do empacotamento cristalino

Para detalhar o empacotamento cristalino de cada uma das estruturas, foram obtidos os gráficos 2D de impressão digital destas. Esses gráficos são apresentados nas Figuras 57 (C_1), 58 (C_2A) e 59 (C_2B). Em cada uma das figuras estão representados tanto o gráfico total (como a legenda "CRISTAL") quanto a decomposição desse gráfico em gráficos individuais para cada tipo de interação que

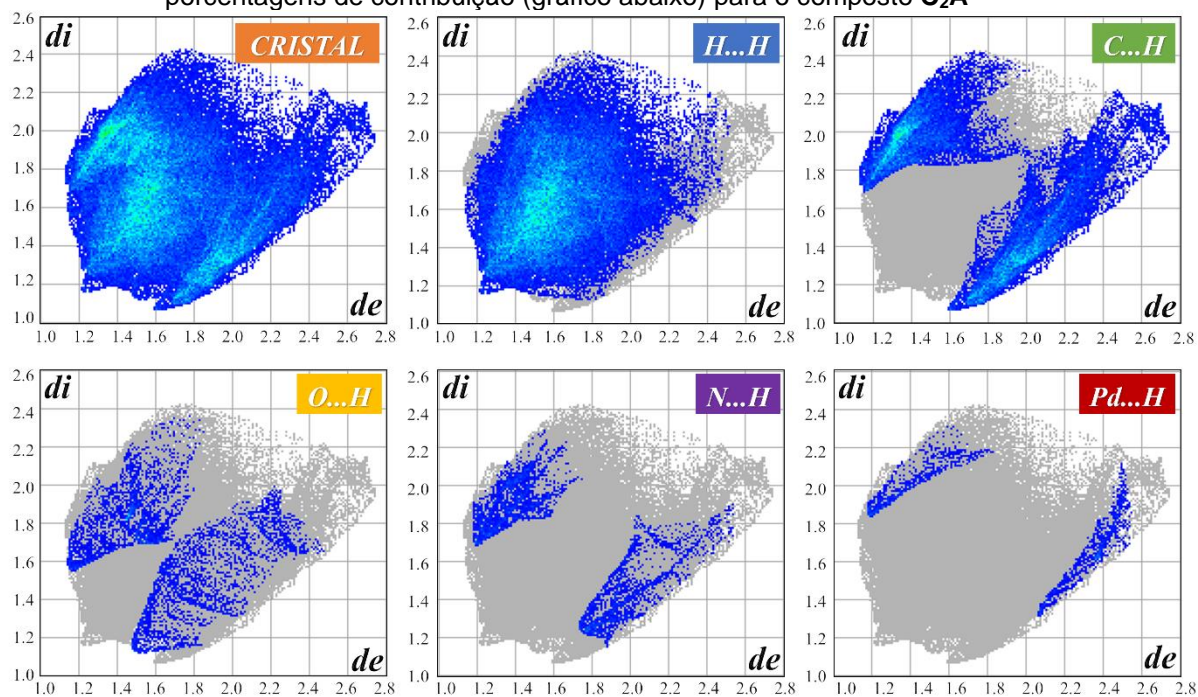
ocorre no sistema cristalino. As porcentagens referentes a cada tipo de interação estão detalhadas na Figura 60.

Figura 57 - Gráfico de impressão digital total e dos principais contatos intermoleculares com suas porcentagens de contribuição (gráfico abaixo) para o composto **C₁**



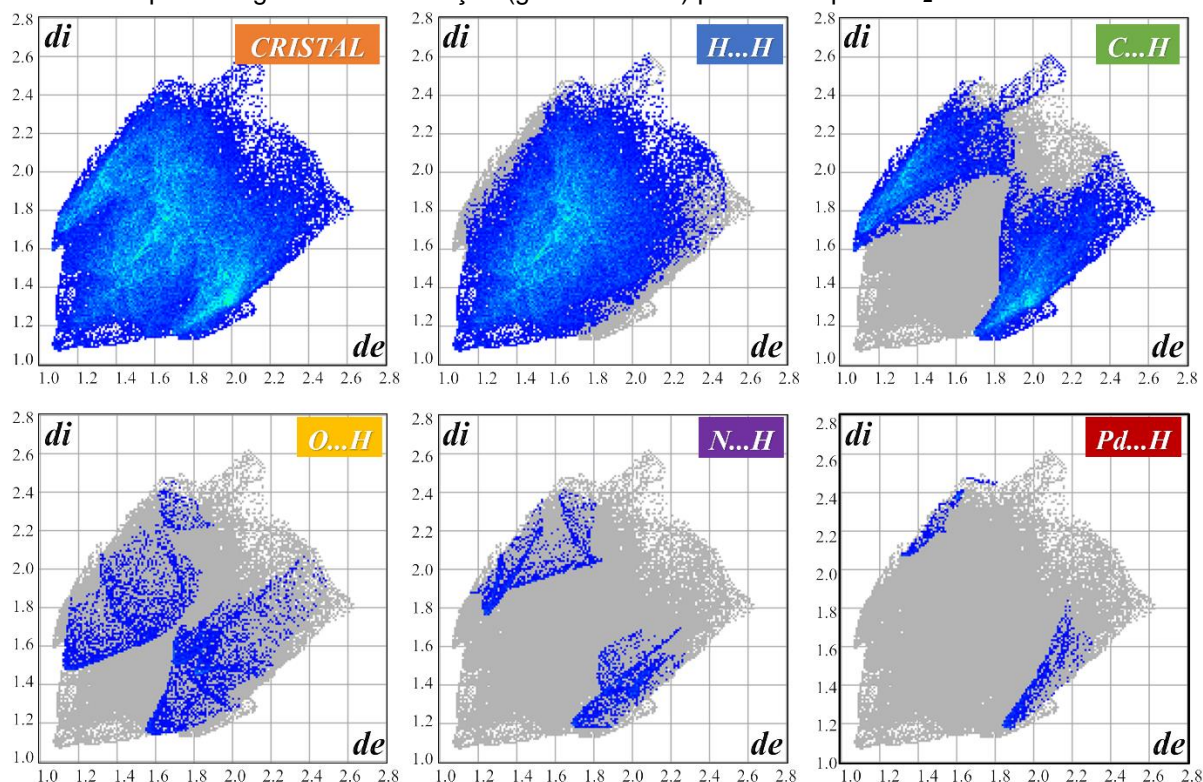
Fonte: do autor

Figura 58 - Gráfico de impressão digital total e dos principais contatos intermoleculares com suas porcentagens de contribuição (gráfico abaixo) para o composto **C_{2A}**



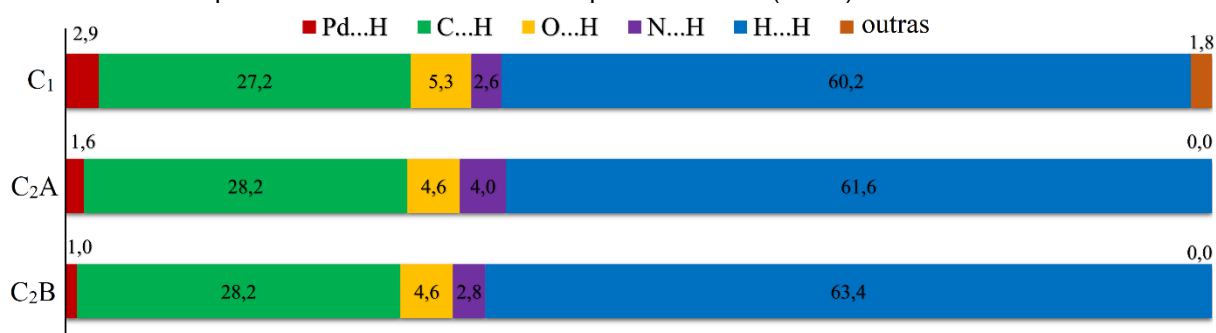
Fonte: do autor

Figura 59 - Gráfico de impressão digital total e dos principais contatos intermoleculares com suas porcentagens de contribuição (gráfico abaixo) para o composto **C₂B**



Fonte: do autor

Figura 60 - Gráfico com a porcentagem referente a cada uma das interações presentes no empacotamento cristalino dos compostos **C₁** e **C₂** (A e B)

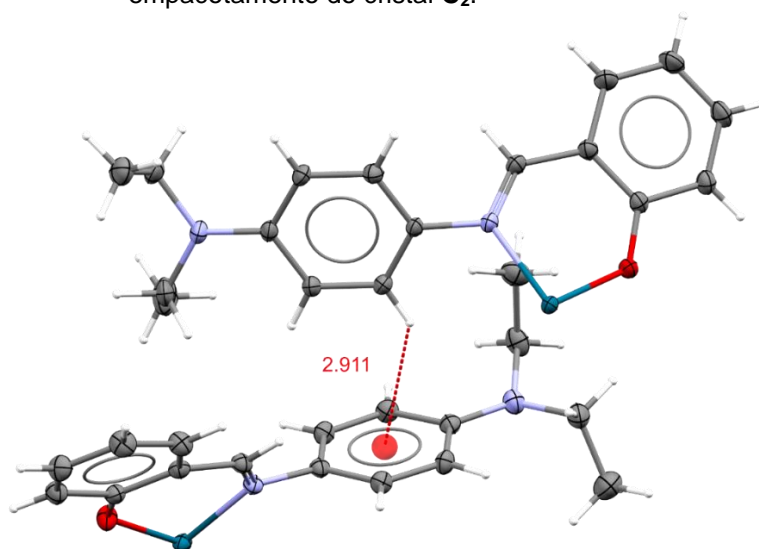


Fonte: do autor

A comparação entre os gráficos de impressão digital mostra muitas semelhanças e diferenças pontuais e importantes. Comparando o gráfico total das três estruturas analisadas, observa-se que eles não apresentam picos proeminentes na parte inferior esquerda, como os apresentados na Figura 51. Esses picos indicam a presença de interações fortes na superfície de Hirshfeld. A ausência deles nos gráficos estudados indica, portanto, que o empacotamento cristalino dessas estruturas é mantido por interações fracas (SHANKAR et al., 2014).

A partir dos gráficos obtidos pela decomposição dos gráficos de impressão digital total, nota-se que as principais interações intermoleculares em **C₁**, **C_{2A}** e **C_{2B}** são do tipo H··H, conforme também é mostrado na Figura 60, com contribuições de 60,2%, 61,6% e 63,4%, respectivamente, o que indica as forças de van der Waals são as principais responsáveis pelo empacotamento cristalino nessas estruturas. As interações do tipo C··H também contribuem significativamente no arranjo supramolecular dos compostos, com aproximadamente 28% de contribuição. Nessas interações estão incluídas as apresentadas nas Figuras 54, 55 e 56, e também as interações do tipo C-H··π_{arom}, como a que ocorre na estrutura de **C₂**, ilustrada na Figura 61. Já as interações do tipo N··H e O··H têm uma contribuição pequena no arranjo cristalino das três estruturas, com aproximadamente 3 e 5%, respectivamente.

Figura 61 - Representação da interação C-H··π_{arom} presente no empacotamento do cristal **C₂**.

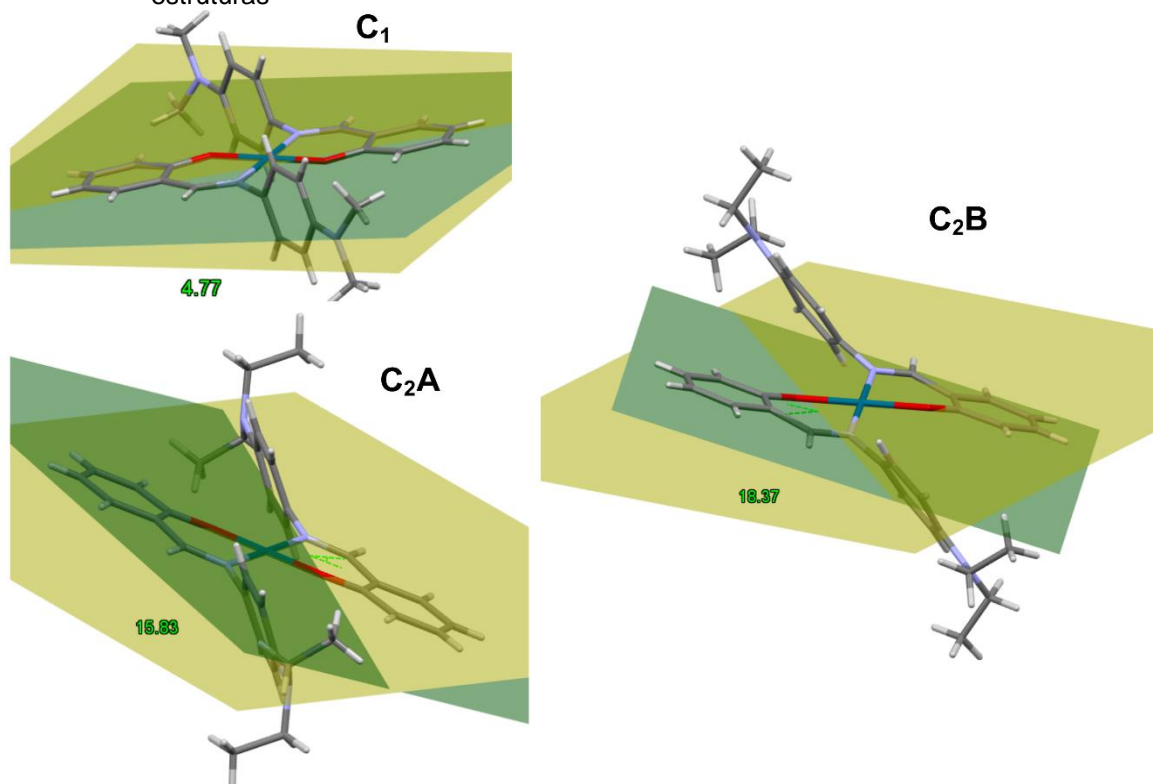


Fonte: do autor

Dentre todos os gráficos oriundos da decomposição dos gráficos de impressão digital total, o que apresentou maior diferença na comparação entre os de **C₁**, **C_{2A}** e **C_{2B}** foi o da interação do tipo Pd··H. O gráfico de **C₁** mostra uma maior contribuição dessa interação quando comparado com os outros dois. Outra observação importante é que os picos formados estão mais próximos dos eixos (x e y), indicando que nesse empacotamento, as interações Pd··H são mais curtas que nos demais. Essa informação é corroborada pela comparação das superfícies de Hirshfeld, pois somente na superfície de **C₁** aparecem pontos vermelhos relacionados a essa interação. Essa diferenciação também é mostrada pelas porcentagens de

contribuição, sendo 2,9%, 1,6% e 1,0%, respectivamente. Um fator que pode estar relacionado com essa diferenciação na interação Pd··H essas interações Pd... H, modulando as diferenças entre o perfil supramolecular desses complexos, é a diferença entre os ângulos de torção dos anéis aromáticos ligados aos nitrogênios do ligante em relação à ligação imínica (Figura 63). Na estrutura de **C₁**, esse ângulo é de 88,55°, sendo o anel praticamente perpendicular. Já em **C_{2A}**, esse ângulo vale 125,49°, enquanto em **C_{2B}** ele vale 131,08°, estabelecendo, assim, uma ordem inversa entre a contribuição na estrutura e esse ângulo de torção. Outra característica estrutural que pode contribuir para essa diferenciação é a planaridade da parte central da molécula, que é composta pela esfera de coordenação juntamente com os anéis aromáticos ligados aos oxigênios. A Figura 62 compara os ângulos entre os planos referentes à esfera de coordenação (em amarelo) e ao referido anel aromático (em verde). Quanto menor o ângulo entre esses dois planos, mais plana é essa parte central. As estruturas que apresentaram uma maior planaridade também apresentaram maior contribuição da interação Pd··H no empacotamento, podendo esta, também, ser uma possível justificativa para essa diferença.

