

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

GABRIELA FRANCINI BOZZA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE PALÁDIO(II) CONTENDO
LIGANTES IMÍNICOS. ASPECTOS ESTRUTURAIS E POTENCIALIDADES
LEISHMANICIDAS**

Alfenas/MG

2014

GABRIELA FRANCINI BOZZA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE PALÁDIO(II) CONTENDO
LIGANTES IMÍNICOS. ASPECTOS ESTRUTURAIS E POTENCIALIDADES
LESIMANICIDAS**

Projeto apresentado como parte dos requisitos para conclusão do curso de mestrado em Química da Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Química Inorgânica
Orientador: Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida.
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Claudia Torres.

Alfenas/MG

2014

Bozza, Gabriela Francini.

Síntese e caracterização de complexos de paládio(II) contendo ligantes imínicos. Aspectos estruturais e pontencialidades Leshmanicidas / Gabriela Francini Bozza. – Alfenas, 2014.

110 f. -

Orientador: Eduardo Tonon de Almeida

Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2014.

Bibliografia.

1. Paládio. 2. Bases de Schiff. 3. Leishmania. I. Almeida, Eduardo Tonon de. II. Título.

CDD: 546

Gabriela Francini Bozza

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE PALÁDIO(II) CONTENDO
LIGANTES IMÍNICOS. ASPECTOS ESTRUTURAIS E POTENCIALIDADES
LESHTMANICIDAS**

A banca-examinadora abaixo assinada aprova a presente dissertação apresentada como parte dos requisitos para conclusão do curso de mestrado em Química da Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Química Inorgânica

Aprovado em: 26/02/2014

Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida
Instituto de Química
Instituição: UNIFAL-MG


Assinatura:

Prof. Dra. Márcia Regina Cordeiro
Instituto de Química
Instituição: UNIFAL-MG

Assinatura: 

Prof. Dr. Roberto Santana da Silva
Departamento de Física e Química
Instituição: USP- FCF -Ribeirão Preto- SP

Assinatura: 

Alfenas - MG

2014

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela minha saúde, sabedoria e força de vontade. Aos meus pais Carlos e Sandra e meu irmão Leonardo que não mediram esforços e sempre me ampararam e apoiaram em todas as decisões nesta caminhada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida pelos ensinamentos e orientação, sempre participando da minha trajetória não somente como orientador, mas junto com minha co-orientadora Claudia Torres formando minha família mineira, onde tive até avós mineiros e um irmãozinho Giovanni que alegrou muitos dos meus dias em Alfenas com seu carisma. Ao meu “irmão-científico” Luis Eduardo Sarto pelos ensinamentos e por sempre estar participando ativamente desta trajetória me ajudando e apoiando, conseguindo tirar sorrisos mesmo nas horas mais difíceis, e aos companheiros do grupo de pesquisa Elba, Aline, Tarcísio, Antônio, Giovani e Erica.

Ao Eduardo Ricci por sempre estar presente e pela paciência comigo e a todos meus familiares que acreditaram em mim, em especial meus avós. A minha amiga Camila Pereira que esta sempre ao meu lado, seja comemorando ou sofrendo no laboratório de madrugada e a todos os amigos e companheiros que ganhei no LABIQ em especial Iara, Aninha, Kenia, Talita, Paty e Alexandre, além dos amigos que ganhei em Alfenas e velhos amigos.

A banca examinadora, Prof. Gaël Yves Poirier e a Prof^a. Mirta Mir Caraballo, pela ideias, sugestões e discussões durante a qualificação e aos professores da banca examinadora da defesa desta dissertação.

A todos os professores do Instituto de Química da UNIFAL-MG que proporcionaram a minha formação, aos técnicos e todos os funcionários da UNIFAL por sempre atenderem meus pedidos e por fazerem da Universidade uma segunda casa. Ao professor Marcos José Marques e suas alunas que participaram da realização dos testes biológicos, a técnica Kris que manipulou minhas amostras no equipamento de RMN e ao estagiário Cordeiro pela manipulação no equipamento de análise térmica.

A CAPES pela bolsa concedida, a UNIFAL-MG, CNPq, FINEP e FAPEMIG pelo auxílio financeiro.

RESUMO

Ciclopaladados e cicloplatinados são o foco de diversos estudos recentes devido às suas atividades citotóxicas contra células tumorais, comparáveis com cisplatina e carboplatina. Em particular, os compostos ciclopaladados foram objetos de investigação intensiva como agentes anticarcinogênicos, por apresentar alta estabilidade e permitir uma ação eficaz de drogas, em baixa concentração no organismo. Esses compostos, além de terem uma citotoxicidade consideravelmente menor do que os análogos de platina, podem gerar fármacos com custos finais menores, pois o paládio tem menor custo que a platina. Esse trabalho teve como objetivo a síntese de novos complexos de paládio(II), utilizando uma base de Schiff, previamente sintetizada, como ligante. Esses compostos sintetizados foram caracterizados por análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia na região do ultravioleta-visível, análise térmica (TG-DTA) e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Outras técnicas como ponto de fusão e teste de solubilidade também foram utilizadas. A geometria de coordenação do paládio em todos os complexos é quadrado planar. A espectroscopia na região do infravermelho foi de grande valia para diagnosticar o modo de coordenação dos compostos. Os estudos térmicos permitiram obter informações a respeito da estequiometria de cada organometálico, bem como o estabelecimento de uma ordem de estabilidade térmica entre complexos da série. A espectroscopia de RMN evidenciou a formação do anel ciclometalado, bem como a coordenação dos ligantes. Como os parasitas do gênero *Leishmania* comportam-se de um modo semelhante às células tumorais em relação à sensibilidade a fármacos e a multiplicação celular, empregou-se estes compostos em ensaios biológicos frente à *Leishmania*, onde foram realizados experimentos *in vitro* de células promastigotas *L. (L.) brasilienses* o qual o ligante imínico foi quem apresentou melhores resultados.

Palavras-chave: Complexos de paládio(II). Base de Schiff. Atividade Leishmanicida.

ABSTRACT

Cyclopalladates and cycloplatinates have been the subject of many recent studies due to their cytotoxic activities against tumor cells comparable to cisplatin and carboplatin. Cyclopalladated compounds, in particular, are extensively studied because of their high stability and effective action of their drugs in low concentration in the organism. In addition to having a considerably smaller cytotoxicity than the analogous platinum compounds, these compounds can generate drugs with lower final cost because palladium is cheaper than platinum. The aim of this work was the synthesis of new palladium(II) complexes, using a Schiff base, previously synthesized as a ligand. The synthesized compounds were characterized by elemental analysis, infrared and ultraviolet-visible region spectroscopies, thermal analysis (TG-DTA) and nuclear magnetic resonance ^1H and ^{13}C . Other techniques such as melting point and solubility tests were carried out. A square-planar coordination geometry, characteristic for Pd(II) was observed for all complexes. Spectroscopy in the infrared region was of great value to diagnose the mode of coordination compounds. Thermal studies was used to collect information about the stoichiometry of each organometallic compound, as well as to establish an order of thermal stability of the complexes of the series. NMR spectroscopy showed the formation of the cyclometallated ring, as well as coordination of the ligands. *Leishmania* species behave in a similar manner to tumor cells when compared to drug susceptibility and cell proliferation, the synthesized compounds were tested in biological assays against *Leishmania* where *in vitro* experiments with (*L.*) *brasilienses* promastigote cells were performed, and the imine ligand showed the best results.

Key words: Complexes of Palladium(II). Iminics Ligands. Leishmanicidal Activity

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	Configuração d^8 num campo octaédrico e quadrado-planar.....	20
FIGURA 2 -	Esquema reacional entre aldeído e a amina primaria formando imina.....	22
FIGURA 3 -	Representação esquemática da formação do anel ciclometalado.....	23
FIGURA 4 -	Exemplos de compostos aniônicos, catiônicos e neutros.....	24
FIGURA 5 -	Ciclo Leishmaniose.....	27
FIGURA 6 -	Casos de leishmaniose tegumentar – Brasil, 1980-2009.....	29
FIGURA 7 -	Casos de leishmaniose visceral – Brasil, 1980-2009.....	29
FIGURA 8 -	Síntese do ligante 4-eb- <i>p</i> -phen na proporção estequiométrica 2:1.....	36
FIGURA 9 -	Aparato reacional início e fim da reação para o ligante 4-eb- <i>p</i> -phen.....	36
FIGURA 10 -	Reação - ligante.....	37
FIGURA 11 -	Sólido obtido.....	37
FIGURA 12 -	Esquema do método de Parshall.....	38
FIGURA 13 -	Equação química para a obtenção do $\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$	39
FIGURA 14 -	Reação em andamento para o complexo.....	39
FIGURA 15 -	Sólido obtido para o complexo.....	39
FIGURA 16 -	Substituição com NaN_3	41
FIGURA 17 -	Composto $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	41
FIGURA 18 -	Substituição com KCNO	42
FIGURA 19 -	Composto $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	42
FIGURA 20 -	Substituição com KSCN	42
FIGURA 21 -	Composto $[\text{Pd}(\mu\text{-(SCN)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	42
FIGURA 22 -	Substituição KI	43
FIGURA 23 -	Composto $[\text{Pd}(\mu\text{-I)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	43
FIGURA 24 -	Substituição KBr	44
FIGURA 25 -	Composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Br)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	44

FIGURA 26 -	Pastilhas para 4- <i>eb-p</i> -fen (1), [Pd(μ -Cl)(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂ (2), [Pd(μ -N ₃)(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂ (3), [Pd(μ -(NCO))(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂ (4), [Pd(μ -(SCN))(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂ (5), [Pd(μ -I)(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂ (6), [Pd(μ -Br)(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂ (7).....	46
FIGURA 27 -	Espectro do precursor 4-etil-benzaldeído.....	50
FIGURA 28 -	Espectro do precursor <i>p</i> -fenilenodiamina.....	51
FIGURA 29 -	Espectro do ligante Imínico 4- <i>deb-p</i> -fen em pastilha de KBr.....	52
FIGURA 30 -	Curva TG-DTA para o ligante 4- <i>eb-p</i> -fen.....	53
FIGURA 31 -	Espectro de absorção na região do UV-Vis do ligante imínico 4- <i>eb-p</i> -fen.....	54
FIGURA 32 -	Espectro de RMN de ¹ H para o ligante 4- <i>eb-p</i> -fen em CDCl ₃	55
FIGURA 33 -	Espectro de RMN de ¹³ C para o ligante 4- <i>eb-p</i> -fen em CDCl ₃ ...	56
FIGURA 34 -	Possível estrutura para o ligante 4- <i>eb-p</i> -fen.....	57
FIGURA 35 -	Solubilidade do composto [Pd(μ -Cl)(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂	57
FIGURA 36 -	Espectro do complexo [Pd(μ -Cl)(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂ em pastilha de Csl.....	58
FIGURA 37 -	Curvas TG e DTA para [Pd(μ -Cl)(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂	59
FIGURA 38 -	Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo [Pd(μ -Cl)(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂ comparado com o ligante 4- <i>eb-p</i> -fen.....	60
FIGURA 39 -	Espectro de RMN de ¹ H para [Pd(μ -Cl)(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂ em CDCl ₃	61
FIGURA 40 -	Espectro de RMN de ¹³ C para [Pd(μ -Cl)(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂ em CDCl ₃	62
FIGURA 41 -	Proposta da estrutura do complexo [Pd(μ -Cl)(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂	63
FIGURA 42 -	Solubilidade para [Pd(μ -N ₃)(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂	63
FIGURA 43 -	Principais modos de coordenação do íon azida.....	64
FIGURA 44 -	Espectro do complexo [Pd(μ -N ₃)(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂ , em pastilha de Csl.....	65
FIGURA 45 -	Curvas TG e DTA para [Pd(μ -(N ₃))(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂	66
FIGURA 46 -	Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo [Pd(μ -N ₃)(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂	67
FIGURA 47 -	Espectro de RMN de ¹ H para [Pd(μ -N ₃)(4- <i>eb-p</i> -fen)] ₂ em	