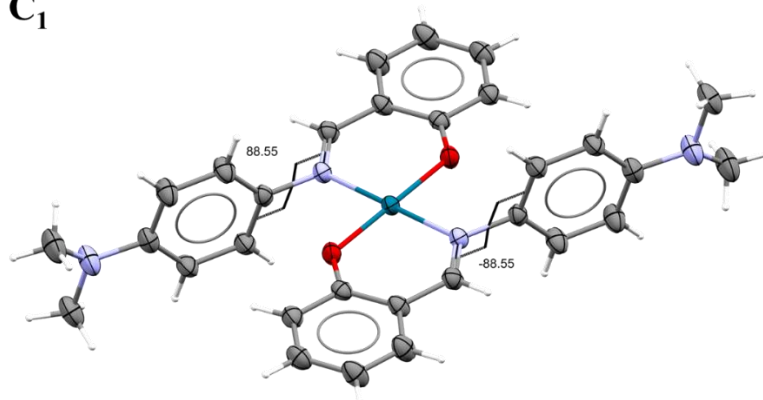
Figura 62 - Comparação dos ângulos (em ° - valores em verde) entre os planos da parte central das estruturas



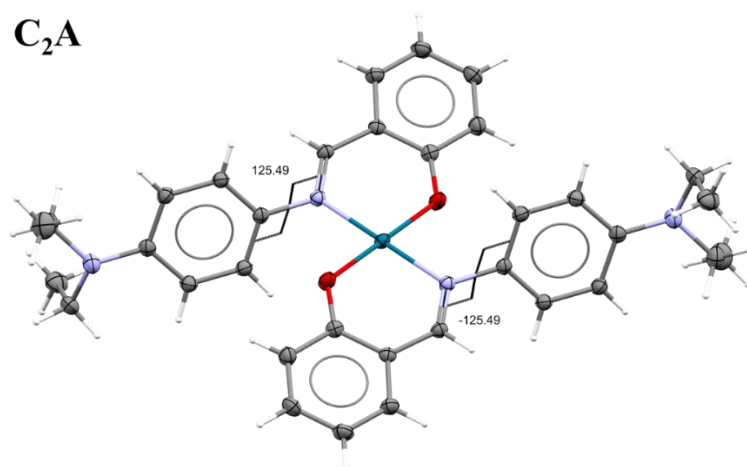
Fonte: do autor

Figura 63 - Representações ORTEP (elipsoides a 30%) exibindo o ângulo de torção dos complexos

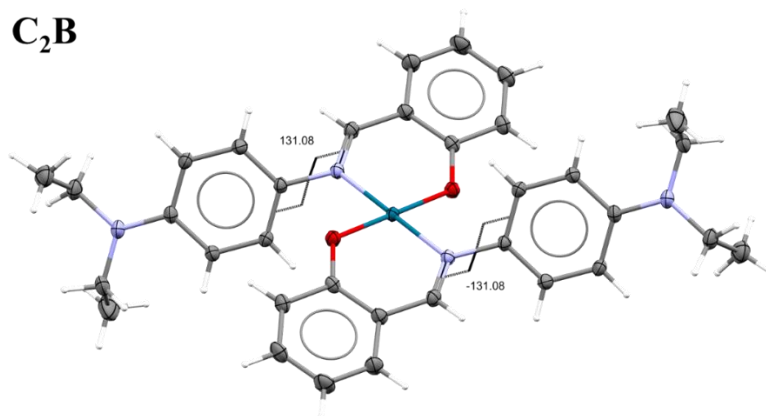
C₁



C₂A



C₂B



Fonte: do autor

4.6 ESTUDOS TEÓRICOS

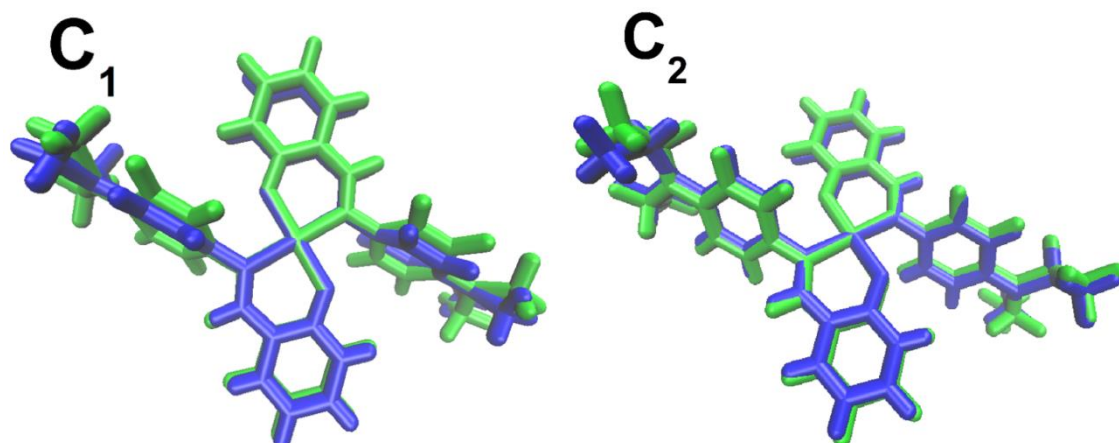
A Teoria do Funcional da Densidade (DFT, em inglês), é um método da química computacional utilizado para simular o comportamento de moléculas e materiais por meio do cálculo da densidade eletrônica (HOHENBERG; KOHN, 1964; KOHN; SHAM, 1965). Esse método é o mais utilizado para cálculos de estrutura eletrônica de sistemas químicos com vários elétrons, principalmente pelo fato de apresentar custos computacionais baixos e bons resultados, comparáveis com os obtidos por métodos que se baseiam exclusivamente em função de onda (*ab initio*) (VESSECCHI et al., 2008). A partir desse método, juntamente com ferramentas complementares, é possível calcular diversas propriedades da molécula. Nesse trabalho, essa ferramenta foi utilizada para calcular as conformações preferenciais de cada um dos complexos (indicando, portanto, qual das possíveis configurações apresenta a menor energia e, conseqüentemente é a preferencial), a densidade eletrônica dos orbitais moleculares de fronteira, e o mapa do potencial eletrostático molecular (MEP - elucidando a distribuição das cargas na superfície da molécula).

4.6.1 Análise dos dados de **C₁** e **C₂**

A comparação entre as estruturas de **C₁** e **C₂** obtidas por DRX e calculadas por DFT mostra que elas são muito semelhantes, principalmente na esfera de coordenação, como pode ser observado na Figura 64. Em **C₁**, pequenas alterações podem ser vistas na orientação dos anéis de anilina e dos grupos N-metil, enquanto em **C₂**, apenas os grupos N-etil estão um pouco deslocados. Além do PEB0, os métodos B3LYP, M06, M06-2X, e B97D também foram empregados para comparar sua precisão na predição da geometria experimental das estruturas **C₁** e **C₂**, não ocorrendo diferença significativa entre eles. Uma análise adicional no método PBE0 foi dedicada para avaliar a influência de funções de conjuntos de bases polarizadas em relação ao ligante [LANL2TZ / 6-31G (2df, 2pd)], o metal [def2-TZVP / 6-31G (d, p)] e também para todo o sistema [def2-TZVP / def2-TZVP]. Entretanto, a mínima variação das estruturas com essas mudanças indica que esse método (PBE0) é pouco

sensível às alterações do conjunto de bases. No Apêndice D estão representadas as estruturas propostas em cada uma dessas variações, deixando explícito que não houve diferença significativa entre elas.

Figura 64 - Sobreposição das estruturas de **C**₁ e **C**₂ obtidas por difração de raios-X (em verde) e calculada pelo método PBE0 (em azul)

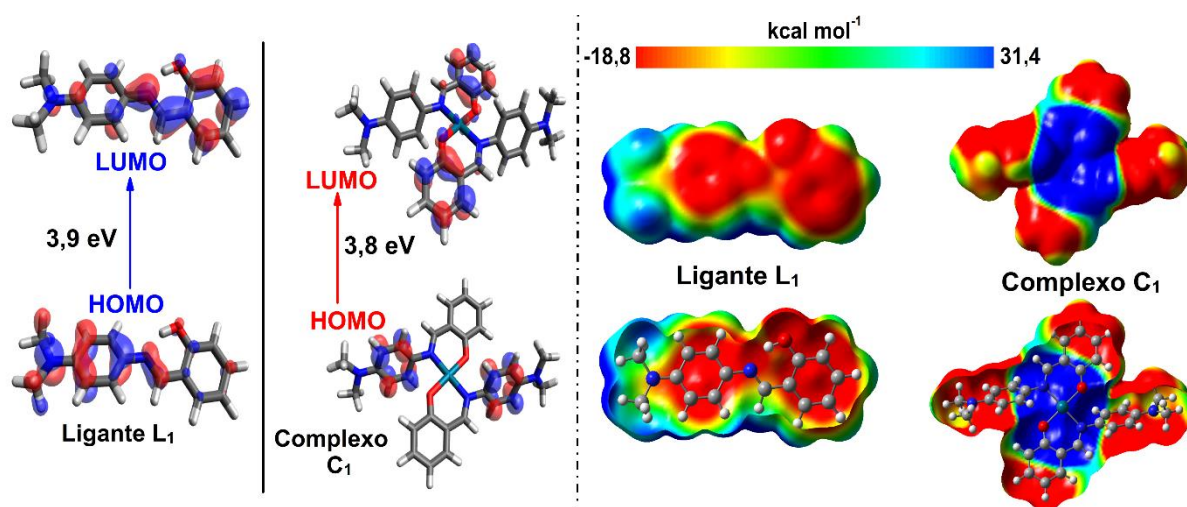


Fonte: do autor

As formas dos orbitais moleculares de fronteira e o mapa do potencial eletrostático molecular dos compostos **L**₁ e **C**₁ podem ser vistas na Figura 65. O orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) do complexo **C**₁ é formado exclusivamente pelos orbitais π (pi ligante) localizados nos anéis aromáticos anilínicos, enquanto o orbital molecular vazio de mais baixa energia (LUMO) são predominantemente de natureza π^* (pi antiligante) e estão localizados nos anéis aromáticos que formam o anel quelato, com uma pequena participação dos orbitais $4d$ do paládio. Em **L**₁, o HOMO é formado pelos orbitais π dos anéis anilínicos e da imina, com uma contribuição do orbital não-ligante com dois elétrons do nitrogênio, enquanto o LUMO é de natureza π^* , com maior participação do anel aromático ligado ao oxigênio, só que mais deslocalizado. Essa similaridade entre os orbitais moleculares de fronteira do ligante e do complexo justifica, portanto, a proximidade entre os valores de diferença de energia entre HOMO e LUMO. Essa diferença, que foi de 3,8 eV para o complexo **C**₁, está de acordo as de outros complexos de paládio (KAYA et al., 2014b, 2015). A partir da diferença entre o HOMO e o LUMO, é possível avaliar quantitativamente a estabilidade cinética, onde uma maior diferença indica uma maior estabilidade da estrutura e uma menor reatividade química (AIHARA, 1999). Na Tabela 17 encontram-se os autovalores dos orbitais HOMO e LUMO dos ligantes **L**₁ e **L**₂ e dos seus respectivos complexos. Nos mapas de potencial

eletrostático molecular, as regiões de carga negativa (indicadas em vermelho) no ligante **L**₁ estão localizadas ao longo dos anéis aromáticos e da ligação imínica, enquanto que as de carga positiva (indicadas em azul) estão principalmente nos grupos alquila ligados ao nitrogênio. Já o mapa do complexo **C**₁ mostra uma região positiva distribuída na esfera de coordenação, enquanto regiões negativas são observadas nos anéis aromáticos.

Figura 65 - Diferença de energia entre os orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO) e mapa do potencial eletrostático dos compostos **L**₁ e **C**₁



Fonte: do autor

Tabela 17 - Autovalor dos orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO (em eV), e a diferença entre eles, (ΔE , em eV)

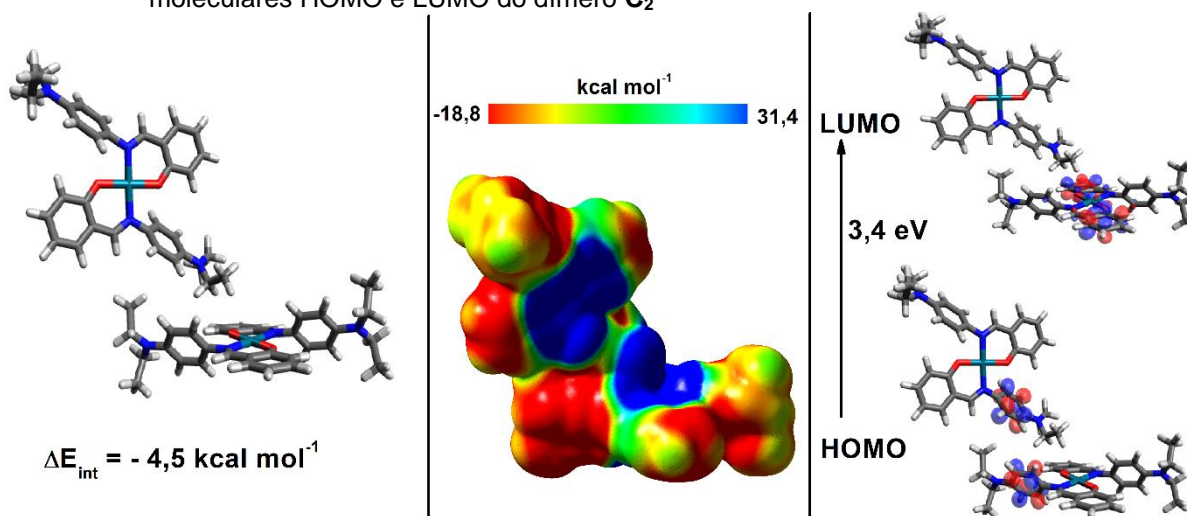
Estrutura	HOMO	LUMO	ΔE
L ₁	-5,2	-1,3	3,9
L ₂	-5,2	-1,5	3,7
C ₁	-5,0	-1,2	3,8
C ₂	-4,9	-1,2	3,7
DÍMERO C ₂	-4,7	-1,3	3,4

Fonte: do autor

Como os ligantes **L**₁ e **L**₂ são muito parecidos, tanto a análise dos orbitais moleculares de fronteira quanto a do mapa do potencial eletrostático do ligante **L**₂ não apresentaram diferenças significativas em relação aos de **L**₁. Como duas moléculas independentes assimétricas foram observadas na célula unitária do complexo **C**₂, o cálculo de DFT foi realizada usando as coordenadas cristalográficas como ponto de partida para o procedimento de otimização, com o intuito de avaliar as propriedades eletrônicas desse conjunto dimérico. O resultado obtido encontra-se na Figura 66. A

energia de interação foi calculada considerando a diferença entre energia do dímero e duas vezes a energia obtida para a estrutura **C₂**, apresentando um valor de - 4,5 kcal mol⁻¹. Essa pequena energia de interação também é um indicativo de que as forças de van der Waals governam a formação desse dímero auto-montado, assim como em outros complexos na literatura (KRISYUK et al., 2013; MAHMOUDI et al., 2018). Ao visualizar a mapa do MEP, nenhuma alteração pode ser vista na distribuição de carga com a interação entre as duas estruturas de **C₂**, o que também indica a fraca interação entre as duas moléculas nesse dímero. As diferenças de HOMO e LUMO de cada um dos confôrmeros e do dímero não mostraram diferença, como pode ser visto na Tabela 17. Nesse dímero, o HOMO ainda é caracterizado por orbitais π em anéis aromáticos anilínicos, embora esteja distribuído ao longo de um dos anéis de fenilamina de cada uma das moléculas, enquanto o LUMO mostra a mesma composição e está localizado exclusivamente em um dos confôrmeros, como ilustrado na Figura 66.

Figura 66 - Estrutura otimizada, mapa do potencial eletrostático e diferença de energia dos orbitais moleculares HOMO e LUMO do dímero **C₂**

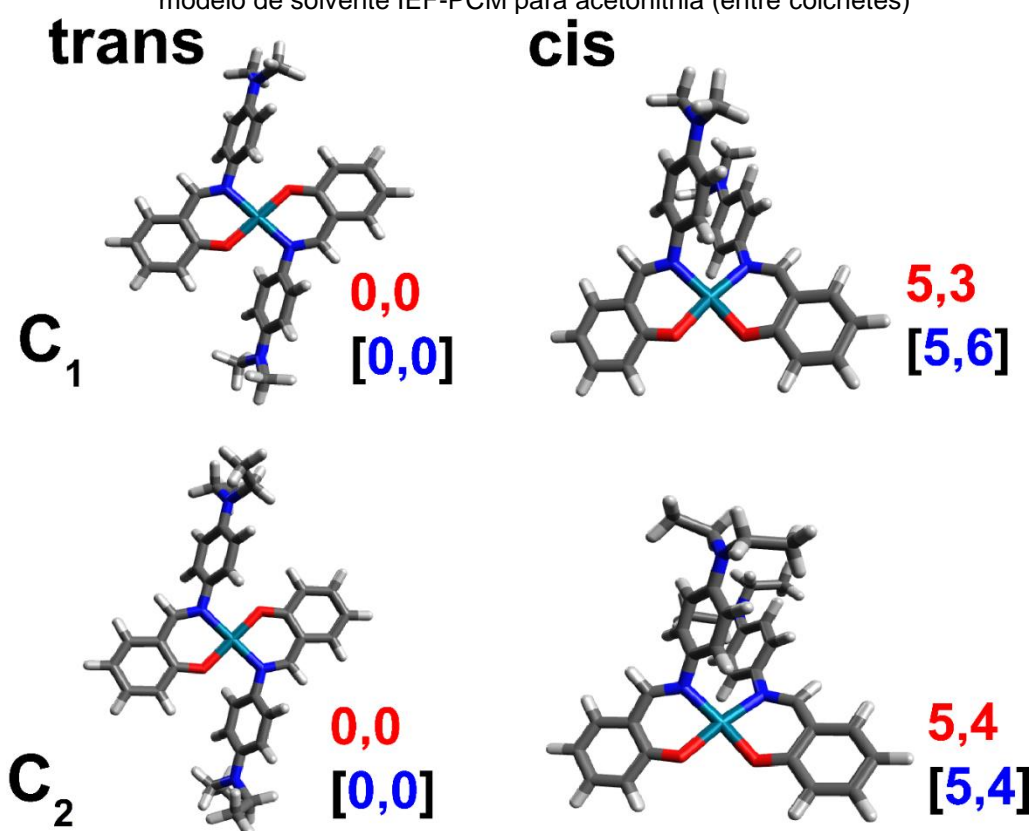


Fonte: do autor

Apesar de a configuração *trans* ser o arranjo estrutural mais comum em empacotamentos cristalinos de compostos análogos aos estudados nesse trabalho, há alguns casos em que as estruturas podem assumir as duas configurações (*cis* e *trans*) independentes nesse empacotamento, ou mesmo apresentar ambas as formas em solução (BAIDINA; ZHARKOVA; KOROL'KOV, 2012; HOWIE; CHUN; FAY, 2019; KAYA et al., 2014a, 2015; IL'IN et al., 2017). Por isso, cálculos adicionais de DFT

também foram utilizados para elucidar a estereoquímica da esfera de coordenação desses complexos. A Figura 67 apresenta as estruturas otimizadas para os complexos **C**₁ e **C**₂ nas configurações *cis* e *trans*, sendo que os valores entre colchetes são de estabilidade relativa, em kcal mol⁻¹. A diferença de energia entre os estereoisômeros *cis-trans* é de 5,6 kcal mol⁻¹, mostrando que o isômero *trans*, que apresenta a menor energia, é o mais estável. Essas diferenças de energia entre as duas formas estão associadas a um pequeno aumento nas repulsões eletrostáticas e estéricas.

Figura 67 - Estabilidade relativa (em kcal mol⁻¹) entre configurações *cis-trans* dos complexos **C**₁ e **C**₂ calculada na fase gasosa e no efeito solvente com o modelo de solvente IEF-PCM para acetonitrila (entre colchetes)



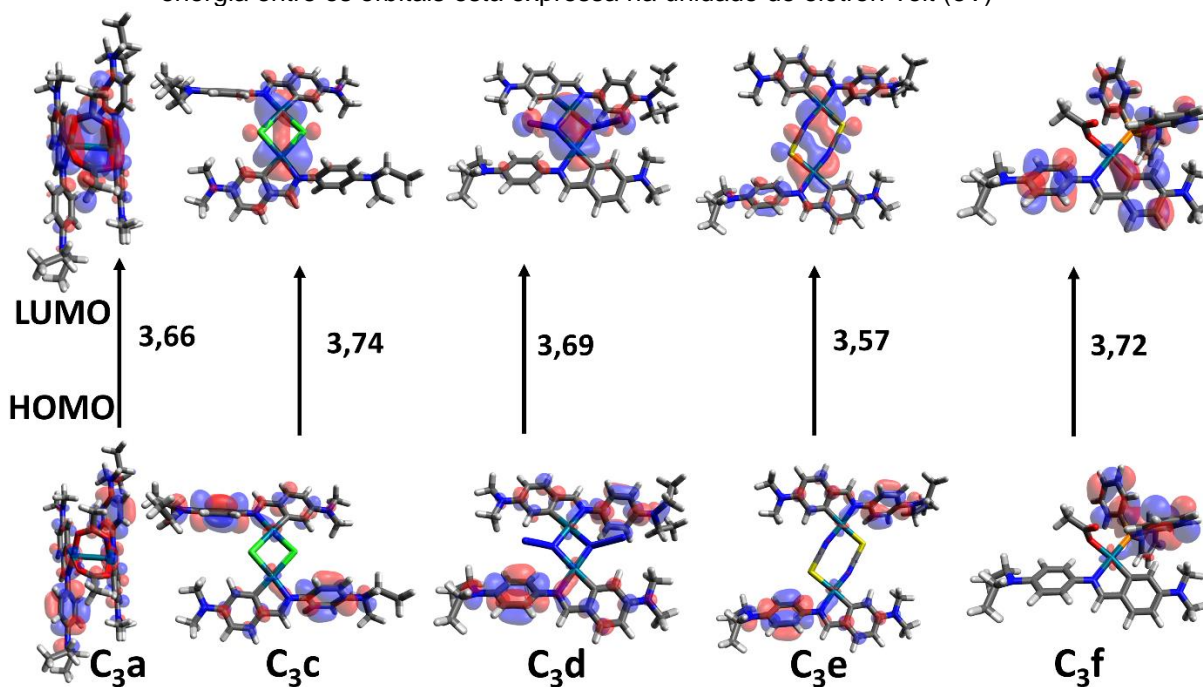
Fonte: do autor

4.6.2 Análise dos dados dos complexos derivados de **L**₃

A análise dos orbitais de fronteira também foi realizada para os complexos derivados de **L**₃, como pode ser visto na Figura 68. A densidade dos HOMOs em todos

os complexos da série, com exceção de **C₃f**, foi majoritariamente composta por orbitais π do ligante localizados principalmente nos anéis aromáticos não coordenados (que não se ligam diretamente ao paládio). No complexo **C₃f**, essa densidade se localiza nos orbitais π dos anéis aromáticos da trifenilfosfina. Já os LUMOs de praticamente todos os complexos da série são compostos majoritariamente pelos orbitais d do paládio. Os únicos que apresentam diferenças são os complexos **C₃e** e **C₃f**. No caso do LUMO do complexo **C₃e**, além da participação dos orbitais d do paládio, há também uma contribuição do par de elétrons desemparelhados do ligante tiocianato, o que explica a menor diferença de energia entre orbitais HOMO-LUMO. O LUMO do complexo **C₃f**, também apresenta uma composição diferenciada, pelos orbitais π -anti-ligantes deslocalizados em ambos os ligantes, o que indica a maior diferença de energia entre os orbitais de fronteira. No entanto, com base nos valores demonstrados na Figura 68, as estruturas apresentam estabilidade cinéticas similares.

Figura 68 - Análise dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO (autovalor=0.05 a.u.). A diferença de energia entre os orbitais está expressa na unidade de elétron-volt (eV)

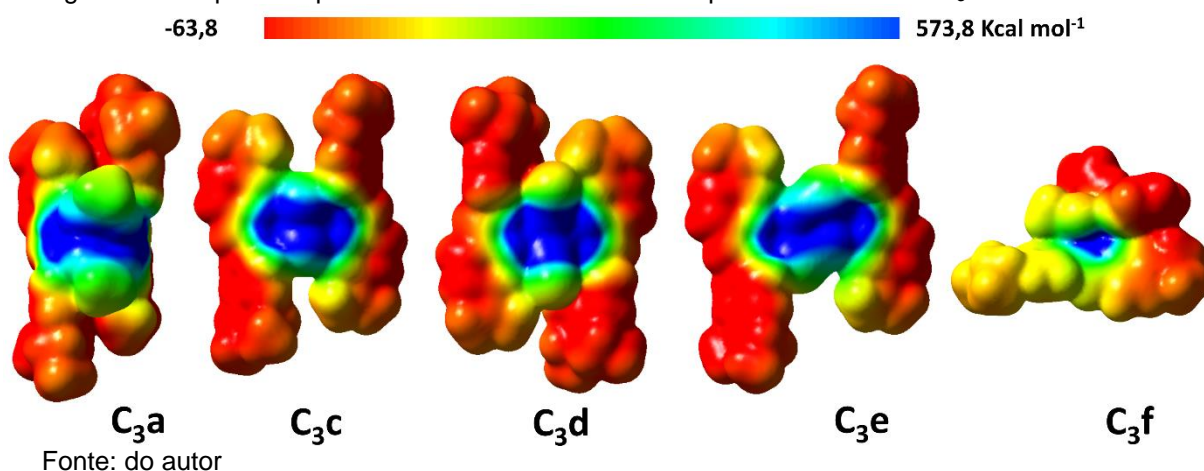


Fonte: do autor

O mapa do potencial eletrostático desses complexos também foi gerado (Figura 69). Assim como as estruturas anteriores, a distribuição de carga positiva está centralizada na esfera de coordenação de cada uma das estruturas, ao passo que as

cargas negativas estão centralizadas no ligante, principalmente nos anéis aromáticos das iminas.

Figura 69 - Mapas dos potenciais eletrostáticos dos complexos derivado de L_3



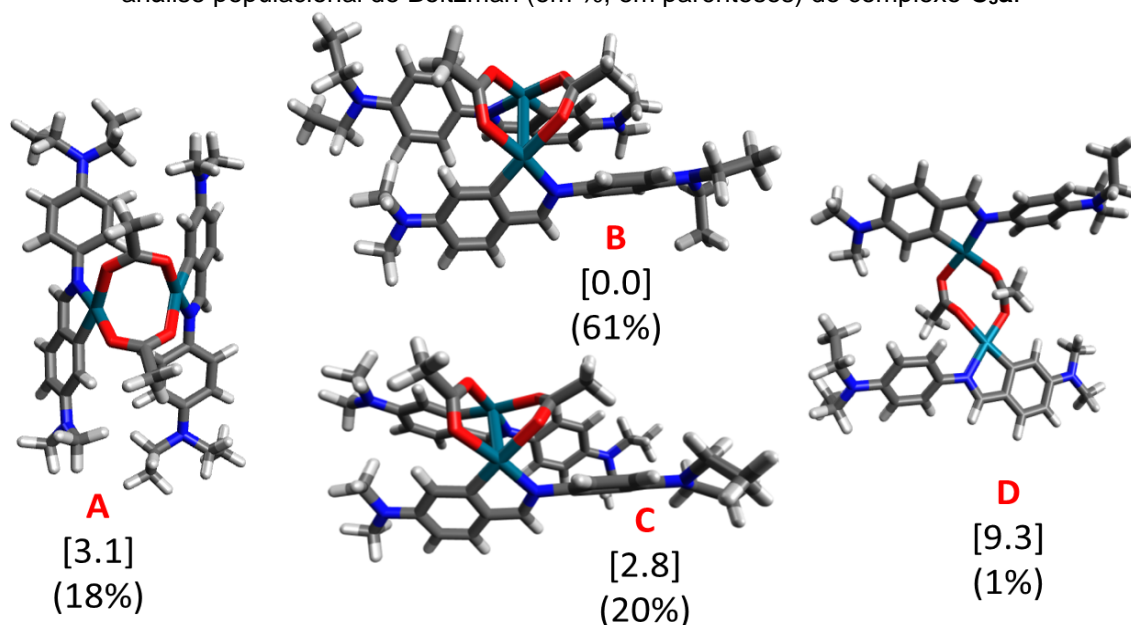
Cálculos químico quânticos foram aplicados na análise de diferentes configurações para cada um dos complexos dessa série, visto que não foram obtidos monocristais para medidas de DRX. Uma das análises foi voltada para a energia livre de Gibbs relativa calculada a 298,15 K (em 1 atm) no solvente acetonitrila. Uma análise da distribuição de Boltzman também foi aplicada, fornecendo um resultado probabilístico com respeito ao equilíbrio termodinâmico entre os possíveis isômeros. A análise de Boltzman é baseada no cálculo da função peso de Boltzman, P_i (em %), como na equação a seguir, onde ΔG , R e T referem-se a energia livre de Gibbs (a 298,15K e 1 atm), a constante dos gases ideais e a temperatura (298,15K), respectivamente.

$$P_i = \frac{e^{-\Delta G/RT}}{\sum_n e^{-\Delta G_n/RT}} \times 100\%$$

Quatro estruturas foram consideradas para o complexo **C_{3a}**, como reportado na Figura 70. Com base nos valores de ΔG , o isômero **B** é a estrutura mais estável apresentando uma distância entre os átomos de paládio (Pd...Pd) de 2,985 Å. É interessante notar que os dados cristalográficos indicam uma variação de entre 2,842 e 2,979 Å, o que é menor do que a soma dos raios de van der Waals (3,15 Å) (DUDKINA et al., 2017; NEFEDOV et al., 2009; SANTANA et al., 2016). Já com base

na análise de Boltzman, a estrutura **B** indica ser a configuração mais estável entre os outros três isômeros com uma população de 61%.

Figura 70 - Análise da energia livre de Gibbs relativa (em kcal mol⁻¹; entre colchetes) e os valores da análise populacional de Boltzman (em %; em parênteses) do complexo **C_{3a}**.