	DMSO-d6.....	68
FIGURA 48 -	Espectro de RMN de ^{13}C para $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ em DMSO-d6.....	69
FIGURA 49 -	Proposta para $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	69
FIGURA 50 -	Solubilidade para $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	70
FIGURA 51 -	Modos de coordenação mais comuns do cianato (NCO).....	71
FIGURA 52 -	Espectro do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$, em pastilha de Csl.....	72
FIGURA 53 -	Curvas TG e DTA para $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	73
FIGURA 54 -	Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	74
FIGURA 55 -	Espectro de RMN de ^1H para $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ em DMSO-d6.....	75
FIGURA 56 -	Espectro de RMN de ^{13}C para $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ em DMSO-d6.....	76
FIGURA 57 -	Proposta para $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	76
FIGURA 58 -	Solubilidade $[\text{Pd}(\mu\text{-(SCN)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	77
FIGURA 59 -	Modos de coordenação mais comuns do tiocianato (SCN).....	78
FIGURA 60 -	Espectro do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-(SCN)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$, em pastilha de Csl.....	79
FIGURA 61 -	Curvas TG e DTA para $[\text{Pd}(\mu\text{-(SCN)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	80
FIGURA 62 -	Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-(SCN)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	81
FIGURA 63 -	Espectro de RMN de ^1H para $[\text{Pd}(\mu\text{-(SCN)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ em DMSO-d6.....	82
FIGURA 64 -	Espectro de RMN de ^{13}C para $[\text{Pd}(\mu\text{-(SCN)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ em DMSO-d6.....	83
FIGURA 65 -	Proposta $[\text{Pd}(\mu\text{-(SCN)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	83
FIGURA 66 -	Solubilidade $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	84
FIGURA 67 -	Espectro do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$, em pastilha de Csl.....	85

FIGURA 68 -	Curvas TG e DTA para $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	86
FIGURA 69 -	Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	87
FIGURA 70 -	Espectro de RMN de ^1H para $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ em DMSO- d_6	88
FIGURA 71 -	Espectro de RMN de ^{13}C para $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ em DMSO- d_6	89
FIGURA 72 -	Proposta para $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	89
FIGURA 73 -	Solubilidade para $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	90
FIGURA 74 -	Espectro do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$, em pastilha de Csl.....	91
FIGURA 75 -	Curvas TG e DTA para $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	92
FIGURA 76 -	Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	93
FIGURA 77 -	Espectro de RMN de ^1H para $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ em DMSO- d_6	95
FIGURA 78 -	Espectro de RMN de ^{13}C para $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ em DMSO- d_6	95
FIGURA 79 -	Proposta para $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$	96
FIGURA 80 -	Percentual de Inibição do Crescimento de Promastigotas a $40\mu\text{g/mL}$	96

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Solventes utilizados nas sínteses.....	34
TABELA 2 - Reagentes utilizados nas sínteses.....	35
TABELA 3 - Principais modos vibracionais dos pseudohaletos.....	65
TABELA 4 - Intervalos de frequências observados para os diferentes tipos de coordenação do íon cianato, em cm^{-1}	71
TABELA 5 - Intervalos de frequências observados para os diferentes tipos de coordenação do íon cianato, em cm^{-1}	78

LISTA DE ABREVIATURAS

IV -	Espectrofotometria de absorção na região no infravermelho
UV-Vis -	Espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta e visível
RMN -	Ressonância Magnética Nuclear
CHNS -	Análise elementar de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre
TG -	Termogravimétrica
DTA -	Análise Térmica Diferencial
RMN ¹ H -	Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H
RMN ¹³ C -	Ressonância Magnética Nuclear de ¹³ C
<i>L. (L.) braziliensis</i> -	<i>Leishmania leishmania braziliensis</i>
<i>L. (L.) amazonensis</i> -	<i>Leishmania leishmania amazonensis</i>
IC ₅₀ -	Índice de citotoxicidade - Concentração em porcentagem capaz de matar a população celular num meio biológico, neste caso 50% de citotoxicidade.
DNA -	Ácido desoxirribonucleico
OMS -	Organização Mundial da Saúde
Reagentes P.A. -	Reagentes com pureza analítica
EtOH -	Álcool etílico
NEt ₃ -	Trietilamina
LiCl -	Cloreto de lítio
MeOH -	Álcool metílico
THF -	Tetrahidrofurano
DMSO -	Dimetilsulfóxido
MeCN -	Acetonitrila
SBF -	Soro bovino fetal
PBS -	Solução salina de fosfato de sódio tamponada e estéril, com pH=7,2

rpm	Rotações por minuto
TCLM	Transição de carga ligante-metal
% Calc. -	Porcentagem calculada
% Enc. -	Porcentagem encontrada
λ_{\max} -	Máxima de absorção
ν_{as} -	Estiramento assimétrico no espectro de absorção na região do IV
ν_{s} -	Estiramento simétrico no espectro de absorção na região do IV
δ -	Deformação angular de ligação no espectro no IV, ou deslocamento químico no espectro de RMN
π -	Ligação tipo Pi-ligante presente em orbitais moleculares
π^* -	Ligação tipo Pi-antiligante presente em orbitais moleculares
Endo -	Endotérmico
Exo -	Exotérmico
RMN 2D -	em 2 dimensões
DEPT -	Tipo de Ressonância Magnética Nuclear

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	A QUÍMICA INORGÂNICA E A QUÍMICA MEDICINAL.....	17
1.2	PALÁDIO.....	18
1.3	COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO.....	21
1.4	CICLOMETALADOS.....	22
1.5	APLICAÇÕES BIOLÓGICAS.....	25
1.6	LEISHMANIA E LEISHMANIOSE.....	26
2	JUSTIFICATIVA	31
3	OBJETIVOS	32
3.1	OBJETIVO GERAL.....	32
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
4	PARTE EXPERIMENTAL	34
4.1	REAGENTES E SOLVENTES.....	34
4.2	METODOLOGIA.....	35
4.2.1	Síntese da Imina ou Base de Schiff (Ligante Nitrogenado)	35
4.2.2	Síntese do complexo de metal de transição ciclometalado	37
4.2.3	Complexos sintetizados por substituição regioespecífica do cloreto	40
4.2.3.1	<i>Síntese do composto $[Pd(\mu-N_3)(4-eb-p-fen)]_2$</i>	40
4.2.3.2	<i>Síntese do composto $[Pd(\mu-(NCO))(4-eb-p-fen)]_2$</i>	41
4.2.3.3	<i>Síntese do composto $[Pd(\mu-(SCN))(4-eb-p-fen)]_2$</i>	42
4.2.3.4	<i>Síntese do composto $[Pd(\mu-I)(4-eb-p-fen)]_2$</i>	43
4.2.3.5	<i>Síntese do composto $[Pd(\mu-Br)(4-eb-p-fen)]_2$</i>	43
4.2.4	Cultivo de promastigotas	44
4.3	CARACTERIZAÇÃO.....	44
4.3.1	Ponto de fusão e teste de solubilidade	45
4.3.2	Análise elementar	45
4.3.3	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	45
4.3.4	Análise térmica	47

4.3.5	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta ou visível.....	47
4.3.6	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	48
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	49
5.1	CARACTERIZAÇÃO.....	49
5.1.1	Síntese do ligante 4-eb-p-fen.....	49
5.1.1.1	<i>Espectroscopia de absorção na região do IV.....</i>	50
5.1.1.2	<i>Análise Termogravimétrica (TG).....</i>	52
5.1.1.3	<i>Espectroscopia de absorção na região do UV-vis.....</i>	53
5.1.1.4	<i>Ressonância Magnética Nuclear.....</i>	54
5.1.1.5	<i>Possível Estrutura.....</i>	56
5.1.2	Síntese do composto [Pd(μ-Cl)(4-eb-p-fen)]₂.....	57
5.1.2.1	<i>Espectroscopia de absorção na região do IV.....</i>	57
5.1.2.2	<i>Análise Termogravimétrica (TG).....</i>	58
5.1.2.3	<i>Espectroscopia de absorção na região do UV-vis.....</i>	59
5.1.2.4	<i>Ressonância Magnética Nuclear.....</i>	60
5.1.2.5	<i>Possível Estrutura.....</i>	62
5.1.3	Síntese do composto [Pd(μ-N₃)(4-eb-p-fen)]₂.....	63
5.1.3.1	<i>Espectroscopia de absorção na região do IV.....</i>	63
5.1.3.2	<i>Análise Termogravimétrica (TG).....</i>	66
5.1.3.3	<i>Espectroscopia de absorção na região do UV-vis.....</i>	67
5.1.3.4	<i>Ressonância Magnética Nuclear.....</i>	67
5.1.3.5	<i>Possível Estrutura.....</i>	69
5.1.4	Síntese do composto [Pd(μ-(NCO))(4-eb-p-fen)]₂.....	70
5.1.4.1	<i>Espectroscopia de absorção na região do IV.....</i>	70
5.1.4.2	<i>Análise Termogravimétrica (TG).....</i>	72
5.1.4.3	<i>Espectroscopia de absorção na região do UV-vis.....</i>	73
5.1.4.4	<i>Ressonância Magnética Nuclear.....</i>	74
5.1.4.5	<i>Possível Estrutura.....</i>	76
5.1.5	Síntese do composto [Pd(μ-(SCN))(4-eb-p-fen)]₂.....	77
5.1.5.1	<i>Espectroscopia de absorção na região do IV.....</i>	77
5.1.5.2	<i>Análise Termogravimétrica (TG).....</i>	79

5.1.5.3	<i>Espectroscopia de absorção na região do UV-vis.....</i>	80
5.1.5.4	<i>Ressonância Magnética Nuclear.....</i>	81
5.1.5.5	<i>Possível Estrutura.....</i>	83
5.1.6	Síntese do composto [Pd(μ-Br)(4-eb-p-fen)]₂.....	84
5.1.6.1	<i>Espectroscopia de absorção na região do IV.....</i>	84
5.1.6.2	<i>Análise Termogravimétrica (TG).....</i>	85
5.1.6.3	<i>Espectroscopia de absorção na região do UV-vis.....</i>	86
5.1.6.4	<i>Ressonância Magnética Nuclear.....</i>	87
5.1.6.5	<i>Possível Estrutura.....</i>	89
5.1.7	Síntese do composto [Pd(μ-I)(4-eb-p-fen)]₂.....	90
5.1.7.1	<i>Espectroscopia de absorção na região do IV.....</i>	90
5.1.7.2	<i>Análise Termogravimétrica (TG).....</i>	91
5.1.7.3	<i>Espectroscopia de absorção na região do UV-vis.....</i>	92
5.1.7.4	<i>Ressonância Magnética Nuclear.....</i>	93
5.1.7.5	<i>Possível Estrutura.....</i>	95
5.2	ENSAIOS BIOLÓGICOS.....	96
6	CONCLUSÕES.....	97
	REFERÊNCIAS.....	99
	ANEXOS.....	109

1 INTRODUÇÃO

Compostos ciclometalados constituem uma classe importante de compostos inseridos na química organometálica e vêm sendo largamente investigados (KOCYIGIT e GULER, 2011; ALMEIDA et al., 2005). O grande interesse nesses compostos ocorre devido à sua aplicação em uma variedade de campos, tais como catálise, metalogênese, síntese de supramoléculas e na área medicinal (TREU-FILHO et al., 2007).