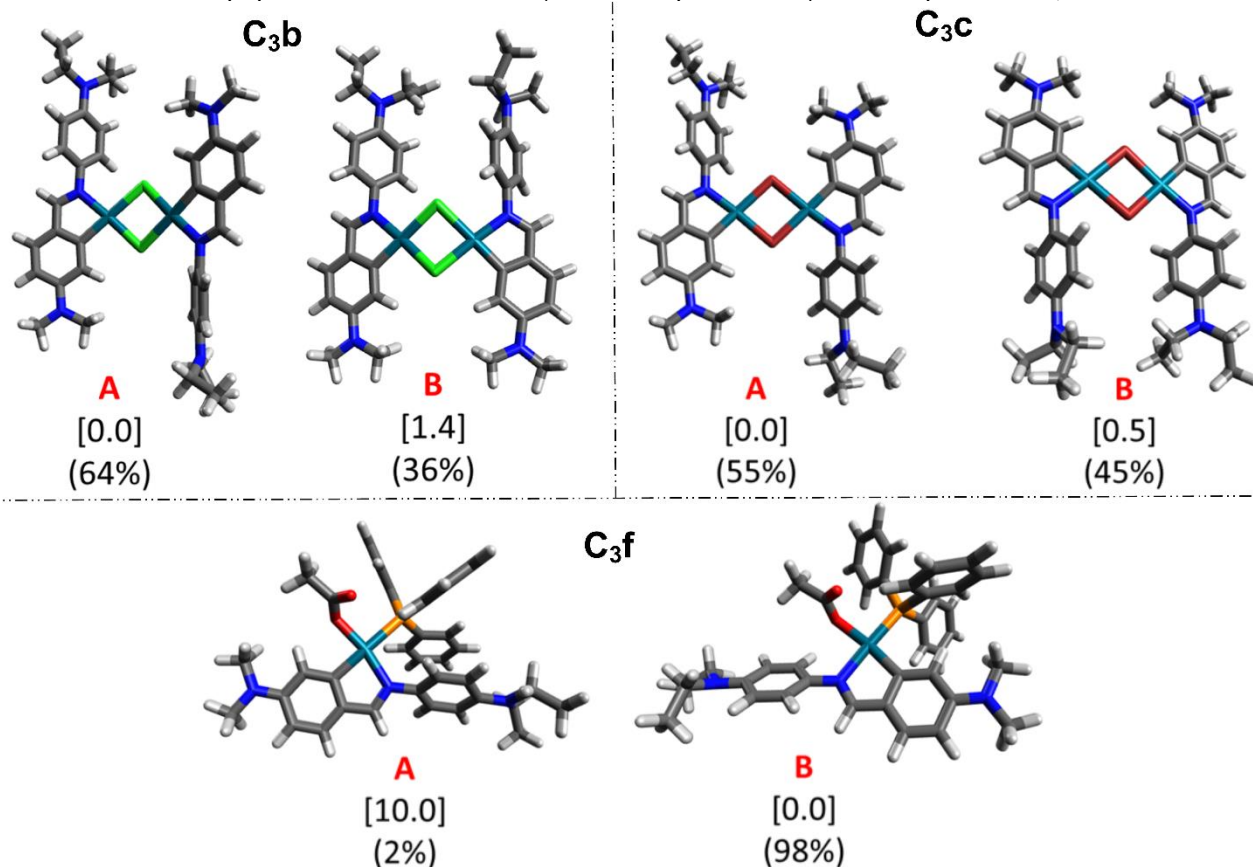
Fonte: do autor

Particularmente, o isômero **A** refere-se ao efeito da rotação dos anéis aromáticos na estrutura do complexo, levando a um aumento na energia livre de Gibbs de 3 kcal mol⁻¹, o que indica que essa rotação leva a uma diminuição na estabilidade estrutural do complexo **C_{3a}**, demonstrando um aumento na distância Pd...Pd para 3,317 Å. Já a estrutura **C** representa uma mudança na orientação do ligante, o que também levou a uma diminuição de estabilidade próximo do mesmo valor observado para o isômero **A**. A estrutura **D** demonstra o efeito de uma orientação *anti* entre as pontes de acetato, que levou a um valor de ΔG em torno de 9 kcal mol⁻¹ e a um enorme aumento na distância Pd...Pd para 4,864 Å.

Nos complexos **C_{3b}** e **C_{3c}**, que apresentam as pontes com os haletos cloreto e brometo, respectivamente, as análises, ilustradas na Figura 71, foram voltadas para as mudanças de arranjo *cis/trans* do centro metálico em relação ao ligante. Em ambos os casos, a diferença de energia foi menor que 2 kcal mol⁻¹. Desta forma, os arranjos do tipo *trans* indicaram ser a população dominante para as estruturas **C_{3a}** e **C_{3b}** com os valores percentuais de 64% e 56%, respectivamente. A distância Pd...Pd para as pontes com os cloretos foi de 3,531 Å, ao passo que no caso das pontes com os brometos foi 3,753 Å. Voltando a atenção para o complexo **C_{3f}**, na Figura 71, a

diferença de energia livre de Gibbs foi bem superior, indicando um valor de ΔG de 10 kcal mol⁻¹ entre os isômeros **A** e **B**. Então, neste caso o isômero **B**, onde a fosfina se encontra em posição *trans* em relação ao nitrogênio, apresenta uma população dominante de 98%.

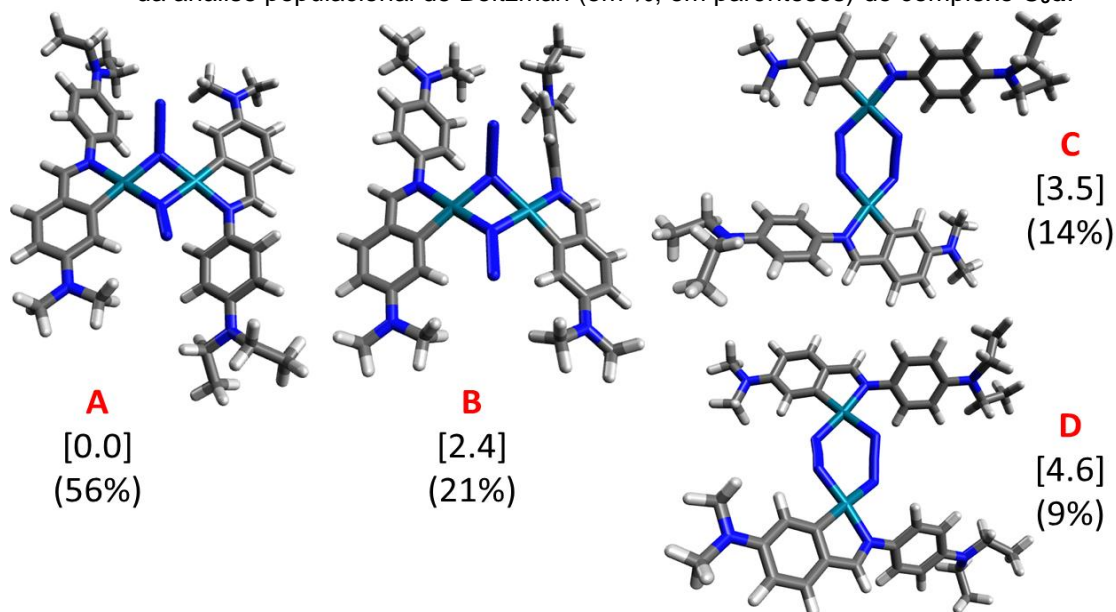
Figura 71 - Análise da energia livre de Gibbs relativa (em kcal mol⁻¹; entre colchetes) e os valores da análise populacional de Boltzman (em %; em parênteses) dos complexos **C_{3b}**, **C_{3d}** e **C_{3f}**



Fonte: do autor

Para o complexo **C_{3d}**, quatro isômeros foram considerados como pode ser visto na Figura 72. A análise de Boltzman indica o isômero **A** como a população dominante no solvente de 56%, neste caso com uma distância Pd...Pd de 3,238 Å. A diferença de energia entre os arranjos *cis/trans* do ligante apresentaram valores similares as estruturas anteriores, onde entre os isômeros **A** e **B** do complexo o ΔG foi de 2,4 kcal mol⁻¹, e entre as estruturas **C** e **D** próximo de 1 kcal mol⁻¹. É interessante notar que a mudança de configuração na esfera de coordenação, ou seja entre os isômeros **A** (azida *end-on*) e **C** (azida *end-to-end*), levou a uma diminuição de estabilidade o que consequentemente demonstrou uma população de Boltzman quatro vezes menor para configuração **C**. No caso do isômero **C**, a distância Pd...Pd calculada foi de 5,185 Å.

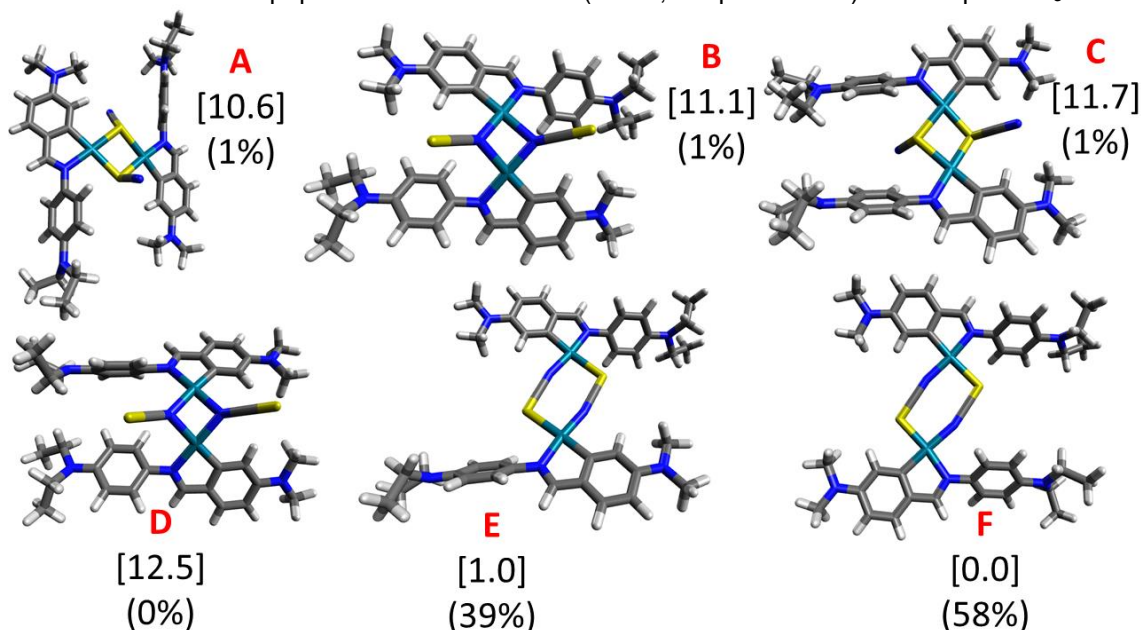
Figura 72 - Análise da energia livre de Gibbs relativa (em kcal mol⁻¹; entre colchetes) e os valores da análise populacional de Boltzman (em %; em parênteses) do complexo **C_{3d}**.



Fonte: do autor

Na Figura 73 estão presentes as possíveis configurações para o complexo **C_{3e}**, envolvendo os possíveis arranjos das pontes de tiocianato. As estruturas com as pontes –NCS– com configurações *end-to-end* demonstraram ser os arranjos mais estáveis, o que está de acordo com os resultados obtidos experimentalmente. Os isômeros **E** e **F**, que apresentam os arranjos *cis* e *trans* do modo *end-to-end* de coordenação, totalizam uma população dominante com um percentual de 97% apresentando distâncias Pd...Pd de 5,639 e 5,666 Å, respectivamente. A diferença de energia entre as configurações *end-to-end* e as demais foi superior a 10 kcal mol⁻¹. Nestes casos, a diferença de energia para as pontes –NCS– com orientações *anti* demonstraram valores inferiores a 2 kcal mol⁻¹ (tanto entre os isômeros **A** e **B** assim como as configurações **C** e **D**), e valores similares também foram estimados quando comparamos os arranjos *cis/trans* da esfera de coordenação.

Figura 73 - Análise da energia livre de Gibbs relativa (em kcal mol⁻¹; entre colchetes) e os valores da análise populacional de Boltzman (em %; em parênteses) do complexo **C_{3e}**.

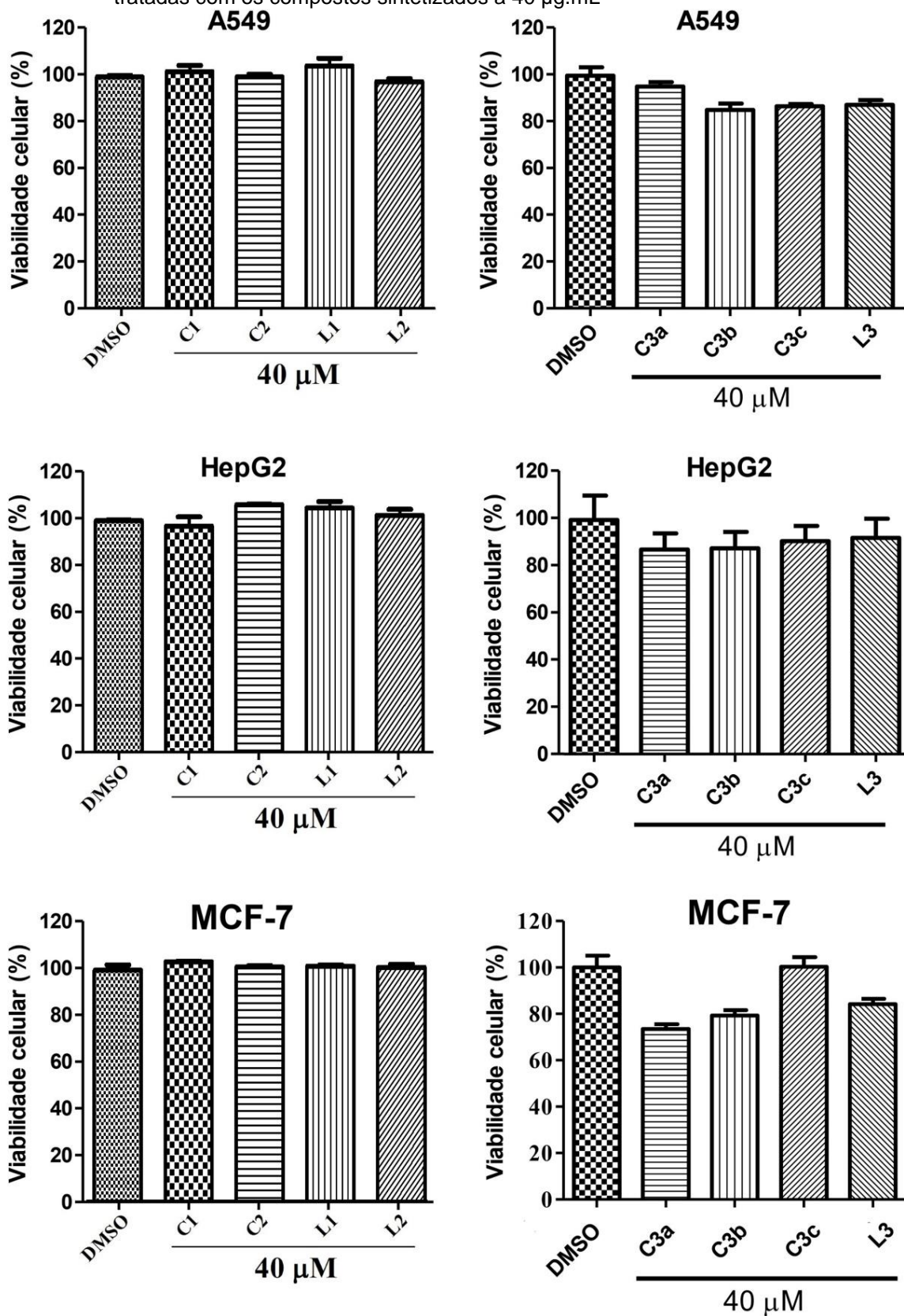


Fonte: do autor

4.7 ENSAIOS BIOLÓGICOS

Na Figura 74 encontram-se os resultados obtidos pelos testes de viabilidade celular de três linhagens de células derivadas de tumores humanos. Os compostos **C_{3d}**, **C_{3e}** e **C_{3f}** não apresentaram solubilidade suficiente em DMSO para a obtenção das concentrações necessárias, inviabilizando a realização dos testes. A análise dos gráficos obtidos mostra que os ligantes **L₁** e **L₂**, e seus respectivos complexos (**C₁** e **C₂**), não apresentaram atividade em nenhuma das três linhagens celulares testadas. Já o composto **C_{3a}** merece destaque, pois proporcionou uma redução de aproximadamente 30% na viabilidade celular das células do tipo MCF-7, derivadas de tumor mamário humano, quando utilizado em uma concentração de 40 µl. Os compostos **L₃** e **C_{3c}**, na mesma concentração e na mesma linhagem celular, apresentaram uma redução da viabilidade celular de aproximadamente 20%. As modificações estruturais em relação aos compostos da literatura semelhantes que apresentaram atividade prejudicaram a ação desses compostos, tanto pela diminuição da atividade quanto pelos problemas com a solubilidade (ALBERT et al., 2013, 2017; FAGHIH et al., 2018).

Figura 74 - Viabilidade celular (%) determinada por meio do ensaio MTS em culturas de células tratadas com os compostos sintetizados a $40 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$



Fonte: do autor

5 CONCLUSÃO

Uma nova base de Schiff e oito novos complexos de paládio (II) foram sintetizados a partir da reação dessa nova base e de outras duas já relatadas na literatura, com paládio ($\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$ e $[\text{Pd}(\text{AcO})_2]$), haletos (Cl^- e Br^-), pseudohaletos (N_3^- e SCN^-) e trifenilfosfina.

As análises espectroscópicas bem como as análises elementar e térmica corroboraram as fórmulas e estruturas propostas para os complexos. O comportamento térmico dos compostos é característico da termodecomposição de compostos de paládio, onde a parte orgânica é totalmente decomposta, formando PdO que, na sequência, é reduzido à Pd^0 . Os dados obtidos por espectroscopia de absorção no infravermelho e ressonância magnética nuclear sugerem que houve a ciclometalação, no caso do complexo **C3a**, visto que as alterações, principalmente no RMN, mostram o deslocamento dos sinais referentes à imina e o desdobramento dos sinais dos anéis aromáticos, mostrando que a coordenação ocorreu pelo nitrogênio da imina e pelo carbono do anel aromático, formando um dímero com os acetatos em ponte entre esses paládios. A manutenção dos outros sinais mostra que a estrutura do ligante não teve uma mudança significativa. Já nos complexos **C1** e **C2**, o desaparecimento do sinal referente ao OH no ^1H RMN e o deslocamento dos sinais referentes à imina indicam que o paládio se ligou ao nitrogênio e ao oxigênio de duas moléculas do ligante, formando anéis.

Apesar de não ter apresentado uma citotoxicidade considerável, os compostos **L3**, **C3a** e **C3c** diminuíram a viabilidade celular de uma linhagem celular de tumor mamário humano. Além disso, três dos complexos sintetizados não puderam ser testados por razões de solubilidade.

Os dados de difratometria de raios X de monocristal dos compostos **C1** e **C2** foram essenciais na elucidação estrutural desses dois compostos. A geometria de coordenação ao redor do centro metálico é quadrática planar levemente distorcida evidenciada pelos ângulos de ligação obtidos dos dados cristalográficos, onde os planos de coordenação são formados pelos átomos de O e N de cada um dos dois ligantes, coordenados na posição trans. As superfícies de Hirshfeld elucidaram como ocorre o empacotamento cristalino desses dois complexos e os cálculos teóricos realizados corroboraram as proposições experimentais os dados cristalográficos, visto que os modos de coordenação apresentados nas estruturas cristalinas e os propostos

para esses complexos são os mais estáveis na simulação. Além disso, para os demais complexos, dos quais não foram obtidos monocristais, as estruturas otimizadas que apresentaram um maior percentual na distribuição de Boltzman (relacionada com a energia livre de Gibbs) foram coincidentes com os modos de coordenação propostos pelos dados experimentais, o que corrobora, portanto, esses dados.

Diante dos resultados apresentados nesse trabalho, conclui-se que estudos mais aprofundados dessa nova série de compostos são necessários, visto que as modificações propostas em relação aos compostos que já apresentam atividade não forneceram o resultado esperado. Esses novos estudos serão baseados propostas de alterações estruturais nesses complexos, como modificações pontuais nos ligantes imínicos e a utilização de outras fosfinas com propriedades diferentes, com o intuito de minimizar os problemas de solubilidade e potencializar a atividade farmacológica. Outra possibilidade é avaliar a citotoxicidade frente a outras linhagens tumorais e também à *Leishmania*, fungos e bactérias patogênicos, visto que compostos semelhantes aos sintetizados nesse trabalho se mostraram ativos frente a essas patologias.

Entretanto os dados da caracterização estrutural, principalmente de raios X, amparados pelos cálculos teóricos, possibilitaram uma ampla discussão sobre Química Supramolecular envolvendo esses compostos de coordenação, o que enriqueceu de maneira significativa esse trabalho.

REFERÊNCIAS

ADAMO, C.; BARONE, V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. **Journal of Chemical Physics**, v. 110, n. 13, p. 6158–6170, Apr. 1999.

AIHARA, J. Reduced HOMO–LUMO gap as an index of kinetic stability for polycyclic aromatic hydrocarbons. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 103, n. 37, p. 7487–7495, Sept. 1999.

ALAMA, A. et al. Organometallic compounds in oncology: implications of novel organotin as antitumor agents. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 9–10, p. 500–508, May 2009.

ALBERT, J. et al. Cyclopalladated benzophenone imines: synthesis, cytotoxicity against human breast adenocarcinoma cell lines and DNA interaction. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 724, p. 289–296, Jan. 2013.

ALBERT, J. et al. Endo and exo cyclopalladated (E)- N -([1,1'-biphenyl]-2-yl)-1-mesitylmethanimines: anticancer, antibacterial and antioxidant activities. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 839, p. 116–125, June 2017.

ALBERT, J. et al. Synthesis and crystal structure of the dinuclear cyclopalladated compounds of methyl (E)-4-(benzylideneamino)benzoate with acetato and chlorido bridge ligands: study of their splitting reactions with pyridine. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 815–816, p. 44–52, Aug. 2016.

ALI, S. S. et al. Pharmaceutical potential of a novel chitosan derivative Schiff base with special reference to antibacterial, anti-biofilm, antioxidant, anti-inflammatory, hemocompatibility and cytotoxic activities. **Pharmaceutical Research**, v. 36, n. 1, Jan. 2019.

ALIWAINI, S. et al. A novel binuclear palladacycle complex inhibits melanoma growth in vitro and in vivo through apoptosis and autophagy. **Biochemical Pharmacology**, v. 86, n. 12, p. 1650–1663, Dec. 2013.

ALKIM, H. et al. Role of bismuth in the eradication of helicobacter pylori. **American Journal of Therapeutics**, v. 24, n. 6, p. e751–e757, Jan. 2017.

ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J. Metal-based drugs that break the rules. **Dalton Transactions**, v. 45, n. 8, p. 3201–3209, 2016.

ALVES, F. E.; SILVA, P. P.; GUERRA, W. Metais do grupo da platina: história, propriedades e aplicações. **Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, p. 28–33, 2010.

ANDERSON, B. O. The breast health global initiative: why it matters to all of us. **Oncology**, v. 24, n. 13, 2010.

ANSARI, K. I. et al. Manganese(III)-salens induce tumor selective apoptosis in human cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 103, n. 5, p. 818–826, May 2009.

ARULMURUGAN, S.; KAVITHA, H. P.; VENKATRAMAN, B. R. Biological activities of schiff base and its complexes: A review. **Rasayan Journal of Chemistry**, v. 3, n. 3, p. 385–410, 2010.

ATKINS, P. W. et al. **Shriver & Atkins inorganic chemistry**. New York: Oxford University Press, 2010.

BAIDINA, I. A.; ZHARKOVA, G. I.; KOROL'KOV, I. V. Single crystal X-ray study of a volatile trans-bis-(2-methoxy-2,6-dimethyl-3-iminoheptane-5-onato)Pd(II) complex. **Journal of Structural Chemistry**, v. 53, n. 6, p. 1125–1130, Nov. 2012.

BARRA, C. V.; NETTO, A. V. G. Antitumour complexes and DNA interactions and their tools of analysis: an approach to metalointercalators. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 1998–2016, 2015.

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

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

BET, M. R.; GOISSIS, G.; PLEPIS, A. M. G. Compósitos colágeno aniônico: fosfato de cálcio. Preparação e caracterização. **Química Nova**, v. 20, n. 5, p. 475–477, Oct. 1997.

BOER, D. R.; CANALS, A.; COLL, M. DNA-binding drugs caught in action: the latest 3D pictures of drug-DNA complexes. **Dalton Trans.**, n. 3, p. 399–414, 2009.

BOJARSKA, J.; MANIUKIEWICZ, W. Investigation of intermolecular interactions in finasteride drug crystals in view of X-ray and Hirshfeld surface analysis. **Journal of Molecular Structure**, v. 1099, p. 419–426, 11 Nov. 2015.

BOSCH, F.; ROSICH, L. The contributions of Paul Ehrlich to Pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. **Pharmacology**, v. 82, n. 3, p. 171–179, 2008.

BOWLER, B. E.; LIPPARD, S. J. Modulation of platinum antitumor drug binding to DNA by linked and free intercalators. **Biochemistry**, v. 25, n. 10, p. 3031–3038, May 1986.

BOZZA, G. F. et al. Synthesis and thermal behavior study of complexes of the type $[Pd(\mu-X)(4\text{-eb-p-phen})_2]$ ($X = Cl, Br, I, N_3, NCO, SCN$) and 4-eb-p-phen [bis(4-ethylbenzyl)p-phenylenediimine]. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 118, n. 1, p. 67–74, Oct. 2014.

BRAGA, A. L.; LÜDTKE, D. S.; ALBERTO, E. E. Chalcogen-containing oxazolines in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17, n. 1, p. 11–15, 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2019b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **O que é câncer?** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 27 jan. 2020a.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, Nov. 2018.

BUDIGE, G. et al. synthesis, characterization and biological evaluation of mononuclear Co(II), Ni(II), Cu(II) and Pd(II) complexes with new N₂O₂ Schiff base ligands. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 59, n. 2, p. 166–171, 2011.

CAIRES, A. C. F. Recent advances involving palladium (II) Complexes for the cancer therapy. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 5, p. 484–491, Sept. 2007.

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

CAIRES, A. C. F.; MAURO, A. E. Compostos ciclometalados de coordenação intramolecular. **Química Nova**, v. 19, n. 1, p. 59–72, 1996.

CALLADINE, C. R. **Understanding DNA : the molecule & how it works**. New York: Elsevier Academic Press, 2004.

CASAGRANDE, O. L. et al. Synthesis and solid-state structural characterization of di- μ -azido-bis[azido(N, N-diethylethylenediamine)copper(II)]. **Transition Metal Chemistry**, v. 14, n. 1, p. 45–47, Feb. 1989.

CHEN, D. et al. Metal complexes, their cellular targets and potential for cancer therapy. **Current Pharmaceutical Design**, v. 15, n. 7, p. 777–791, 2009.

CHEN, J.; BROWNE, W. R. Photochemistry of iron complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 374, p. 15–35, Nov. 2018.

CHOY, H.; PARK, C.; YAO, M. Current status and future prospects for satraplatin, an oral platinum analogue. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 6, p. 1633–1638, Mar. 2008.

CHRISTIANSON, D. Structural chemistry and biology of manganese metalloenzymes. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 67, n. 2–3, p. 217–243, 1997.

CLARK, R. J. H.; FLINT, C. D.; HEMPLEMAN, A. J. F.t.i.r. and Raman spectra of triphenylphosphine, triphenylarsine, triphenylstibine, and dibenzylsulphide. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy**, v. 43, n. 6, p. 805–816, Jan. 1987.

CUNHA, M. S. **Análise de ligação de hidrogênio por superfície de Hirshfeld**. 2017. 100f. Dissertação (Mestrado em Química) - Departamento de Ciências Exatas - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2017.

CUTILLAS, N. et al. Anticancer cyclometalated complexes of platinum group metals and gold. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 257, n. 19–20, p. 2784–2797, Oct. 2013.

DA SILVA, C. M. et al. Schiff bases: a short review of their antimicrobial activities. **Journal of Advanced Research**, v. 2, n. 1, p. 1–8, 2011.

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

n. 3, p. 466–469, Mar. 1978.

DE ALMEIDA, E. T. et al. Thermal study of cyclopalladated complexes of the type [Pd2(dmba)2X2(bpe)]. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 82, n. 2, p. 361–364, Nov. 2005a.

DE ALMEIDA, V. L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118–129, 2005b.

DEHAND, J.; PFEFFER, M. Cyclometallated compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 18, n. 3, p. 327–352, Mar. 1976.

DEO, K. M. et al. Platinum coordination compounds with potent anticancer activity. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 375, p. 148–163, Nov. 2018.

DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. J.; POPLE, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods. ix. an extended gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 54, n. 2, p. 724–728, Jan. 1971.

DJAKOVITCH, L. et al. Pd-catalyzed Heck arylation of cycloalkenes—studies on selectivity comparing homogeneous and heterogeneous catalysts. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 219, n. 1, p. 121–130, Sept. 2004.

DOLOMANOV, O. V. et al. OLEX2 : a complete structure solution, refinement and analysis program. **Journal of Applied Crystallography**, v. 42, n. 2, p. 339–341, Apr. 2009.

DORI, Z.; ZIOLO, R. F. Chemistry of coordinated azides. **Chemical Reviews**, v. 73, n. 3, p. 247–254, June 1973.

DUDKINA, Y. B. et al. Redox trends in cyclometalated palladium(II) complexes. **Dalton Transactions**, v. 46, n. 1, p. 165–177, 2017.

DUPONT, J.; CONSORTI, C. S.; SPENCER, J. The potential of palladacycles: more than just precatalysts. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 6, p. 2527–2572, June 2005.

EL-KHOULY, M. E.; EL-MOHSNAWY, E.; FUKUZUMI, S. Solar energy conversion: from natural to artificial photosynthesis. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, v. 31, p. 36–83, June 2017.

FAGHIH, Z. et al. Palladium (II) complexes based on Schiff base ligands derived from ortho-vanillin; synthesis, characterization and cytotoxic studies. **Inorganica Chimica Acta**, v. 471, p. 404–412, 2018.

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

FERNANDES, K. S. et al. Infrared-spectroscopy analysis of zinc phosphate and nickel and manganese modified zinc phosphate coatings on electrogalvanized steel. **REM: Revista Escola de Minas**, v. 64, n. 1, p. 45–49, Mar. 2011.

FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H. A química inorgânica na terapia do câncer. **Cadernos Temáticos de química nova na escola**, n. 6, p. 2–7, 2005.

FORTUNE, J. M.; OSHEROFF, N. Topoisomerase II as a target for anticancer drugs: when enzymes stop being nice. **Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology**, v. 64, p. 221–53, 2000.

FRANCL, M. M. et al. Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. **The Journal of Chemical Physics**, v. 77, n. 7, p. 3654–3665, Oct. 1982.

FREITAS, M. R. DE et al. The role of apoptosis in cisplatin-induced ototoxicity in rats. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 75, n. 5, p. 745–752, Oct. 2009.

FREZZA, M. et al. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy. **Current Pharmaceutical Design**, v. 16, n. 16, p. 1813–1825, May 2010.

FRICKER, S. P. Metal based drugs: from serendipity to design. **Dalton Transactions**, n. 43, p. 4903–4917, 2007.

FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 09, Revision A.02**, Gaussian, 2016. Disponível em: <<https://www.scienceopen.com/document?vid=839f33cc-9114-4a55-8f1a-3f1520324ef5>>. Acesso em: 28 jan. 2020

GAROUFIS, A.; HADJIKAKOU, S. K.; HADJILIADIS, N. Palladium coordination compounds as anti-viral, anti-fungal, anti-microbial and anti-tumor agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, n. 9–10, p. 1384–1397, May 2009.

GLENDENING, E. D.; LANDIS, C. R.; WEINHOLD, F. NBO 6.0: Natural bond orbital analysis program. **Journal of Computational Chemistry**, v. 34, n. 16, p. 1429–

1437, June 2013.

GOLUB, A. M.; KOHLER, H.; SKOPENKO, V. V. Chemistry of pseudohalides. **Topics in Inorganic and General Chemistry**, v. 21, 1986.