Nas últimas décadas, ciclometalados de paládio(II), conhecidos também como ciclopaladados, têm sido empregados com sucesso na área medicinal, sendo constatadas suas potencialidades anticancerígena (ALMEIDA et al., 2005; MORO et al., 2009), antibacteriana (PRABHAKARAN et al., 2008), antichagásica (OTERO et al., 2006), antifúngica (KOVALA-DEMERTZI et al., 1997), anti-herpética (GENOVA et al., 2004), antiinflamatória (KONSTANDINIDOU et al., 1998), vermífida (BUDAKOTI, ABID, AZAM, 2006) e antituberculose (MORO et al., 2009) podendo este ser um promissor agente biológico.

Os complexos de paládio possuem atividade antitumoral pequena quando comparada aos complexos de platina, devido à alta labilidade apresentada pelos compostos de paládio(II) em meio biológico. Este problema pode ser contornado utilizando-se compostos ciclopaladados. Neste sentido, essa classe de compostos é o foco de diversos estudos principalmente como agentes antineoplásticos por produzirem compostos estáveis o suficiente para permitir uma eficaz ação da droga no organismo em concentrações muito baixas, quando comparado aos compostos análogos de platina (CAIRES et al., 1999; NAVARRO-RANNINGER et al., 1993; HIGGINS, NEELY e FRICKER, 1993).

A atividade biológica dos compostos não depende apenas do metal que a compõe, mas sim de sua estrutura molecular como um todo. Neste contexto, podemos acrescentar as bases de Schiff como ligantes importantes, uma vez estes compostos têm desempenhado um papel importante para o desenvolvimento da química de coordenação, pois podem formar complexos estáveis com a maioria dos metais de transição (SAHENALZAMANI et al., 2010; SOUZA, ECHEVARRIA e SANT'ANNA, 2004). As bases de Schiff são produtos da condensação de biomoléculas de aminas primárias com aldeídos e representam importantes produtos

intermediários para síntese orgânica, apresentando variadas aplicações (SOUZA, ECHEVARRIA e SANT'ANNA, 2004; KOCYIGIT e GULER, 2011; MONTAZEROZOHORI, JOOHARI e MUSAVI, 2009; PRASAD et al., 2013).

Como os parasitas do gênero *Leishmania* comportam-se de um modo semelhante às células tumorais em relação à sensibilidade a fármacos e a multiplicação celular (NAVARRO, M. et al., 2008) buscou-se neste trabalho novos agentes com potencialidades leishmanicidas mais eficazes.

1.1 A QUÍMICA INORGÂNICA E A QUÍMICA MEDICINAL

Os metais têm papel fundamental nos sistemas vivos, pois se ligam e interagem com moléculas biológicas tais como as proteínas e o DNA. Eles possuem afinidade por moléculas muito importantes para manutenção da vida, tais como as de oxigênio e óxido nítrico. Como nos seres vivos predominam elementos fundamentais da Química Orgânica, tais como o carbono, oxigênio, nitrogênio e hidrogênio, esperava-se que somente as reações orgânicas fossem vitais, não considerando as reações e elementos inorgânicos (BARAN, 2005).

A contribuição da Química Inorgânica está amplamente presente no corpo humano, como por exemplo: o ferro no sangue, o qual transporta o oxigênio; os minerais contendo cálcio que constituem nossos ossos e dentes; o zinco, o qual exerce função estrutural importante e o fósforo, que participa de numerosos processos metabólicos (BERALDO, 2005).

O uso de metais na Medicina ocorre há aproximadamente 5000 anos (ORGIV & ABRAMS, 1999; METZLER-NOLTE, 2001) onde, por exemplo, os egípcios utilizavam cobre para esterilização da água 3500 anos antes de Cristo (MERCHANT, 1998), o ouro era utilizado na fabricação de medicamentos na Arábia e na China há 3000 anos antes de Cristo, como o elixir da vida devido principalmente a sua preciosidade, pois acreditava-se que metais nobres poderiam trazer benefícios ao organismo (CORNELIS, BORGUET e KIMPE, 1993).

Entretanto, a elucidação dos mecanismos de ação dos metais no organismo é recente. Além disso, apenas recentemente se teve consciência clara de que muitos outros metais, principalmente os metais de transição, presentes geralmente

em baixas concentrações, são essenciais para todos os seres vivos, uma vez que somente nos últimos cem anos as propriedades medicinais de compostos inorgânicos começaram a ser investigada empregando, por exemplo, compostos de ouro no tratamento da tuberculose, antimônio para o tratamento de leishmaniose e compostos à base de arsênio para o tratamento da sífilis (BARAN, 2005).

A Química Inorgânica Medicinal em sua forma atual teve suas origens nos trabalhos de Paul Ehrlich, prêmio Nobel em Medicina e Fisiologia em 1908 e Alfred Werner, prêmio Nobel de Química em 1913, sendo o primeiro a ser conferido a um químico inorgânico. Ehrlich foi o fundador da quimioterapia e introduziu as primeiras ideias sobre relações estrutura-atividade e o conceito de índice terapêutico (comparação entre a quantidade de um agente terapêutico necessária para causar um efeito terapêutico e a quantidade que causa efeitos tóxicos). Werner é considerado o pai da Química de Coordenação pelo desenvolvimento de sua teoria para explicar a estrutura e a ligação química nos complexos metálicos (BERALDO, 2005).

Em 1965, o físico Barnett Rosenberg descobriu as propriedades antitumorais do *cis*[(diaminodicloro)platina(II)], $cis[Pt(NH_3)_2Cl_2]$, o chamado “cisplatina”, um modelo de droga inorgânica que foi o maior sucesso para a Química Inorgânica Medicinal, pois a partir do uso clínico do composto, em 1978, reduziu o número de mortes de homens por tumor de testículo em cerca de 80%. Desencadeou-se assim um grande interesse em complexos metálicos como possíveis agentes terapêuticos, buscando-se novos compostos os quais apresentem uma melhor atividade (ROSENBERG, VANCAMP e KRIGAS, 1965; TRIMMER & ESSIGMANN, 1999).

1.2 PALÁDIO

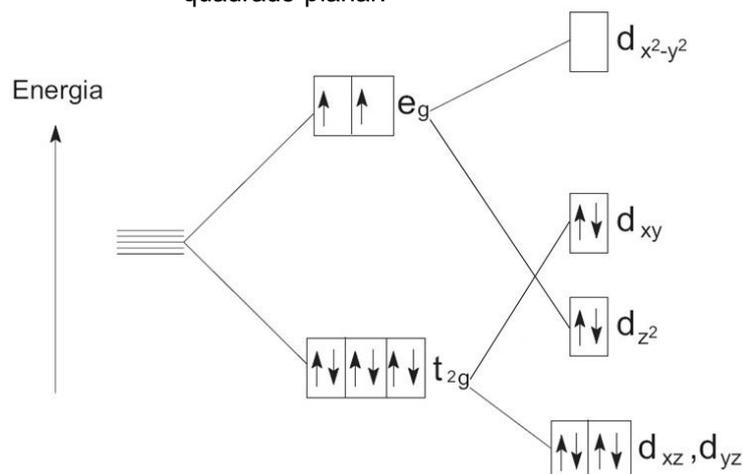
A história da descoberta do paládio está ligada à da platina e à dos outros metais do grupo da platina (Rh, Ru, Os e Ir), uma vez que inicialmente esses metais foram encontrados juntos na natureza. No ano de 1800, William Hyde Wollaston e Smithson Tennant, dois químicos britânicos, formaram uma sociedade com o propósito de refinar a platina. A primeira etapa para a purificação desse metal consistia na adição de água régia ao mineral bruto, o que gerava um precipitado

preto e uma solução. A princípio, a solução era desprezada, mas posteriormente Wollaston ocupou-se do estudo desta e descobriu dois metais: o paládio e o ródio. Para separar o paládio dessa solução, realizava-se uma neutralização e, em seguida, adicionava-se cianeto de mercúrio, o que gerava um precipitado amarelo ($\text{Pd}(\text{CN})_2$). Outros processos eram feitos até a obtenção do metal puro. Wollaston registrou a descoberta do paládio em julho de 1802, inicialmente com o nome de Ceresium devido o recém-descoberto asteroide Ceres. Posteriormente, ele o renomeou como Paládio devido ao asteróide descoberto, Pallas. Esse nome refere-se também à deusa grega Pallas (deusa da sabedoria) (SILVA e GUERRA, 2011).

O paládio é um metal de transição pertencente ao grupo da platina e pode ser encontrado em diversos estados de oxidação, onde os principais são II e IV. Os estados I e III podem ser encontrados, especialmente em compostos contendo ligações metal-metal. Estados de oxidação negativos também podem ocorrer em certos carbonílicos aniônicos e estados mais altos, V e VI, são observados raramente em alguns compostos. Há, também, compostos apresentando mais de um estado de oxidação, como II e IV (LEE, 2000).

O Pd(II) é o estado de oxidação mais estável e pode ser encontrado na forma de óxidos, haletos, nitratos e sulfatos. Apresenta configuração eletrônica $_{46}\text{Pd}^{2+}: 1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 4d^8$ e normalmente seus compostos apresentam coloração vermelha, marrom ou amarela. Quando o íon metálico central de um complexo apresenta uma configuração d^8 em campo octaédrico, seis elétrons ocuparão os orbitais t_{2g} e dois elétrons ocuparão os orbitais eg (figura 1). O arranjo é o mesmo num complexo com ligantes de campo fraco ou forte. Os orbitais são preenchidos simetricamente (Ibid.).

FIGURA 1 - Configuração d^8 num campo octaédrico e quadrado-planar.



Fonte: LEE, 2000, p. 111 – adaptado.

O elétron isolado do orbital dx^2-y^2 será repellido por quatro ligantes, enquanto que o elétron no orbital dz^2 será repellido apenas por dois ligantes. Logo, a energia do orbital dx^2-y^2 aumenta com relação à do dz^2 . Se o campo ligante for suficientemente forte, a diferença de energia entre esses dois orbitais se torna maior que a energia necessária para emparelhar os elétrons formando um arranjo mais estável se os dois elétrons eg se emparelharem, passando a ocupar o orbital menos energético dz^2 . O orbital dx^2-y^2 fica vazio e quatro ligantes podem agora se aproximar sem dificuldade, segundo as direções $+x$, $-x$, $+y$ e $-y$. Entretanto, os ligantes que se aproximarem segundo as direções $+z$ e $-z$ encontrarão forças repulsivas muito fortes, visto que o orbital dz^2 estará totalmente preenchido. Somente quatro ligantes conseguem ligar-se ao metal, formando um complexo quadrado-planar; não tendo êxito a tentativa de se formar um complexo octaédrico (Ibid.).