GOU, Y. et al. Structure and biological properties of mixed-ligand Cu(II) Schiff base complexes as potential anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 134, p. 207–217, 2017.

GUMUS, I. et al. Hirshfeld surface analyses and crystal structures of supramolecular self-assembly thiourea derivatives directed by non-covalent interactions. **Journal of Molecular Structure**, v. 1157, p. 78–88, Apr. 2018.

GUNATILLEKE, S. S. et al. Inhibition of cathepsin B by Au(I) complexes: a kinetic and computational study. **JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 13, n. 4, p. 555–561, May 2008.

HAMEED, A. et al. Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010-2015). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 27, n. 1, p. 63–79, Jan. 2017.

HANWELL, M. D. et al. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, v. 4, n. 1, p. 17, Dec. 2012.

HAY, P. J.; WADT, W. R. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 82, n. 1, p. 299–310, Jan. 1985.

HO, G. Y.; WOODWARD, N.; COWARD, J. I. G. Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 102, p. 37–46, 2016.

HOESCHELE, J. D. Biography of professor Barnett Rosenberg: a tribute to his life and his achievements. **Anticancer Research**, v. 34, n. 1, p. 417–421, 2014.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. B864–B871, Nov. 1964.

HOUSECROFT, C. E.; SHARPE, A. G. **Inorganic chemistry**. New York: Pearson Prentice Hall, 2005.

HOWIE, J. K.; CHUN, H.; FAY, R. C. Preparation, characterization, X-ray crystal structures, and isomerization equilibria and kinetics of cis- and trans-bis(5-imino-2,2-dimethyl-3-hexanonato-N,O)palladium(II). **Inorganica Chimica Acta**, v. 489, p. 280–286, Apr. 2019.

HUHEEY, J. E.; KEITER, E. A.; KEITER, R. L. **Inorganic chemistry: principles of structure and reactivity**. 4. ed. New York: Prentice Hall, 1997.

HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. VMD: Visual molecular dynamics. **Journal of Molecular Graphics**, v. 14, n. 1, p. 33–38, Feb. 1996.

HUQ, F. et al. Studies on the activity of three palladium(II) compounds of the form: trans-PdL₂Cl₂ where L=2-hydroxypyridine, 3-hydroxypyridine, and 4-hydroxypyridine. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 101, n. 1, p. 30–35, Jan. 2007.

IFTIKHAR, B. et al. Synthesis, characterization and biological assay of salicylaldehyde Schiff base Cu(II) complexes and their precursors. **Journal of Molecular Structure**, v. 1155, p. 337–348, Mar. 2018.

IL'IN, M. V. et al. Square-planar aminonitronate transition metal complexes (M = Cu^{II}, Ni^{II}, Pd^{II}, and Pt^{II}). **Inorganica Chimica Acta**, v. 467, p. 372–378, Oct. 2017.

ILAVARASI, R.; RAO, M. N. S.; UDUPA, M. R. Synthesis and characterization of palladium(II) complexes of purines and amino acids. **Indian Journal of Chemistry - Section A Inorganic, Physical, Theoretical and Analytical Chemistry**, v. 38, n. 2, p. 161–165, 1999.

JAHROMI, E. Z. et al. Palladium complexes: new candidates for anti-cancer drugs. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 13, n. 5, p. 967–989, May 2016.

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

KABESOVA, M.; GAZO, J. Structure and classification of thiocyanates and the mutual influence of their ligands. **Chemical reviews**, v. 34, n. 6, p. 41, 1980.

KAFKA, S.; KAPPE, T. Synthesis of 4-hydroxy-2(1H)-pyridones from azomethines and substituted dialkylmalonates. **Monatshefte fur Chemie Chemical Monthly**, v. 128, n. 10, p. 1019–1031, Oct. 1997.

KAĞIT, R.; DAYAN, O.; ÖZDEMİR, N. Palladium(II) and ruthenium(II) complexes bearing arylsulfonate based ligands: synthesis, structural characterization and

catalytic properties. **Polyhedron**, v. 117, p. 504–512, Oct. 2016.

KALUDEROVIĆ, G. N. et al. Palladium(II) complexes with R²edda-derived ligands. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 69, n. 8, p. 1337–1345, Apr. 2016.

KAPDI, A. R.; FAIRLAMB, I. J. S. Anti-cancer palladium complexes: a focus on PdX₂L₂, palladacycles and related complexes. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 13, p. 4751–4777, 2014.

KARAKOC, H. T. E. et al. protective effects of molsidomine against cisplatin-induced nephrotoxicity. **Advances in Clinical and Experimental Medicine : Official Organ Wroclaw Medical University**, v. 24, n. 4, p. 585–93, 2015.

KARGAR, H. et al. Synthesis, characterization, crystal structure and DFT studies of a palladium(II) complex with an asymmetric Schiff base ligand. **Journal of Molecular Structure**, v. 1179, p. 732–738, Mar. 2019.

KAYA, Y. et al. A combined experimental and theoretical investigation of a new imineoxime and its palladium(II) and platinum(II) complexes: synthesis, structural characterization and spectroscopic properties. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 133, p. 93–101, Dec. 2014b.

KAYA, Y. et al. Palladium(II) and platinum(II) complexes of a new imineoxime ligand - structural, spectroscopic and DFT/time-dependent (TD) DFT studies. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 752, p. 83–90, Feb. 2014a.

KAYA, Y. et al. Structural, spectroscopic and quantum chemical studies of acetyl hydrazone oxime and its palladium(II) and platinum(II) complexes. **Journal of Molecular Structure**, v. 1095, p. 51–60, Sept. 2015.

KEENE, F. R.; SMITH, J. A.; COLLINS, J. G. Metal complexes as structure-selective binding agents for nucleic acids. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, n. 15–16, p. 2021–2035, Aug. 2009.

KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 8, p. 573–584, Aug. 2007.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133–A1138, Nov. 1965.

KOSLYK, J. L. et al. Sodium nitroprusside: low price and safe drug to control BP during thrombolysis in AIS. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 73, n. 9, p. 755–758,

Sept. 2015.

KOSTOVA, I. Titanium and vanadium complexes as anticancer agents. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 8, p. 827–842, 2012.

KRISYUK, V. V. et al. self-assembly of coordination polymers from volatile Pd II and Pb II β -diketonate derivatives through metallophilic interactions. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2013, n. 33, p. 5738–5745, Nov. 2013.

KUDUK-JAWORSKA, J. et al. Synthesis, structural, physico-chemical and biological properties of new palladium(II) complexes with 2,6-dimethyl-4-nitropyridine. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 98, n. 8, p. 1447–1456, Aug. 2004.

LANGE, T. S. et al. Iron(III)-salophene: an organometallic compound with selective cytotoxic and anti-proliferative properties in platinum-resistant ovarian cancer cells. **PLoS ONE**, v. 3, n. 5, 2008.

MACRAE, C. F. et al. Mercury : visualization and analysis of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 39, n. 3, p. 453–457, June 2006.

MAHMOUDI, G. et al. Pb \cdots X (X = N, S, I) tetrel bonding interactions in Pb(II) complexes: X-ray characterization, Hirshfeld surfaces and DFT calculations. **CrystEngComm**, v. 20, n. 20, p. 2812–2821, 2018.

MALDONADO, C. R. et al. Nano-functionalization of metal complexes for molecular imaging and anticancer therapy. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 257, n. 19–20, p. 2668–2688, Oct. 2013.

MANSOURI-TORSHIZI, H. et al. 2,2'-Bipyridinebutyldithiocarbamatoplatinum(II) and palladium(II) complexes: synthesis, characterization, cytotoxicity, and rich DNA-binding studies. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 21, p. 9616–9625, Nov. 2008.

MAYER, I. Charge, bond order and valence in the AB initio SCF theory. **Chemical Physics Letters**, v. 97, n. 3, p. 270–274, May 1983.

MCKINNON, J. J.; JAYATILAKA, D.; SPACKMAN, M. A. Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. **Chemical Communications**, n. 37, p. 3814–3816, 2007.

MESSERE, A. et al. Antiproliferative activity of Pt(II) and Pd(II) phosphine complexes with thymine and thymidine. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 101, n. 2, p.

254–260, Feb. 2007.

MOLONEY, G. P. et al. Anomalies in the reduction of the schiff bases 5-(diethylamino)- 2-(phenyliminomethyl)phenol and 2-[(4-diethylaminophenyl)iminomethyl]- phenol and their crystal structures. **Australian Journal of Chemistry**, v. 43, n. 1, p. 99–107, 1990.

MUNAWAR, K. S. et al. Schiff bases: multipurpose pharmacophores with extensive biological applications. **Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 14, p. 217–229, 2018.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds**. New York: Wiley, 2009.

NARTOP, D. et al. Synthesis, characterization, and antimicrobial properties of new polystyrene-bound Schiff bases and their some complexes. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 125, n. 3, p. 1796–1803, Aug. 2012.

NASSAR, A. M. et al. Synthesis and comparative studies of cyclopalladated complexes with ortho C–H activation of aromatic rings bearing electron donating and electron withdrawing groups. **Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry**, v. 45, n. 6, p. 813–820, June 2015.

NEFEDOV, S. E. et al. Competition between 3d metals(II) and palladium(II) in the reaction of heterobimetallic complexes $\text{Pd}(\mu\text{-OOCMe})_4\text{M}(\text{OH}_2)$ (M = Ni, Co, Mn) with azobenzene. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 12, n. 6, p. 454–456, June 2009.

NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Platinum(II) complexes in cancer therapy. **Revista Virtual de Quimica**, v. 3, n. 3, p. 196–209, 2011.

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

OLIVEIRA, R. J. et al. Pre-treatment with glutamine reduces genetic damage due to cancer treatment with cisplatin. **Genetics and Molecular Research**, v. 12, n. 4, p. 6040–6051, Dec. 2013.

ONCEL, N. et al. Synthesis, characterization and catalytic activity of new bis(N-2,6-diphenylphenol-R-salicylaldiminato)Pd(II) complexes in Suzuki-Miyaura and CO₂ fixation reactions. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 811, p. 81–90, June 2016.

ORVIG, C.; ABRAMS, M. J. Medicinal Inorganic Chemistry: introduction. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2202–2203, 1999.

OTT, I.; GUST, R. Non platinum metal complexes as anti-cancer drugs. **Archiv der Pharmazie**, v. 340, n. 3, p. 117–126, Mar. 2007.

PAGE, S. Ruthenium compounds as anticancer agents. **Education in Chemistry**, v. 49, n. 1, p. 26–29, 2012.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to spectroscopy: a guide for students of Organic Chemistry**. 4. ed. Fort Worth: Cengage Learning, 2009.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized gradient approximation made simple. **Physical Review Letters**, v. 77, n. 18, p. 3865–3868, Oct. 1996.

QIN, X. et al. Understanding difficulties of irregular number-membered ring transition states for intramolecular proton transfer in excited state. **Tetrahedron**, v. 73, n. 4, p. 403–410, 2017.

QUE, E. L.; CHANG, C. J. Responsive magnetic resonance imaging contrast agents as chemical sensors for metals in biology and medicine. **Chemical Society reviews**, v. 39, n. 1, p. 51–60, Jan. 2010.

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Complexos Fosfínicos e suas Aplicações na Medicina. **Química Nova**, v. 19, n. 6, p. 651–659, 1996.

QUIROGA, A. G. 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. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 9, p. 1399–1408, Apr. 1998.

RAJARAJAN, M. et al. Synthesis, spectral correlations and antimicrobial activities of substituted 4-((E)-2-benzylidenehydrazinyl)benzonitriles. **Indian Journal of Chemistry**, v. 55, p. 197–206, 2016.

RAJEGOWDA, H. R. et al. Synthesis, characterization and single crystal structures of chiral Schiff base and its tetranuclear palladium complex with Pd O Pd bridging and Pd Pd bonds. **Journal of Molecular Structure**, v. 1156, p. 301–307, Mar. 2018.

RAPPOPORT, D.; FURCHE, F. Property-optimized Gaussian basis sets for molecular response calculations. **The Journal of Chemical Physics**, v. 133, n. 13,

p. 134105, 7 Oct. 2010.

RAY, S. et al. Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 48, p. 15042–15053, Dec. 2007.

REED, A. E.; WEINSTOCK, R. B.; WEINHOLD, F. Natural population analysis. **The Journal of Chemical Physics**, v. 83, n. 2, p. 735–746, July 1985.

RICCI, G. F. B. **Oximas ortopaladadas contendo fosfinas : síntese , caracterização estrutural e estudos biológicos**. 2018. 240f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2018.

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

RODRIGUES, E. G. et al. Cyclopalladated compounds as chemotherapeutic agents: antitumor activity against a murine melanoma cell line. **International Journal of Cancer**, v. 107, n. 3, p. 498–504, Nov. 2003.

ROSENBERG, B.; VANCAMP, L. The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds. **Cancer Research**, v. 30, n. 6, p. 1799–1802, 1970.

ROSENBERG, B.; VANCAMP, L.; KRIGAS, T. Inhibition of cell division in *Escherichia Coli* by electrolysis products from a platinum electrode. **Nature**, v. 205, n. 4972, p. 698–699, Feb. 1965.

ROY, L. E.; HAY, P. J.; MARTIN, R. L. Revised basis sets for the LANL effective core potentials. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 4, n. 7, p. 1029–1031, July 2008.

RUIZ, J. et al. New palladium(II) and platinum(II) complexes with the model nucleobase 1-methylcytosine: antitumor activity and interactions with DNA. **Inorganic Chemistry**, v. 44, n. 21, p. 7365–7376, Oct. 2005.

SADLER, P. J. Inorganic Chemistry and drug design. **Advances in Inorganic Chemistry**, v. 36, n. C, p. 1–48, Jan. 1991.

SANTANA, M. D. et al. Non-covalent stacking interactions directing the structural and photophysical features of mono- and dinuclear cyclometalated palladium(II)

complexes. **Dalton Transactions**, v. 45, n. 20, p. 8601–8613, 2016.

SANTOS, L. M. et al. Coordination chemistry: an audacious dream of Alfred Werner. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 5, p. 1260–1281, 2014.

SANTOS, Z. L.; NEVES, E. A. O caráter pseudo-halogênio, pseudohaletos. **Química Nova**, v. 7, p. 15–20, 1984.

SARTO, L. E. et al. Anticancer potential of palladium(ii) complexes with Schiff bases derived from 4-aminoacetophenone against melanoma in vitro. **Anticancer research**, v. 39, n. 12, p. 6693–6699, Dec. 2019.

SCALMANI, G.; FRISCH, M. J. Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism. **The Journal of Chemical Physics**, v. 132, n. 11, p. 114110, Mar. 2010.

SCHIFF, H. Mittheilungen aus dem universitätslaboratorium in pisa: eine neue reihe organischer basen. **Annalen der Chemie und Pharmacie**, v. 131, n. 1, p. 118–119, 1864.

SCHILLING, T. et al. Clinical phase I and pharmacokinetic trial of the new titanium complex budotitane. **Investigational New Drugs**, v. 13, n. 4, p. 327–332, 1995.

SDBSWEB. **National Institute of Advanced Industrial Science and Technology**. Disponível em: <<https://sdb.db.aist.go.jp>>. Acesso em: 11 nov. 2019.

SERRANO, F. A. et al. A cyclopalladated complex interacts with mitochondrial membrane thiol-groups and induces the apoptotic intrinsic pathway in murine and cisplatin-resistant human tumor cells. **BMC Cancer**, v. 11, n. 1, p. 296, Dec. 2011.

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

SETH, S. K.; MAITY, G. C.; KAR, T. Structural elucidation, Hirshfeld surface analysis and quantum mechanical study of para-nitro benzylidene methyl arjunolate. **Journal of Molecular Structure**, v. 1000, n. 1–3, p. 120–126, Aug. 2011.

SHANKAR, M. K. et al. Crystal structure, spectral studies, and Hirshfeld surfaces analysis of 5-methyl-5 h -dibenzo[b , f]azepine and 5-(4-methylbenzyl)-5 h -dibenzo[b , f]azepine. **Journal of Crystallography**, v. 2014, p. 1–9, 2014.

SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry**, v. 71, n. 1, p. 3–8, Jan. 2015.

SHUL'PIN, G. B. et al. Coordination compounds and catalysis. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 380, p. 600, Feb. 2019.

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

SOBARZO-SÁNCHEZ, E.; DE LA FUENTE, J.; CASTEDO, L. Synthesis and total assignment of ^1H and ^{13}C NMR spectra of new oxoisoaporphines by long-range heteronuclear correlations. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 43, n. 12, p. 1080–1083, Dec. 2005.

SOLOMON, E. I.; RANDALL, D. W.; GLASER, T. Electronic structures of active sites in electron transfer metalloproteins: contributions to reactivity. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 200–202, p. 595–632, May 2000.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Química Orgânica : volume 1**. Rio de Janeiro: Grupo Gen - LTC, 2012.

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

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

STOCHEL, G. et al. Light and metal complexes in medicine. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 171, n. 1, p. 203–220, Apr. 1998.

TIEKINK, E. R. T. Anti-cancer potential of gold complexes. **Inflammopharmacology**, v. 16, n. 3, p. 138–142, June 2008.

TRUDU, F. et al. Coordination compounds in cancer: past, present and perspectives. **Journal of Applied Biomedicine**, v. 13, n. 2, p. 79–103, 1 May 2015.

TUREL, I.; KLJUN, J. Interactions of metal ions with DNA, its constituents and derivatives, which may be relevant for anticancer research. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 21, p. 2661–2687, 2011.

UH, Y. S. et al. Palladium(II) Schiff base complexes derived from allylamine and

vinylaniline. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 25, n. 7, p. 986–990, July 2004.

VASCONCELOS, J. M. et al. American integumentary leishmaniasis: epidemiological profile, diagnosis and treatment. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 3, p. 221–228, 2018.

VESSECCHI, R. et al. Aplicação da química quântica computacional no estudo de processos químicos envolvidos em espectrometria de massas. **Química Nova**, v. 31, n. 4, p. 840–853, 2008.

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

WANI, W. A. et al. Copper(II), nickel(II), and ruthenium(III) complexes of an oxopyrrolidine-based heterocyclic ligand as anticancer agents. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 67, n. 12, p. 2110–2130, June 2014.

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

WHEATE, N. J. et al. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. **Dalton Transactions**, v. 39, n. 35, p. 8113–8127, Sept. 2010.

XAVIER, T. T. et al. Thermal behavior study of palladium(II) complexes containing the iminic ligand N,N'-bis(3,4-dimethoxybenzaldehyde) ethane-1,2-diamine. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 134, n. 3, p. 1829–1837, Dec. 2018.

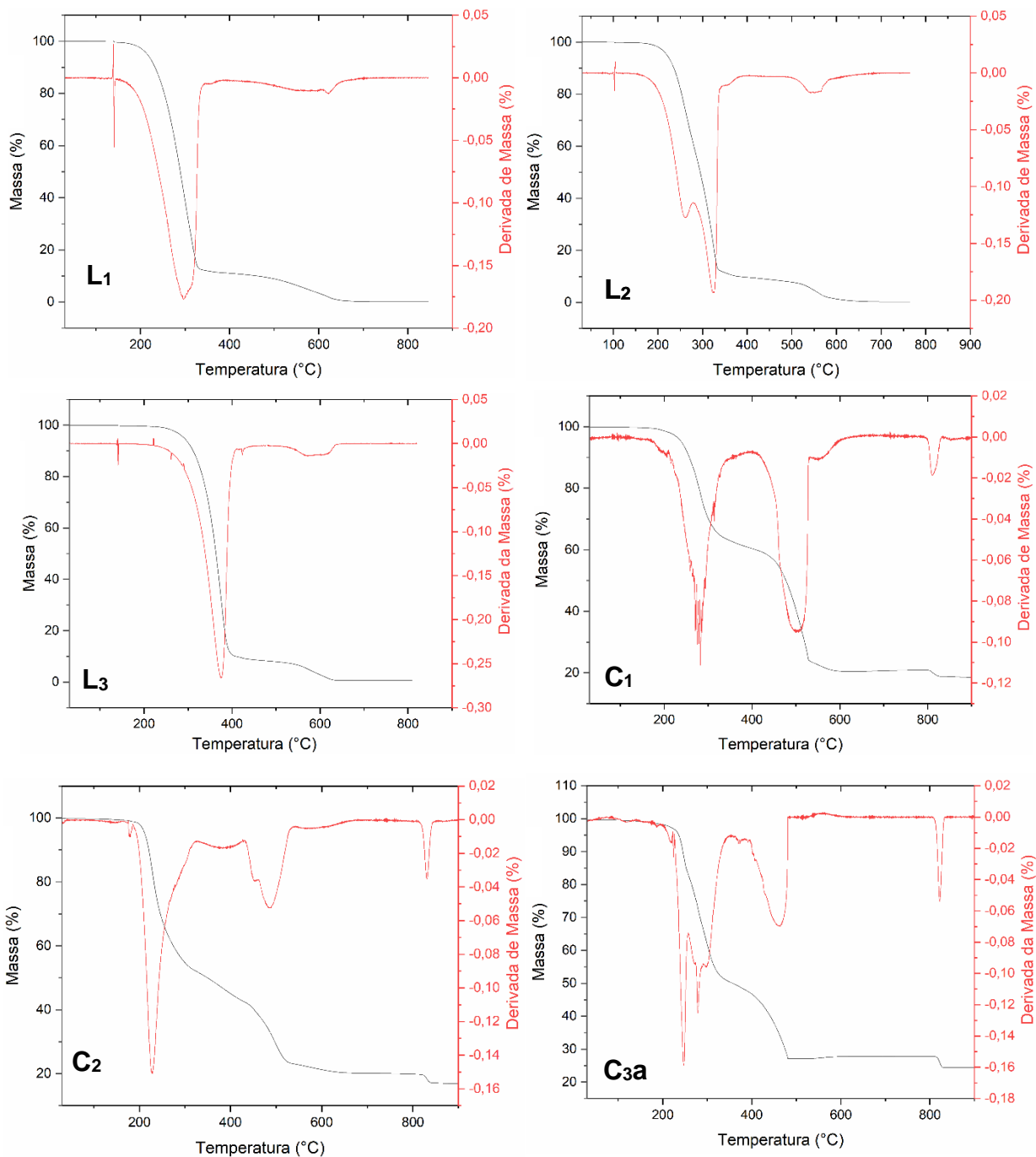
YASUDA, J. et al. Photooxidation reactions of cyclometalated palladium(ii) and platinum(ii) complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 58, n. 23, p. 15720–15725, Dec. 2019.

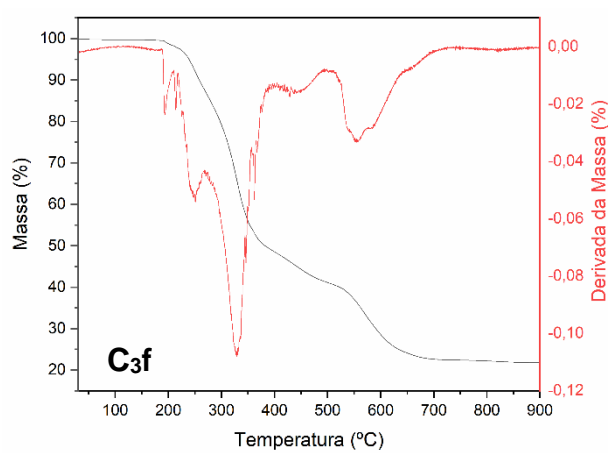
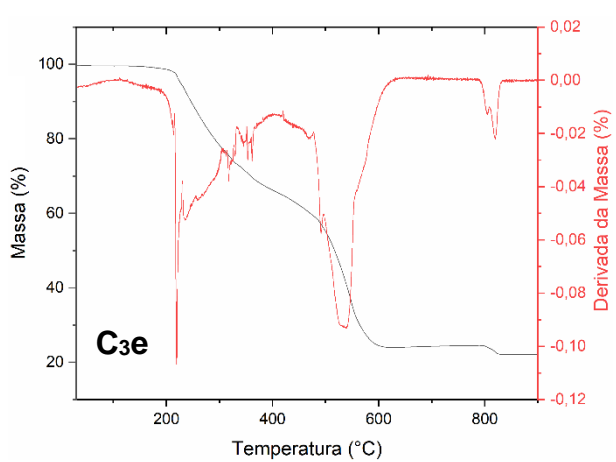
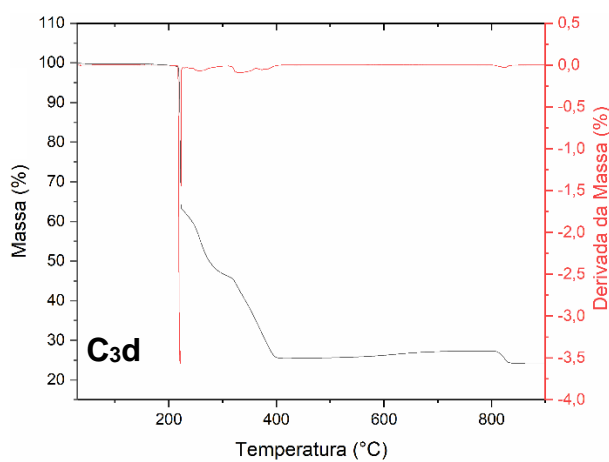
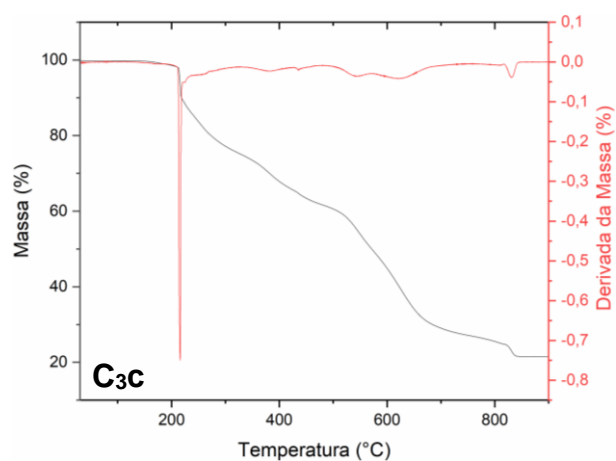
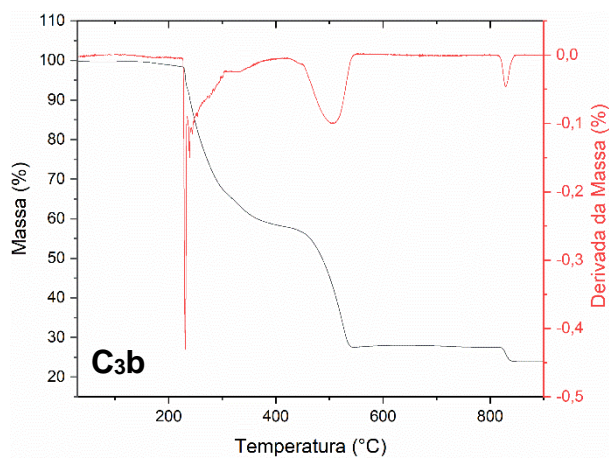
YUE, Q.; GAO, E.-Q. Azide and carboxylate as simultaneous coupler for magnetic coordination polymers. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 382, p. 1–31, Mar. 2019.

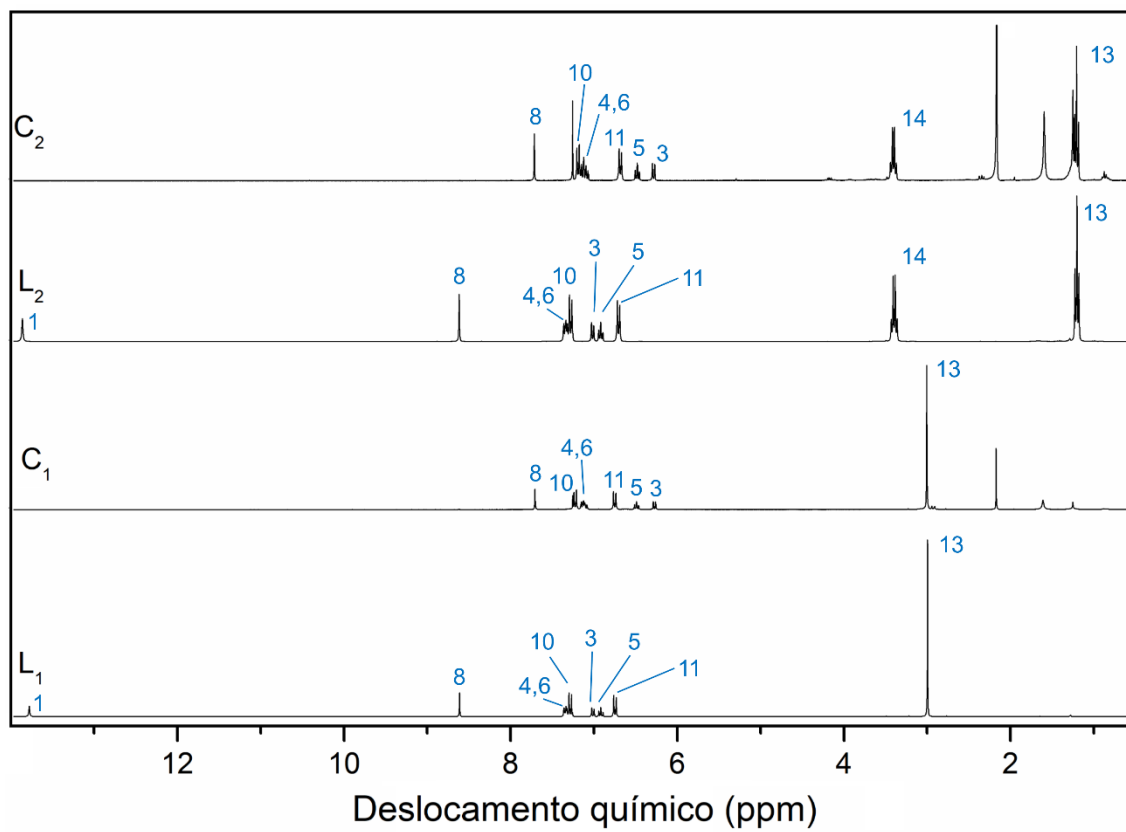
ZOU, T. et al. Chemical biology of anticancer gold(III) and gold(I) complexes. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 24, p. 8786–8801, Dec. 2015.