As aplicações dos compostos de coordenação de paládio(II) são muitas, em virtude da extensa variedade de ligantes que a ele se coordena, muito embora não forme carbonilmetais simples (homolépticos) como o $[Ni(CO)_4]$, mas compostos do tipo $[Pd(CO)(PPh_3)_3]$. A ausência de carbonilmetais simples para este metal sugere que ele tenha uma tendência menor em formar ligações do que o níquel (Ni), devido à sua elevada energia de ionização, uma vez que a carga e o tamanho do metal tem grande influência nas ligações (GRAY, H. B., et al., 1962).

O paládio é um metal de coloração branco-prateada, escasso na crosta terrestre e mais caro do que o ouro. Possui estrutura cúbica compacta e densidade de $12,02 \text{ g cm}^{-3}$, considerado denso embora seja o de menor densidade quando

comparado aos demais elementos de seu grupo. É pouco reativo e bastante resistente à corrosão. Dissolve-se em ácidos oxidantes, bases fundidas e em água régia (HCl/HNO₃), gerando o ácido H₂PdCl₄ (ALVES, SILVA e GUERRA, 2010).

A maior parte da platina e do paládio produzidos no mundo é utilizada na produção de catalisadores para escapamentos de veículos automóveis. O restante é utilizado na produção de jóias, na indústria petroquímica, na indústria eletrônica, na odontologia, entre outras aplicações. Na forma metálica, o paládio adsorve hidrogênio gasoso e quando aquecido ao rubro pode adsorver um volume de hidrogênio superior a 900 vezes o seu volume. É o metal que adsorve a maior quantidade de hidrogênio e, por isso, é utilizado na purificação desse gás. Já o composto PdCl₂ adsorve monóxido de carbono e é usado em detectores para esse gás (Ibid.).

No Brasil existe uma pequena produção de paládio realizada pela Companhia Vale S.A., sendo que o metal é obtido como um subproduto do beneficiamento do ouro. O Brasil tem realizado pesquisas geológicas para encontrar e explorar grandes reservas de paládio e outros metais do grupo da platina, mas até o momento não se tem conhecimento de tais reservas (SILVA e GUERRA, 2011).

1.3 COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO

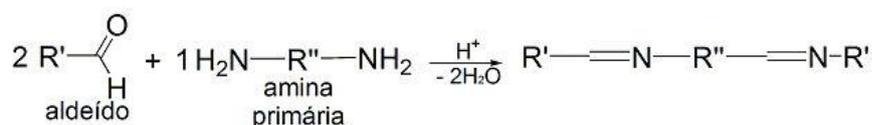
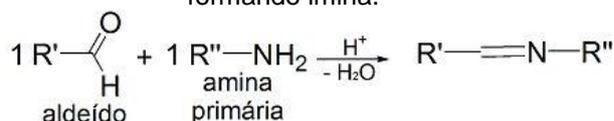
A busca por novos ligantes para a formação de compostos de coordenação é um campo de pesquisa crescente, uma vez que a utilização de ligantes diferentes pode modificar a ação de determinado metal no meio biológico (BRAGA; LUDTKE; ALBERTO, 2006).

Algumas drogas têm maior atividade quando conduzidas com os complexos de metal do que combinações orgânicas livres (FRIAZA et al., 2006). Assim, com a finalidade de estudar o efeito de combinações orgânicas com paládio, uma vez que ele se comporta semelhante a platina, procura-se observar sua interação com DNA. Complexos antitumorais clássicos de platina apresentam ligantes abandonadores, sendo haletos e carboxilatos os mais comuns, e ligantes não abandonadores, como por exemplo, iminas, que acompanham o complexo até o interior da célula onde o mesmo interage com o DNA (GUERRA et al., 2007).

As bases de Schiff foram descritas pela primeira vez por Hugo Schiff em 1864. A característica estrutural comum desses compostos é o grupo imínico. Sua fórmula geral é $RHC=N-R'$, onde R e R' podem ser grupos alquila, cicloalquila, arila, ou grupos heterocíclicos que podem ser substituídos variavelmente (GANGULY et al., 2014). Essas bases possuem grande importância na química de coordenação pelo fato dos grupos imínicos serem bons ligantes, uma vez que formam uma importante classe de ligantes quelatos (DHARMARAJ; VISWANATHAMURTHI; NATARAJAN, 2001). Na figura 2 é apresentado um esquema reacional entre um aldeído e uma amina primária (composto orgânico nitrogenado derivado da amônia onde é substituído apenas um hidrogênio) formando uma imina, ligante base de Schiff.

Esquema Reacional:

FIGURA 2 - Esquema reacional entre aldeído e a amina primária formando imina.



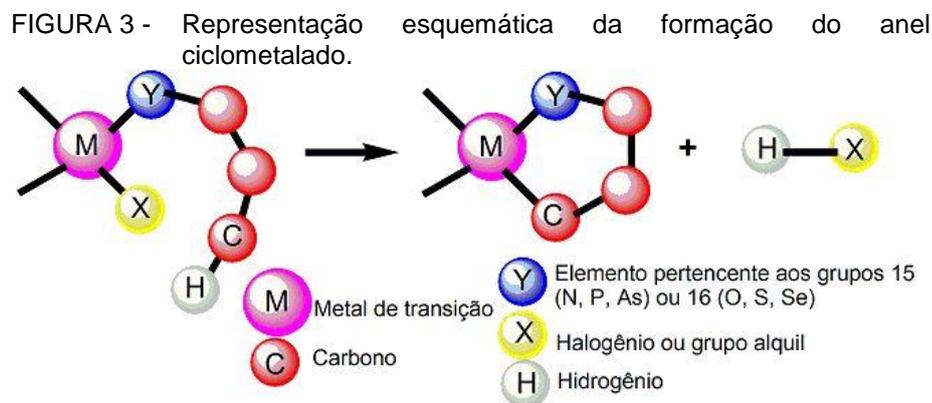
FONTE: Do autor.

As bases de Schiff e seus compostos de coordenação de metal correspondentes têm sido amplamente aplicados em diversos campos como na medicina, síntese catalítica, química analítica, anticorrosivos, entre outros. Recentemente estudos sobre compostos de base Schiff estão sendo focados em suas atividades biológicas (LI et al., 2014).

1.4 CICLOMETALADOS

Os ciclometalados compõem uma classe especial de complexos organometálicos (compostos que contém pelo menos uma ligação metal ou

metalóide-carbono) e são assim designados por apresentarem um anel conforme apresentado na figura 3.



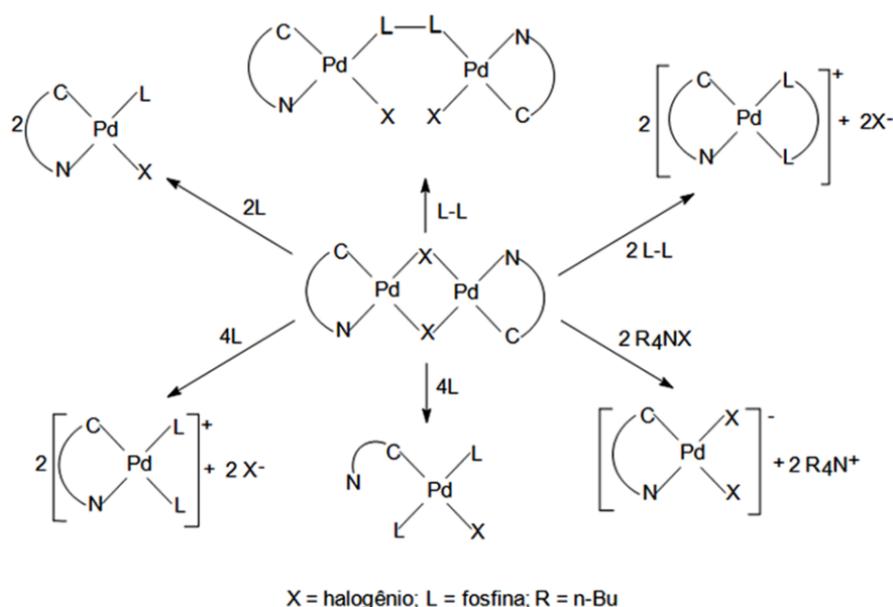
Fonte: Do autor

O termo ciclometalado foi introduzido por Trofimenko (TROFIMENKO, 1973) e descreve reações nas quais ligantes orgânicos sofrem reação de metalação intramolecular levando a formação de um anel quelado, com uma ligação de coordenação entre o metal M e um átomo doador Y pertencente aos grupos 15 (N, P, As) ou 16 (O, S, Se), e uma ligação covalente metal-carbono, sendo X um halogênio ou grupo alquil (ANANIAS et al., 2003; VEZZU et al. 2014).

Os primeiros complexos ciclometalados, ou orto-metalados, foram sintetizados na década de 60, onde podemos citar o primeiro ciclopaladado sintetizado a partir de azobenzeno por Cope e Silkman em 1965 o qual abriu caminho para o estudo de uma classe de compostos que tem atraído interesse em uma grande variedade de contextos (SUMBY & STILL, 2003). Embora muitos procedimentos tenham sido investigados para preparação destas espécies, o mais empregado envolve a ativação da ligação C-H (CONSTABLE, 1984), que consiste em um ataque eletrofílico ao átomo de carbono que participa da ligação Metal-Carbono. Esta ativação ocorre principalmente em ligantes orgânicos heterosubstituídos, por metais de transição (MORO, MAURO, ANANIAS, 2004). Assim, uma ampla variedade de ciclopaladados podem ser preparados: pela variação dos átomos doadores, pelo tamanho do anel e pela natureza do grupo que contenha o átomo de carbono (ibid; SUMBY & STILL, 2003), obtendo-se assim compostos com diversas variações estruturais no padrão de coordenação e geometria (VEZZU et al. 2014).

Quanto à reatividade dos ciclometalados, há uma variedade de compostos, aniônicos, catiônicos ou neutros, investigando-se interações dos mesmos frente a ligantes neutros (CO, piridinas, fosfinas (ANANIS, MAURO, DE LUCA NETO, 2001), etc.) ou ligantes aniônicos (cianato, tiocianato, haleto, azida, etc. (ANANIS et al., 2001)). A ligação metal-carbono pode sofrer inserções de alcenos, alcinos, monóxido e dióxido de carbono, isocianetos e halogênios, bem como reações de alquilação, arilação e acilação (CAIRES, 1996). Alguns exemplos de complexos aniônicos, catiônicos e neutros formados a partir de ciclometalados de paládio são mostrados na figura 4.

FIGURA 4 - Exemplos de compostos aniônicos, catiônicos e neutros.



Fonte: DE ALMEIDA, 2003.

Portanto, ciclometalados têm sido explorados desde as últimas três décadas, devido suas amplas e diversificadas aplicações como em síntese orgânica, processos catalíticos, ciência dos materiais, compostos biologicamente ativos, na química supramolecular, entre outras (ANANIAS et al., 2003; HARTSHORN e STEEL, 1998; VEZZU et al. 2014).

1.5 APLICAÇÕES BIOLÓGICAS

Desde a descoberta por Rosenberg, em 1960, da atividade quimioterápica da cisplatina (composto é altamente eficaz para o tratamento de vários tipos de tumores, como testicular, câncer de ovário, bexiga, pulmão, células da cabeça, do pescoço, etc) o interesse nas aplicações da Química Inorgânica Medicinal continua a crescer, com a procura por novos alvos e novas oportunidades de intervenção da Química de Coordenação na Química Medicinal (AZAM et al., 2012; FONTES, ALMEIDA e NADER, 1997; CAIRES et al., 1999).

Atualmente, a cisplatina, carboplatina e oxaliplatina são alguns agentes quimioterapêuticos mais eficazes em uso clínico contra câncer no ovário, bexiga e testicular, porém apresentam atividade limitada contra alguns dos tumores mais comuns, tais como câncer de cólon e de mama. Além disso, uma série de efeitos adversos tais como náuseas, toxicidade renal e resistência adquirida são observadas em pacientes, existindo portanto uma necessidade de novos compostos para contornar esses inconvenientes (AZAM et al., 2012).

A atividade biológica de complexos de paládio(II) tem sido alvo constante de investigações uma vez que a Química de Coordenação do íon paládio(II) é muito semelhante a da platina(II). Algumas citações contemplando espécies com propriedades biológicas são antitumoral, antimicrobiana (MORO et al., 1999), antiinflamatório, antifúngico (SHAHEEN et al., 2010), antichagásica (MERLINO et al., 2011), entre outras.

O íon paládio é isoeletrônico a platina(II) e seus complexos também apresentam a geometria de coordenação quadrática-planar além de apresentarem praticamente o mesmo raio iônico ($\text{Pt(II)} = 0,74\text{\AA}$ e $\text{Pd(II)} = 0,78\text{\AA}$). Isso torna o paládio(II) como um potencial substituto para complexos de platina quanto a sua interação com o DNA (RUIZ et al., 2005).

Em geral, muitos complexos de paládio(II) apresentam efeitos frequentemente mais brandos sobre as células cancerígenas quando comparado aos compostos de platina(II), devido provavelmente aos efeitos cinéticos que ocorrem, pois os complexos de paládio reagem cerca de 10^5 vezes mais rapidamente que seus análogos de platina(II). Isso pode provocar rápidos processos de hidrólise, levando a dissociação do complexo e formação de espécies muito

reativas incapazes de atingir seus alvos biológicos. Esses problemas podem ser superados utilizando heterocíclicos volumosos ou ligantes quelatos (JURIBAŠIĆ et al., 2011; CUTILLAS et al., 2013).

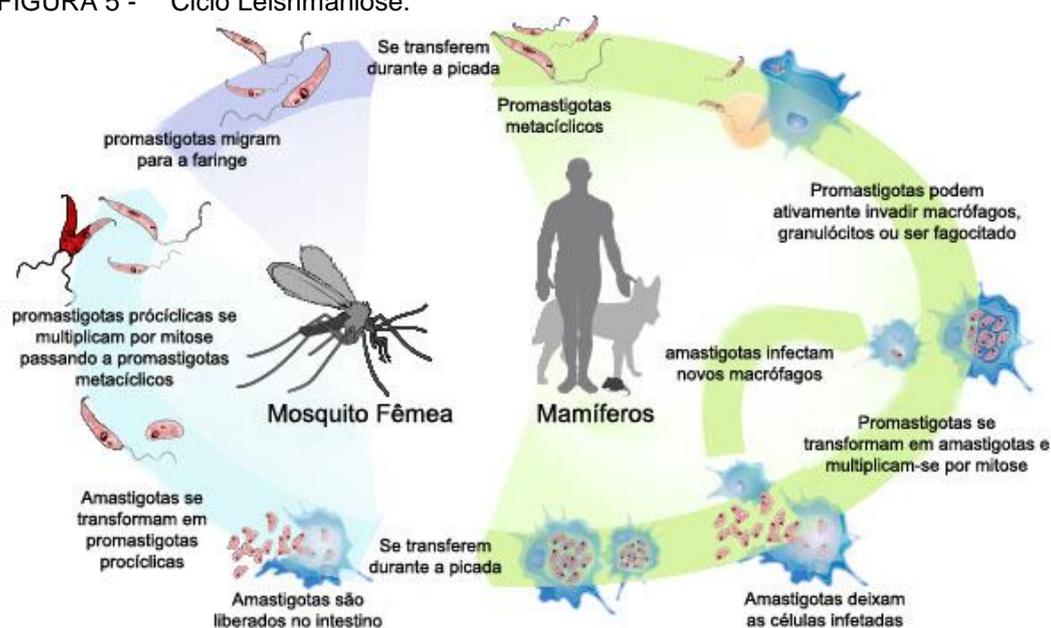
Os parasitas do gênero *Leishmania* comportam-se de um modo semelhante às células tumorais em relação à sensibilidade a fármacos e a multiplicação celular. A cisplatina e outros compostos contendo metais, com potencial antitumoral, foram testados contra a *Leishmania spp* com resultados interessantes, na busca de novos tratamentos quimioterapêuticos mais eficazes (NAVARRO et al., 2008).

Uma das estratégias de busca de novos medicamentos que combinem alta atividade e baixa toxicidade tem sido a coordenação de ligantes planares de paládio. Isto pode resultar numa atividade biológica interessante por causa da possível capacidade dos novos complexos metálicos para inibir a replicação do DNA através de interações simples ou simultânea, tais como inserção e/ou a coordenação covalente a DNA (ibid).

1.6 LEISHMANIA E LEISHMANIOSE

As leishmanioses são doenças parasitárias causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, onde a moléstia é transmitida ao homem (ou outros hospedeiros vertebrados) pela picada de um mosquito hematófago (que se alimenta de sangue) infectado, denominado flebótomo, conhecidos popularmente como “mosquito de palha”, “cangalhinha” ou “birigui”. Esses parasitas são fagocitados (englobados e digeridos) pelos macrófagos (células de grande dimensão do tecido conjuntivo), onde se multiplicam livremente e escapam aos sistemas de defesa do hospedeiro (figura 5) (DEMICHELI e FRÉZARD, 2005).

FIGURA 5 - Ciclo Leishmaniose.



Fonte: MANUAL LTA, 2006.

Em 1571 ocorreram os primeiros relatos caracterizados por leishmaniose, mas a doença foi descrita pela primeira vez em 1903 pelo inglês William Leishman (Ibid.). Embora acometa muitos brasileiros a cada ano, além de milhões de pessoas no mundo, a leishmaniose é uma doença negligenciada pelas indústrias farmacêuticas de todo o mundo. Isso significa que, apesar da alta incidência de casos, a busca por novas drogas para a enfermidade não é prioridade no mercado. Um dos fatores que contribuem para essa negligência é o fato da população mais atingida ser de baixa renda (Ministério da Saúde, 2007).

As leishmanioses são zoonoses consideradas, inicialmente, de transmissão essencialmente silvestre, estando limitadas a áreas rurais e a pequenas localidades urbanas em regiões tropicais e subtropicais. No entanto, atualmente apresenta mudanças no padrão de transmissão em decorrência das modificações socioambientais, como o desmatamento e o processo migratório caracterizado pelo êxodo rural, levando o homem para as periferias das grandes cidades (Ibid.).

Existem duas formas clínicas da leishmaniose: a forma cutânea e a forma visceral, onde na Leishmaniose Tegumentar ou Cutânea (causada pela *L. brasiliensis*) os protozoários localizam-se na pele e mucosa, causando profundas ulcerações, geralmente em regiões expostas do corpo, como face e membros. É frequente na América do Sul, inclusive no Brasil, e conhecida como “úlceras de Bauru”. A moléstia não chega a causar a morte, mas provoca lesões deformantes, principalmente na face e na região do nariz, ocorre infecção cutânea ou cutânea-

mucosa, localizada nas células do sistema retículo-endotelial (macrófagos do sistema de defesa do organismo humano), de tegumento, caracterizada por lesões nodulares ulcerativas, que dá origem a úlceras com fundo granuloso e avermelhado (MANDELL, BENNETT e DOLIN, 2000; FRANCO et al., 2012).

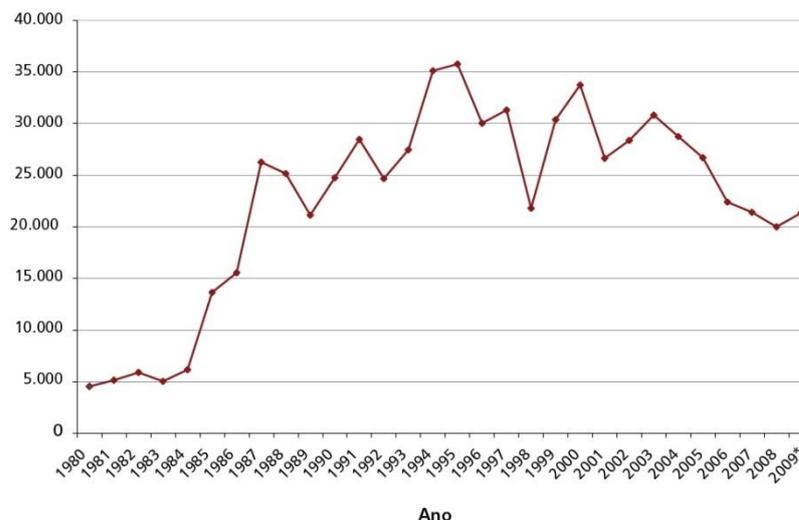
Nas duas últimas décadas, a leishmaniose visceral reapareceu no mundo de forma preocupante. No Brasil, epidemias urbanas foram observadas em várias cidades e a doença tem sido verificada como infecção oportunista em pacientes com AIDS. Além disso, a expansão da epidemia acometendo idosos com várias doenças tem ocasionado número elevado de óbitos (Ibid.).

As formas tegumentares de leishmanias no Brasil caracterizam-se pela diversidade das apresentações clínicas e das espécies causadoras da doença. Tem sido descrito no país o acometimento tegumentar por sete espécies de *Leishmania*, das quais algumas causam síndromes peculiares associadas a fenômenos imunopatogênicos específicos, como a forma difusa causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e a forma mucosa causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*. A leishmaniose visceral é causada essencialmente por uma única espécie, a *Leishmania (Leishmania) chagasi* (Ministério da Saúde, 2007).

No Brasil, no período de 1988 a 2009, a leishmaniose tegumentar (LT) apresentou média anual de 27.093 casos registrados. Ao longo desse período, observou-se uma tendência ao crescimento da endemia (figura 6).

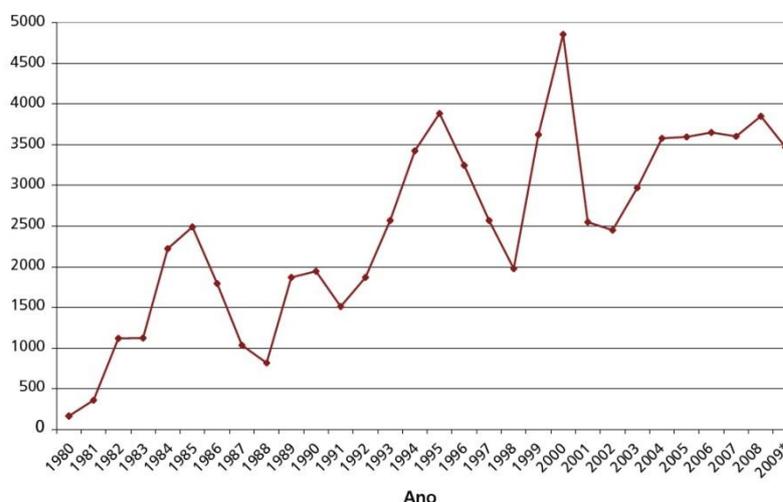
A leishmaniose visceral apresenta comportamento epidemiológico cíclico, com elevação de casos em períodos médios a cada cinco anos (figura 7). No período de 1998 a 2009, a média anual de casos foi de 3.349. Pode-se observar que a letalidade vem aumentando gradativamente (Ibid.).