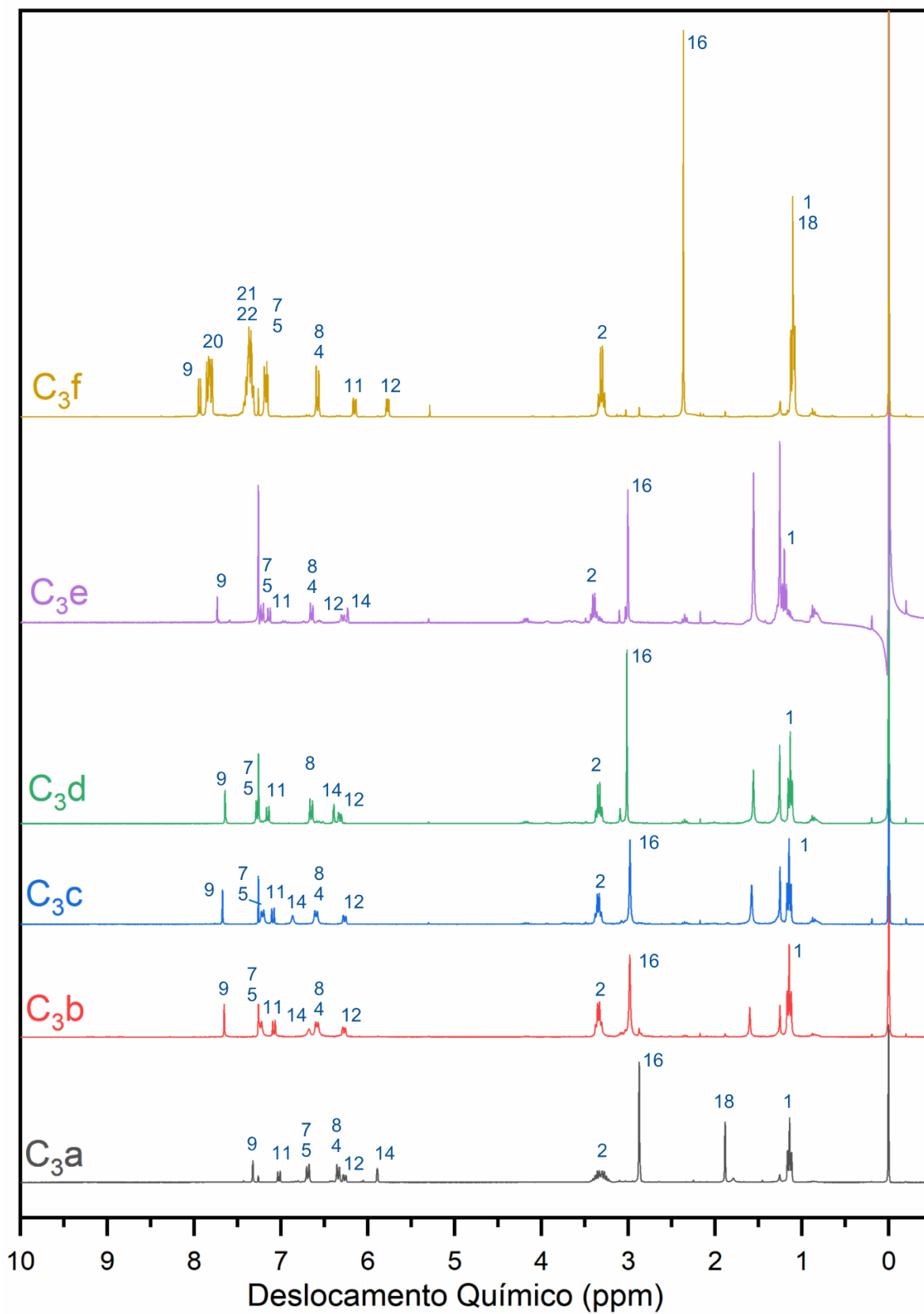
APÊNDICES

Apêndice A – Curvas TGA-DTG dos compostos sintetizados





Apêndice B - RMN de ^1H completos dos compostos sintetizadosLigantes L_1 e L_2 e seus respectivos complexos

Complexos derivados de L_3 

Apêndice C – Tabelas com os comprimentos e os ângulos de ligação dos compostos **C₁** e **C₂**

Comprimentos de ligação do composto **C₁**

Átomo 1	Átomo 2	Ligação (Å)	Átomo 1	Átomo 2	Ligação (Å)
Pd1	O1	1,972	C15	N2	1,423(6)
Pd1	N1	2,014	C5	C4	1,355(5)
O1	C1	1,291(4)	C8	C13	1,364(5)
C1	C6	1,405(5)	C8	C9	1,355(5)
C1	C2	1,404(5)	N2	C11	1,394(5)
C3	C2	1,367(6)	N2	C14	1,437(5)
C3	C4	1,379(7)	C13	C12	1,379(5)
N1	C8	1,439(4)	C11	C12	1,370(5)
N1	C7	1,275(5)	C11	C10	1,379(5)
C6	C5	1,400(5)	C9	C10	1,382(5)
C6	C7	1,431(5)	-	-	-

Comprimentos de ligação do composto **C₂**

Átomo 1	Átomo 2	Ligação (Å)	Átomo 1	Átomo 2	Ligação (Å)
Pd1	O1	1,977	Pd2	O2	1,967
Pd1	N1	2,027	Pd2	N3	2,026
O1	C1	1,301(2)	O2	C18	1,301(3)
N1	C8	1,434(3)	N3	C25	1,436(3)
N1	C7	1,286(3)	N3	C24	1,295(3)
N2	C11	1,371(4)	C25	C30	1,383(4)
N2	C14	1,443(3)	C25	C26	1,383(3)
N2	C16	1,457(4)	N4	C28	1,387(4)
C8	C13	1,377(2)	N4	C31	1,473(5)
C8	C9	1,383(4)	N4	C33	1,451(4)
C1	C6	1,409(4)	C24	C23	1,427(4)
C1	C2	1,409(4)	C18	C23	1,418(3)
C13	C12	1,374(4)	C18	C19	1,403(4)
C12	C11	1,396(4)	C23	C22	1,409(3)
C7	C6	1,431(4)	C29	C28	1,404(4)
C6	C5	1,413(4)	C29	C30	1,376(4)
C9	C10	1,381(4)	C28	C27	1,402(5)
C11	C10	1,399(3)	C26	C27	1,374(4)
C2	C3	1,365(4)	C19	C20	1,370(4)
C5	C4	1,358(4)	C20	C21	1,386(4)
C4	C3	1,382(5)	C31	C32	1,478(6)
C14	C15	1,503(5)	C33	C34	1,507(4)
C16	C17	1,499(5)	-	-	-

Ângulos de ligação do composto **C₁**

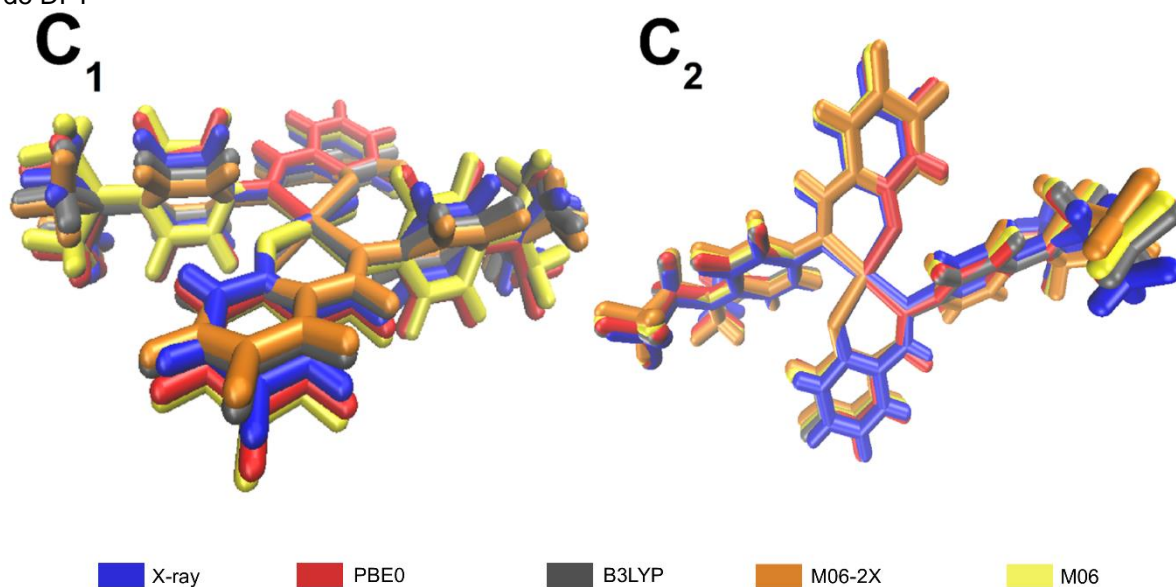
Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo(°)	Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo(°)
O1	Pd1	N1	92,4	N1	C8	C13	119,5(3)
O1	Pd1	O1*	180,00	N1	C8	C9	121,7(3)
O1	Pd1	N1*	87,6	C13	C8	C9	118,8(3)
N1	Pd1	N1*	180,0	C1	C2	C3	121,6(4)
Pd1	O1	C1	127,3	N1	C7	C6	128,0(3)
O1	C1	C6	124,8(3)	C15	N2	C11	119,8(4)
O1	C1	C2	117,7(3)	C15	N2	C14	117,2(4)
C6	C1	C2	117,5(3)	C11	N2	C14	119,1(4)
C2	C3	C4	120,8(4)	C8	C13	C12	120,9(3)
Pd1	N1	C8	120,1	N2	C11	C12	121,4(3)
Pd1	N1	C7	123,4	N2	C11	C10	121,4(3)
C8	N1	C7	116,4(3)	C12	C11	C10	117,0(3)
C1	C6	C5	118,9(3)	C8	C9	C10	120,4(4)
C1	C6	C7	123,8(3)	C13	C12	C11	121,2(4)
C5	C6	C7	117,2(3)	C11	C10	C9	121,6(4)
C6	C5	C4	122,4(4)	C3	C4	C5	118,8(4)

Ângulos de ligação do composto **C₂**

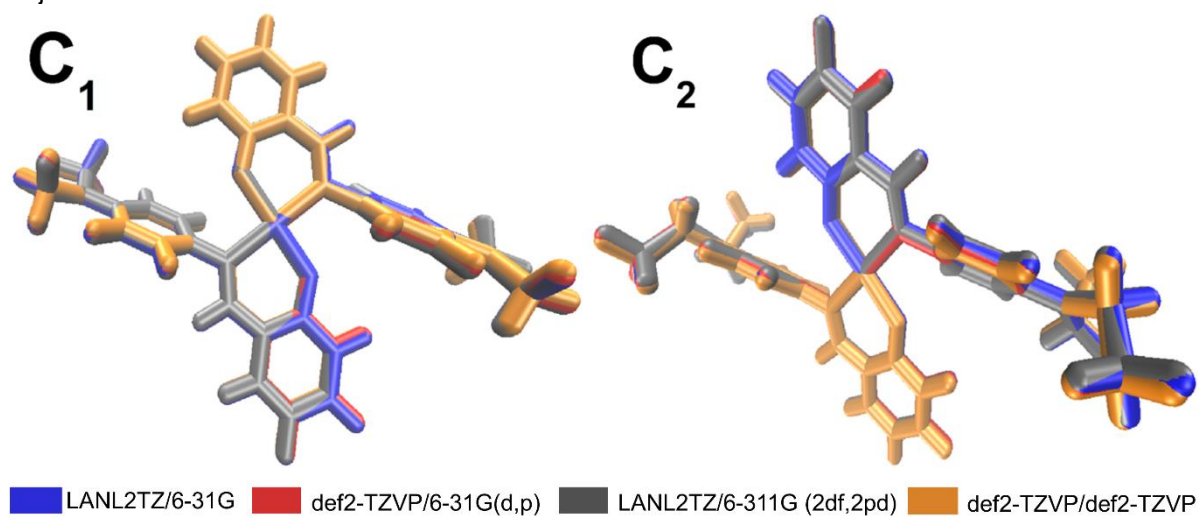
Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo(°)	Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo(°)
O1	Pd1	N1	90,98	O2	Pd2	N3	92,47
O1	Pd1	O1*	180,00	O2	Pd2	O2*	180,00
O1	Pd1	N1*	89,02	O2	Pd2	N3*	87,53
N1	Pd1	N1*	180,00	N3	Pd2	N3*	180,00
Pd1	O1	C1	124,3	Pd2	O2	C18	125,9
Pd1	N1	C8	121,1	Pd2	N3	C25	121,8
Pd1	N1	C7	121,8	Pd2	N3	C24	121,7
C8	N1	C7	117,1(2)	C25	N3	C24	116,5(2)
C11	N2	C14	121,6(2)	N3	C25	C30	121,7(2)
C11	N2	C16	122,3(2)	N3	C25	C26	120,5(2)
C14	N2	C16	116,0(2)	C30	C25	C26	117,8(2)
N1	C8	C13	119,2(2)	C28	N4	C31	120,0(3)
N1	C8	C9	122,2(2)	C28	N4	C33	120,6(3)
C13	C8	C9	118,3(2)	C31	N4	C33	114,1(3)
O1	C1	C6	124,8(2)	N3	C24	C23	128,1(2)
O1	C1	C2	117,8(2)	O2	C18	C23	124,4(2)
C6	C1	C2	117,4(2)	O2	C18	C19	117,6(2)
C8	C13	C12	120,9(2)	C23	C18	C19	118,0(2)
C13	C12	C11	121,7(2)	C24	C23	C18	123,8(2)
N1	C7	C6	127,7(2)	C24	C23	C22	117,6(2)
C1	C6	C7	122,7(2)	C18	C23	C22	118,4(2)
C1	C6	C5	119,4(2)	C28	C29	C30	121,5(3)
C7	C6	C5	117,5(2)	N4	C28	C29	122,1(3)
C8	C9	C10	121,1(2)	N4	C28	C27	121,8(3)
N2	C11	C12	120,8(2)	C29	C28	C27	116,0(3)
N2	C11	C10	122,4(2)	C25	C30	C29	121,5(2)
C12	C11	C10	116,8(2)	C25	C26	C27	121,2(3)
C9	C10	C11	120,9(3)	C28	C27	C26	121,9(3)
C1	C2	C3	121,2(3)	C18	C19	C20	121,5(3)
C6	C5	C4	121,6(3)	C23	C22	C21	122,3(3)
C5	C4	C3	118,9(3)	C19	C20	C21	120,7(3)
C2	C3	C4	121,5(3)	N4	C31	C32	112,5(3)
N2	C14	C15	114,4(3)	C22	C21	C20	119,1(3)

Apêndice D - Comparação entre os resultados obtidos pelos diversos métodos de DFT utilizados e por DRX

Sobreposição das estruturas de C_1 obtida por difração de raios-X e calculada por diferentes métodos de DFT



Sobreposição das estruturas de C_1 calculadas pela metodologia PBE0 para comparar a influência dos conjuntos de bases diferentes



Análise comparativa entre os valores experimentais e calculados com o PBE0 funcional dos comprimentos de ligação (em Å) e ângulos (em °) selecionados para os complexos **C₁** e **C₂**.

Ligação	C ₁		C ₂	
	Exp	PBE0	Exp	PBE0
Pd ₁ -O ₁	1,972(2)	1,992	1,9768(16)	1,996
Pd ₁ -O ₁ *	1,972(2)	1,992	1,9768(16)	1,996
Pd ₁ -N ₁ *	2,013(3)	2,045	2,0275(18)	2,047
Pd ₁ -N ₁	2,013(3)	2,045	2,0275(18)	2,047
Pd ₂ -O ₂	-		1,9666(17)	1,992
Pd ₂ -O ₂ *	-		1,9666(17)	1,992
Pd ₂ -N ₃	-		2,0253(19)	2,047
Pd ₂ -N ₃ *	-		2,0253(19)	2,047
Ângulo				
O ₁ Pd ₁ O ₁ *	180,0	180,00	180,00(3)	180,00
O ₁ Pd ₁ N ₁	92,35(10)	91,94	90,98(7)	91,78
O ₁ Pd ₁ N ₁ *	87,65(10)	88,06	89,02(7)	92,20
O ₁ *Pd ₁ N ₁ *	92,35(10)	91,94	90,98(7)	91,78
O ₁ *Pd ₁ N ₁	87,65(10)	88,06	89,02(7)	92,20
N ₁ *Pd ₁ N ₁	180,0	180,00	180,00(11)	180,00
O ₂ Pd ₂ O ₂ *	-		180,00(6)	180,00
O ₂ Pd ₂ N ₃	-		92,48(8)	92,07
O ₂ Pd ₂ N ₃ *	-		87,52(8)	91,96
O ₂ *Pd ₂ N ₃ *	-		92,48(8)	92,07
O ₂ *Pd ₂ N ₃	-		87,52(8)	91,96
N ₃ *Pd ₂ N ₃	-		180,0	180,00

Legenda: * = indica que o átomo é o oposto do átomo marcado com o código indicado na Figura 48, visto que as estruturas são simétricas.