FIGURA 6 - Casos de leishmaniose tegumentar – Brasil, 1980-2009.



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/MS, 2011

FIGURA 7 - Casos de leishmaniose visceral – Brasil, 1980-2009.



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/MS, 2011

O medicamento mais utilizado para o combate a *Leishmania* são complexos de antimônio pentavalente, Anfotericina B e a Pentamidina. No entanto, estes agentes apresentam desvantagens como o modo de administração parenteral, de longa duração da terapêutica, efeitos tóxicos, custo e parasita resistente (GUERIN et al., 2002). Com base nestas considerações, o estudo de novas drogas para o tratamento das leishmanioses é importante, uma vez que vários estudos que avaliaram esses medicamentos não apresentaram resultados conclusivos (DOGRA e SAXENA, 1996). Azitromicina tem sido usado para tratar infecções causadas principalmente por microorganismos intracelulares, devido à sua distribuição tecidual dentro de fagócitos e sua longa meia vida (PETERS, FRIEDEL e McTAVISH, 1992).

Os medicamentos em uso clínico para tratamento da Leishmaniose, podem causar um ou mais efeitos adversos, na seguinte ordem de frequência: artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, pancreatite, prurido, febre, fraqueza, cefaléia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, choque pirogênico, edema e insuficiência renal aguda. Essas queixas são geralmente discretas ou moderadas, não ocorrendo a suspensão do tratamento. Atualmente, ainda não há disponível uma vacina efetiva contra as leishmanioses devido às inúmeras dificuldades como: a diversidade antigênica, o número de espécies que afetam os seres humanos, a variedade de reservatórios e vetores e as diferentes formas clínicas da doença (Ministério da Saúde, 2007).

2 JUSTIFICATIVA

Em geral, os complexos de metais de transição possuem um centro metálico carregado positivamente, podendo se ligar a biomoléculas negativamente carregadas, o que faz com que proteínas e ácidos nucleicos sejam excelentes alvos para estas drogas de complexos de metais. Como exemplo, tem-se a cisplatina que manifesta sua atividade antitumoral através de interação covalente com o DNA. Ao ligar-se ao DNA, o complexo de platina causa lesões que alteram a estrutura conformacional do mesmo, interferindo nas suas funções de replicação e transcrição e finalmente podendo causar a morte celular.

Uma vez que a Química de Coordenação do íon Pd(II) é muito semelhante a da Pt(II), a atividade biológica de complexos de paládio(II) tem sido alvo constante de muitas investigações. Eles têm chamado a atenção como uma alternativa para novas drogas como base metálica, visto que são, em geral, mais solúveis que os de platina, facilitando as interações no meio biológico. Os custos finais do fármaco também podem diminuir, pois o paládio tem custo menor que a platina. Essas características do paládio e seus compostos podem revelá-lo como um promissor candidato a drogas com amplas atividades biológicas diversificadas.

A pesquisa por novos agentes terapêuticos tem como princípio obter um composto que apresente alta seletividade de ligação com seu alvo farmacológico, seja tóxico para o parasita, porém não cause muitos danos às células humanas hospedeiras.

A atividade dos metais sobre a *Leishmania* foi descrita por alguns autores que testaram a atividade leishmanicida de complexos de cobre sobre formas promastigotas de *Leishmania braziliensis* comprovando sua interação com o DNA do parasita. Através da síntese utilizando um novo agente complexante nitrogenado (base de Schiff ou imina), realizando a coordenação deste agente complexante com metal de transição, formando o complexo de paládio(II) e posteriormente caracterizando-os espectroscopicamente e termicamente, estes compostos foram encaminhados para testes biológicos, podendo ser avaliados como novos modelos de compostos com atividade *leishmanicidas*, uma vez que, o tratamento das leishmanioses é limitado, principalmente em função das poucas drogas terapêuticas disponíveis com alguma eficácia comprovada.

3 OBJETIVOS

A seguir serão apresentados o objetivo geral e objetivos específicos apresentados neste trabalho.

3.1 OBJETIVO GERAL

As bases de Schiff têm se apresentado como excelentes ligantes com paládio(II) uma vez que podem formar complexos estáveis com este. Sabendo que muitos complexos de platina(II) são bons agentes anticarcinogênicos e que a química de coordenação do paládio(II) é muito semelhante a da platina(II), este trabalho teve como objetivo sintetizar, caracterizar e aplicar novos complexos ciclometados de paládio(II) contendo ligantes nitrogenados como potencialidades *leishmanicidas*, visto que as células das leishmanias são semelhantes a células do câncer e o tratamento para esta moléstia ainda é limitado devido a poucas drogas terapêuticas disponíveis com alguma eficácia comprovada.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

São objetivos específicos:

- a) Sintetizar e caracterizar espectroscopicamente os ligantes imínicos;
- b) Realizar a coordenação destes agentes complexantes com paládio(II);
- c) Sintetizar e caracterizar espectroscopicamente os novos complexos de paládio(II) a partir do ligante imínico obtido;
- d) Medir o ponto de fusão de todos os produtos obtidos com o intuito de avaliar o grau de pureza e comparar com o dos precursores;
- e) Medir espectros de absorção na região do UV e do visível e de IV dos agentes complexantes nitrogenados e compará-los com os espectros obtidos dos

compostos de partida para a verificação de deslocamentos nas bandas de absorção, caso elas existam;

- f) Realizar análise térmica (TG, DTA, DSC) com o intuito de investigar a estabilidade das novas espécies químicas obtidas propondo um mecanismo de termodecomposição, além de ajudar na elucidação da estrutura dos ligantes e complexos;
- g) Realizar análise elementar (CHNS-O) de todos os produtos obtidos para elucidar as estruturas a partir dos teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio determinados.
- h) Obter espectros de RMN (^1H , ^{13}C) com o intuito de finalizar a caracterização das novas espécies químicas sintetizadas;
- i) Realizar bioensaios em *Leishmanias* com o intuito de avaliar as potencialidades biológicas dos novos compostos.

4 PARTE EXPERIMENTAL

Inicialmente foram analisados os solventes e reagentes disponíveis para posteriores sínteses e complexações. Neste item também estão apresentados alguns fundamentos teóricos das técnicas de caracterização utilizadas.

4.1 REAGENTES E SOLVENTES

Em todas as sínteses foram utilizados reagentes P.A.. Os principais reagentes e solventes estão listados nas tabelas 1 e 2.

TABELA 1 - Solventes utilizados nas sínteses.

Solventes	Fórmulas	Procedência
Acetona	C_3H_6O	Cromoline
Acetonitrila	CH_3CN	Isofar
Clorofórmio	$CHCl_3$	Cromoline
Diclorometano	CH_2Cl_2	Isofar
Dimetilsulfóxido(DMSO)	C_2H_6SO	Ecibra
Etanol	C_2H_5OH	Ecibra
Éter Etílico	$C_4H_{10}O$	Ecibra
Metanol	CH_3OH	Impex
Nitrometano	CH_3NO_2	Nuclear
Pentano	C_5H_{12}	Isofar
Tetrahidrofurano (THF)	C_4H_8O	Synth

Fonte: Do autor.

TABELA 1 - Reagentes utilizados nas sínteses.

Reagentes	Fórmula	Procedência
Azida de sódio	NaN ₃	Riedel
Brometo de Potássio	KBr	Vetec
Cianato de Potássio	KCNO	Carlo Erba
Cloreto de Lítio	LiCl	Synth
Cloreto de Paládio(II)	PdCl ₂	Sigma Aldrich
Iodeto de Potássio	KI	Merck
4-etil-benzaldeído	C ₉ H ₁₀ O	Sigma Aldrich
<i>p</i> -fenilenodiamina	C ₆ H ₈ N ₂	Acros
Tiocianato de Potássio	KSCN	Merck
Trietilamina	C ₆ H ₁₅ N	Vetec

Fonte: Do autor.

4.2 METODOLOGIA

Neste item estão apresentados os procedimentos da síntese e complexações dos compostos preparados.

4.2.1 Síntese da Imina ou Base de Schiff (Ligante Nitrogenado)

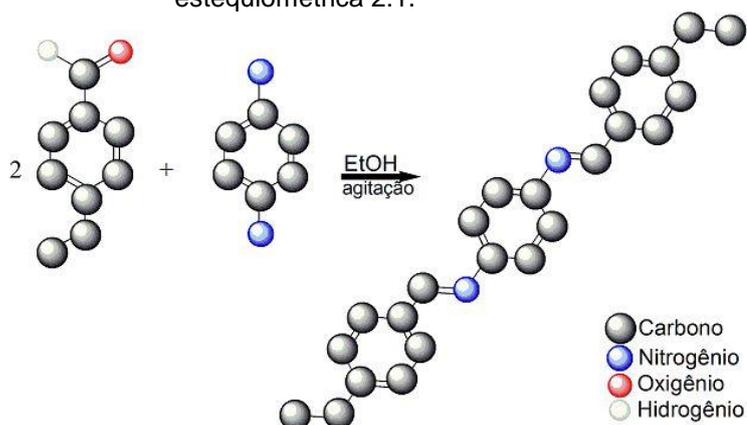
A síntese da imina foi conduzida reagindo-se um aldeído com uma amina, em proporções estequiométricas, sob meio etanólico em temperatura ambiente. O ligante coordenante imínico *bis*(4-etil-benzil)-*p*-fenileno-*di*-imina (4-eb-*p*-phen) foi sintetizado pela reação 4-etilbenzaldeído e *p*-fenilenodiamina na razão molar 2:1, em meio etanólico (figuras 8, 9, 10 e 11), produzindo um sólido amarelo com rendimento reacional de 75%.

A síntese do ligante imínico ou base de *Schiff* procedeu-se da seguinte maneira: Uma massa de 3,00 g (2,77 mmol) de *p*-fenilenodiamina foi solubilizada, sob agitação em 100,00 mL de etanol. Foi adicionado lentamente nesta solução 7,60

g (5,54 mmol) de 4-etil-benzaldeído dissolvidos em 5,00 mL de etanol durante 3 horas. Posteriormente a solução foi filtrada em funil de placa sinterizada separando-se a parte líquida para cristalização e a parte sólida.

No composto sólido, passou-se água destilada e éter para retirar possíveis impurezas, obtendo-se assim um sólido amarelo. O produto foi pesado e guardado para continuação dos estudos.

FIGURA 8 - Síntese do ligante 4-eb-*p*-phen na proporção estequiométrica 2:1.



Fonte: Do autor.

FIGURA 9 - Aparato reacional início e fim da reação para o ligante 4-eb-*p*-phen.



Fonte: Do autor.

FIGURA 10 - Reação -
ligante.



Fonte: Do autor.

FIGURA 11 - Sólido
obtido



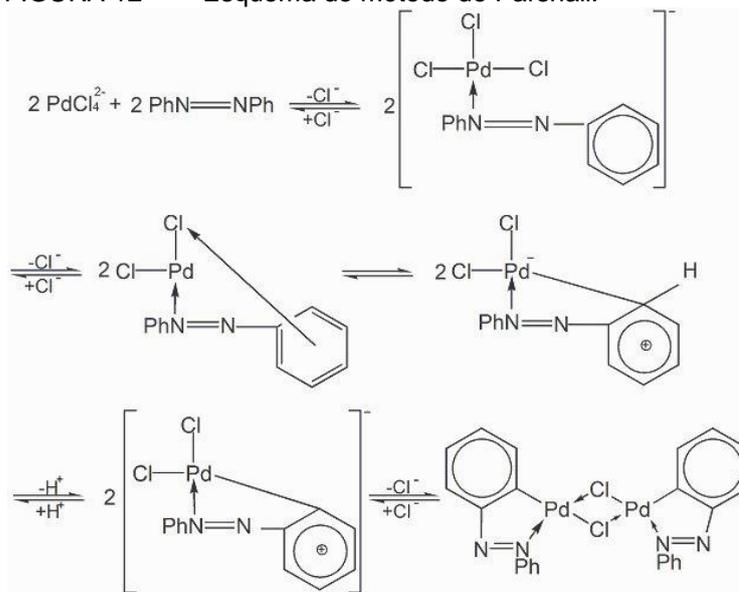
Fonte: Do autor.

4.2.2 Síntese do complexo de metal de transição ciclometalado

A síntese da nova espécie química de coordenação foi realizada reagindo-se o novo ligante obtido com sais de metais de transição, em proporção estequiométrica adequada e utilizando meio metanólico como solvente.

O método utilizado foi o de Parshall, o qual consiste em reagir proporções estequiométricas do sal do metal, como por exemplo, cloreto de paládio(II) e o ligante orgânico nitrogenado (Base de Schiff ou Imina) em meio metanólico, sob agitação e sem aquecimento como ilustrado no mecanismo a seguir para a ciclometalação do ligante orgânico azobenzeno, de acordo com G.W.Parshall (figura 12) (PARSHALL, 1970; CAIRES, MAURO, 1996):

FIGURA 12 - Esquema do método de Parshall.



Fonte: CAIRES, MAURO, 1996.

No método de Parshall inicialmente ocorre a coordenação do azobenzeno com tetracloropaladato(II). A reação inicia-se com o composto de cloro devido este ser uma base dura e o paládio ser um ácido macio, assim o cloro tende a abandonar a esfera de coordenação do metal. Ocorre então uma interação π entre o metal e o anel aromático, fazendo com que a densidade eletrônica seja deslocada para o metal, tornando o anel aromático carregado positivamente. Em seguida, esta carga é migrada para o hidrogênio orto do anel e esta tenderá ser liberado na forma de próton. Este processo pode ser acelerado mediante a adição de uma base fraca ao meio reacional.

O complexo de paládio(II) foi sintetizado seguindo a estequiometria 2:1. O solvente utilizado na reação foi metanol. A síntese produziu um sólido laranja, $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ com um rendimento de 81%.

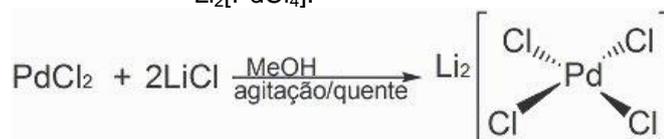
Para a síntese do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$, foi utilizada a seguinte metodologia: 1,00 g (5,65 mmol) de cloreto de paládio(II) foi parcialmente solubilizado, sob aquecimento, em 200,00 mL de metanol durante aproximadamente 20 minutos. Nesta solução adicionou-se 0,50 g (11,77 mmol) de cloreto de lítio (figura 13). A mistura permaneceu sob agitação e aquecimento ($\sim 50^\circ\text{C}$) até que a solução ficasse marrom avermelhada. A solução foi então filtrada em funil simples para remoção de sólidos insolúveis. Após o resfriamento houve a adição, sob agitação, de 1,92 g (5,76 mmol) do ligante 4-eb-*p*-fen. Posteriormente, adicionou-se

lentamente e sob agitação, 0,82 mL (5,82 mmol) de trietilamina em 8,00 mL de metanol. A desprotonação do anel aromático ou ativação da ligação C-H foi realizada utilizando-se trietilamina. Apesar de ser um ligante, essa base fraca foi escolhida por se tratar de uma amina pequena, o qual tende a ser uma base dura, assim, segundo a teoria de Pearson, não terá afinidade com o Paládio que é um ácido macio, mas sim com o hidrogênio do anel aromático que é um ácido duro, desprotonando o anel (LEE, 2000).

A solução foi mantida sob agitação por 8 horas, havendo a formação de um precipitado avermelhado, que foi filtrado, lavado com água destilada e éter etílico e seco à vácuo, obtendo um rendimento de 91% (figuras 14 e 15).

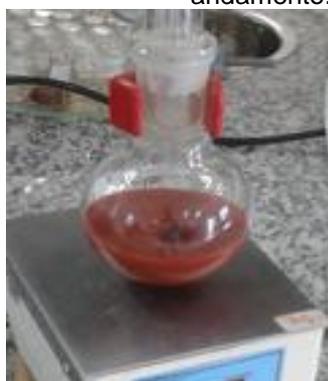
O PdCl_2 é insolúvel em metanol. A adição de LiCl é necessária, pois forma-se um complexo solúvel em metanol à quente, o tetracloropaladado(II) de lítio, que foi o precursor reacional:

FIGURA 13 - Equação química para a obtenção do $\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$.



Fonte: Do autor.

FIGURA 14 - Reação em andamento.



Fonte: Do autor.

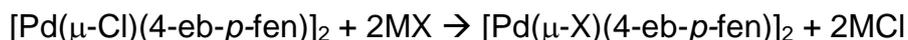
FIGURA 15 - Sólido obtido.



Fonte: Do autor.

4.2.3 Complexos sintetizados por substituição regioespecífica do cloreto

Reações de substituição regioespecíficas foram realizadas a partir do complexo obtido $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ com o intuito de investigar suas reatividades frente a haletos e pseudohaletos. Foram conduzidas reações de substituição do cloro, em ponte, entre os centros metálicos pelos pseudohaletos azida, cianato e tiocianato e pelos haletos bromo e iodo obtendo novos complexos possivelmente formados como mostrado na reação a seguir:



sendo M = cátion de metal alcalino e X = ânion haleto ou pseudohaleto

Segundo a Teoria de Pearson para a classificação de ácidos e bases de Lewis, o íon Pd^{2+} é classificado como um ácido macio e o Cl^- uma base dura. Como os substituintes utilizados (N_3^- , NCO^- , SCN^- , Br^- , I^-) apresentam maciez maior que a do íon Cl^- as reações de substituição são favorecidas (HOUSECROFT & SHARPE, 2005).

4.2.3.1 Síntese do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$

Solubilizou-se 0,35 g (0,36 mmol) do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ em 20,00 mL de acetona, sob agitação e aquecimento ($\sim 50^\circ\text{C}$) em um balão de fundo redondo. Em um béquer solubilizou-se 0,05 g (0,77 mmol) de NaN_3 em aproximadamente 0,50 mL de água destilada e adicionou-se a solução contendo o complexo, em temperatura ambiente. Houve um escurecimento da solução. Deixou-se reagir por 2 horas (figura 16). Após o término da reação, o balão contendo a mistura reacional, foi levado à geladeira permanecendo por cerca de 24 horas para formação de precipitado, ocorrendo então a formação de um sólido marrom (figura 17). A solução foi filtrada lavando-se o precipitado com água destilada em abundância para remoção do cloreto de sódio formado no processo reacional e

realizando-se teste de cloreto com nitrato de prata, obtendo assim um rendimento de 77%. O produto obtido foi pesado e guardado para estudos futuros.

FIGURA 16 - Substituição com NaN_3 .



Fonte: Do autor.

FIGURA 17 - Composto $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-p-fen})]_2$.

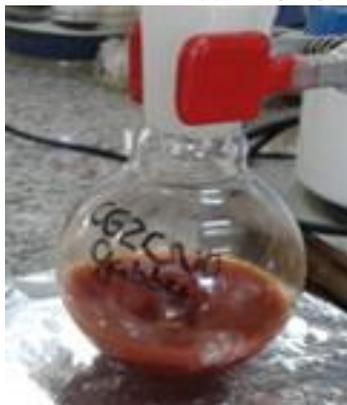


Fonte: Do autor.

4.2.3.2 Síntese do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-p-fen})]_2$

Reações de substituição utilizando os sais inorgânicos KCNO , KSCN , KBr e KI também foram conduzidas seguindo a mesma metodologia que para a azida. O que vai variar entre essas substituições regioespecíficas é o sal utilizado na obtenção dos ânions ligantes. No caso do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-p-fen})]_2$, o sal utilizado foi o KCNO . Reagiu-se 0,06 g (0,74 mmol) desse sal com 0,35 g (0,36 mmol) de $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-p-fen})]_2$ em acetona (figura 18), formando um precipitado laranja (figura 19). Rendimento 83%.

FIGURA 18 - Substituição com KCNO.



Fonte: Do autor.

FIGURA 19 - Composto $[\text{Pd}(\mu\text{-NCO})(4\text{-eb-p-fen})]_2$.

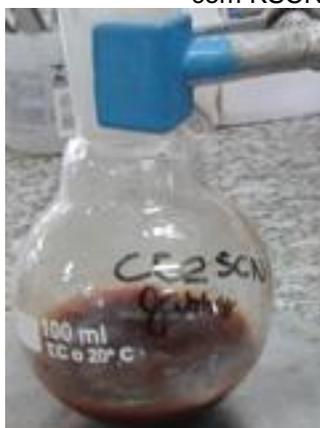


Fonte: Do autor.

4.2.3.3 Síntese do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-SCN})(4\text{-eb-p-fen})]_2$

Para a síntese do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-SCN})(4\text{-eb-p-fen})]_2$, foram utilizados 0,35 g (0,36 mmol) de $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-p-fen})]_2$ e 0,07 g (0,72 mmol) do sal tiocianato de potássio KSCN (figura 20). O precipitado formado apresenta coloração marrom (figura 21). Rendimento 68%.

FIGURA 20 - Substituição com KSCN.



Fonte: Do autor.

FIGURA 21 - Composto $[\text{Pd}(\mu\text{-SCN})(4\text{-eb-p-fen})]_2$.



Fonte: Do autor.

4.2.3.4 Síntese do composto $[Pd(\mu-I)(4-eb-p-fen)]_2$

Para a síntese do composto $[Pd(\mu-I)(4-eb-p-fen)]_2$, foram utilizados 0,35 g (0,36 mmol) de $[Pd(\mu-Cl)(4-eb-p-fen)]_2$ e 0,12 g (0,72 mmol) do sal iodeto de potássio KI (figura 22). O precipitado formado apresenta coloração preta (figura 23). Rendimento 81 %.

FIGURA 22 - Substituição KI.



Fonte: Do autor.

FIGURA 23 - Composto $[Pd(\mu-I)(4-eb-p-fen)]_2$.



Fonte: Do autor.

4.2.3.5 Síntese do composto $[Pd(\mu-Br)(4-eb-p-fen)]_2$

Para a síntese do composto $[Pd(\mu-Br)(4-eb-p-fen)]_2$, foram utilizados 0,35 g (0,36 mmol) de $[Pd(\mu-Cl)(4-eb-p-fen)]_2$ e 0,14 g (0,70 mmol) do sal brometo de potássio KBr (figura 24). O precipitado formado apresenta coloração alaranjada (figura 25). Rendimento 85 %.

FIGURA 24 - Substituição KBr.



Fonte: Do autor.

FIGURA 25 - Composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$.

Fonte: Do autor.

4.2.4 Cultivo de promastigotas

A avaliação da atividade leishmanicida para os ligantes e os complexos metálicos obtidos foi realizada no Laboratório de Parasitologia/Biologia Molecular da UNIFAL-MG sob a responsabilidade do Prof. Dr. Marcos José Marques e da discente de Ciências Biológicas Karina Ferreira Alves, do Instituto de Ciências Biomédicas. Foram usadas cepas referência de *L. amazonensis* (MHOM/BR/71973/M2269), provenientes do instituto Evandro Chagas (Belém, PR, Brasil). As formas promastigotas de *Leishmania* foram cultivadas em meio de Schneider's suplementado com 10 % de soro fetal bovino (SBF), à 26° C, e coletadas em fase exponencial de crescimento para realização dos testes (BOSQUE, 1998). As culturas foram lavadas uma vez em PBS, 4° C e centrifugadas a 1.500 rpm por 10 minutos. Após a lavagem as promastigotas serão ressuspensas em meio Schneider's e contadas na câmara de Neubauer para determinar a concentração.

4.3 CARACTERIZAÇÃO

A seguir serão apresentadas as técnicas e equipamentos utilizados neste trabalho, além de alguns fundamentos teóricos.

4.3.1 Ponto de fusão e teste de solubilidade

Os pontos de fusão ou decomposição foram medidos no equipamento Marte (PFM II) com temperatura máxima de operação de 320 °C. A amostra foi triturada e empacotada em tubo capilar para registrar a faixa de temperatura da primeira evidência visível do sólido até a sua fusão ou decomposição. As análises foram realizadas em triplicata.

A solubilidade dos compostos foi testada utilizando os solventes: água, metanol, etanol, acetonitrila, acetona, diclorometano, clorofórmio, THF e DMSO.

4.3.2 Análise elementar

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos compostos foram determinados utilizando o equipamento Analisador Elementar da Leco Instrumentos LTDA - modelo TruSpec CHNS-O. Foram utilizados cadinhos de prata e como compostos de referência EDTA, cistina e acetaldeído, conforme o teor de carbono proposto.

4.3.3 Espectroscopia na região do infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho, IV, foram registrados no espectrofotômetro Shimadzu – Prestige 21, contendo *beam splitter* de iodeto de cério, que é capaz de realizar medidas em janela espectral ampla (4000-250 cm^{-1}). As amostras (figura 26) foram preparadas pela maceração em almofariz de ágata com iodeto de cério e posterior pastilhamento em prensa hidráulica.

FIGURA 26 - Pastilhas para 4-*eb-p*-fen (1), $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ (2), $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ (3), $[\text{Pd}(\mu\text{-NCO})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ (4), $[\text{Pd}(\mu\text{-SCN})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ (5), $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ (6), $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ (7).



Fonte: Do autor.

Com o surgimento dos equipamentos interferométricos o uso da operação matemática conhecida como transformada de Fourier aumentou significativamente, calculando espectros obtidos a partir de interferogramas. Os interferogramas são constituídos por um divisor de feixes (*beam splitter*), que consiste de um espelho fixo e outro móvel. Ao passar radiação pelo divisor de feixes é transmitida metade desta radiação para o espelho móvel e a outra metade para o espelho fixo, a radiação então é refletida pelos dois espelhos e recombinada de forma construtiva ou destrutiva no *beam splitter*, dependendo da posição que se encontra os espelhos. O feixe resultante passa através da amostra, ocorrem às absorções e prossegue até o detector, o interferograma então é detectado e armazenado. Com o *beam splitter* de iodeto de césio é possível estender a faixa espectral inferior do equipamento até os 250 cm^{-1} , região de grande interesse para o químico inorgânico, pois é nesta região aonde são observadas as bandas atribuídas as ligações entre metais pesados como o paládio(II) e platina ligados a cloro, nitrogênio, enxofre, etc.

Através dos espectros de absorção na região do infravermelho, é possível caracterizar a natureza das ligações presente nos compostos analisados. Com esta técnica, é possível elucidar alguns grupos presentes na molécula analisada, facilitando sua caracterização. Quando o composto é submetido a uma determinada radiação, existe uma mudança no estado vibracional das ligações deste, passando de um estado menos para um estado mais energético. Essa transição vibracional é acusada por uma banda no espectro resultante (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005).

Assim, a espectroscopia no infravermelho é uma técnica que possibilita investigar principalmente grupos funcionais presentes nas espécies químicas orgânicas e inorgânicas permitindo-se confirmar a presença de pseudohaletos, tais como N_3 , NCO e SCN , nos complexos metálicos sintetizados no presente trabalho (NAKAMOTO, 1986; GOLUB; KOHLER; SKOPENKO, 1986).

4.3.4 Análise térmica

A análise térmica consiste num grupo de técnicas em que é medida a variação de uma propriedade química ou física da substância em função do tempo ou da temperatura. Neste sentido, foram utilizadas as técnicas termogravimetria (TG) e análise térmica diferencial (DTA). Na TG têm-se curvas detalhadas sobre as alterações que o aquecimento pode provocar na massa das substâncias, com o objetivo de estabelecer a faixa de temperatura em que a mesma começa a se decompor, além do andamento das reações de desidratação, oxidação, etc. Já com a DTA ocorre a medição das temperaturas da amostra e de um material termicamente inerte usado como referência, enquanto são aquecidos ou resfriados em função do tempo ou da temperatura. Deste modo, com as curvas DTA pode-se acompanhar os efeitos do calor na amostra, como, a transição de fase ou reações de desidratação, de dissociação, de decomposição, entre outros, além das transições que envolvem variações de entropia. Diferente das curvas TG, as curvas DTA não se apresentam em degraus, mas em picos que delimitam áreas proporcionais ao calor de reação por unidade de massa de substâncias ativas na amostra (IONASHIRO, 2004).

As curvas TG-DTA foram obtidas através dos equipamentos TA Instruments – Q600. Cada amostra com aproximadamente 10 a 20 mg foram dispostas em um cadinho de alumina que é aquecido a partir da temperatura ambiente até 1100 °C, com razão de aquecimento de 20 °C.min⁻¹, fluxo de ar sintético de 100 mL.min⁻¹.

4.3.5 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta ou visível

As cores são consequências da absorção e reflexão seletiva da luz visível. Logo a absorção molecular na região do ultravioleta e do visível depende da estrutura eletrônica da molécula. Cada molécula apresenta um espectro diferenciado. Na prática, a espectrometria no UV-Vis é limitada aos sistemas conjugados. Partindo então das conjugações dos compostos, podemos discutir os resultados obtidos no espectro UV-Vis (HAMAKER; HALBACH, 2006).

Os espectros de absorção na região do Ultravioleta – Visível foram registrados no equipamento de marca Thermo Scientific – Modelo evolution 60, usando como solvente acetonitrila UV/HPLC - espectroscópico. A faixa espectral é de 200 – 1000 nm.

4.3.6 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética multinuclear, RMN, foram obtidos em espectrômetro modelo Bruker AC-300, operando a 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C . As amostras foram preparadas com prévia solubilização em solvente deuterado neste caso o clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou DMSO- d_6 .

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste tópico estão apresentados os resultados e caracterizações dos complexos envolvidos neste trabalho.

5.1 CARACTERIZAÇÃO

A seguir serão apresentadas a caracterização e discussões dos resultados obtidos para o ligante e para os complexos.

5.1.1 Síntese do ligante 4-eb-*p*-fen

O ligante imínico obtido apresenta ponto de fusão bem definido em 153 °C, baixo quando comparado a outros compostos sólidos orgânicos nitrogenados (PUTHILIBAI et al., 2009; SOKEIRIK, et al., 2006). A partir da análise desse dado, é possível concluir que houve a formação de um novo composto, visto que o ponto de fusão encontrado se difere dos pontos de fusão dos reagentes de partida, no caso o 4-etilbenzaldeído (13 °C) e a *p*-fenilenodiamina (143 °C).

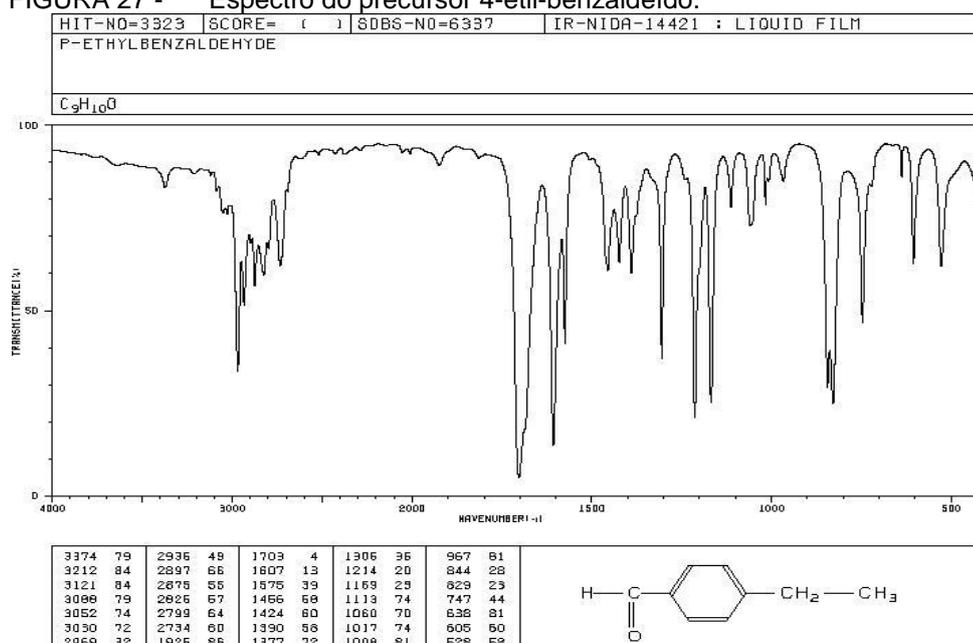
O novo composto obtido é estável ao ar, porém higroscópico sendo armazenado em dessecador utilizando-se sílica como agente secante. Apresentou odor característico de iminas e solubilidade em metanol, etanol, acetona, acetonitrila, diclorometano, clorofórmio, THF e DMSO sendo insolúvel em água. A solubilidade nestes solventes permitiu a realização das análises espectroscópica na região do UV-Vis (MeCN), ¹H RMN e ¹³C RMN utilizando clorofórmio deuterado e a realização do teste biológico em DMSO. Análise elementar % calculada/encontrada para C₂₄H₂₄N₂: C 86,67/86,98 H 7,11/6,66 N 8,23/8,66.

5.1.1.1 Espectroscopia de absorção na região do IV

Os espectros obtidos foram comparados com os espectros dos reagentes precursores, observando-se que um novo composto foi obtido.

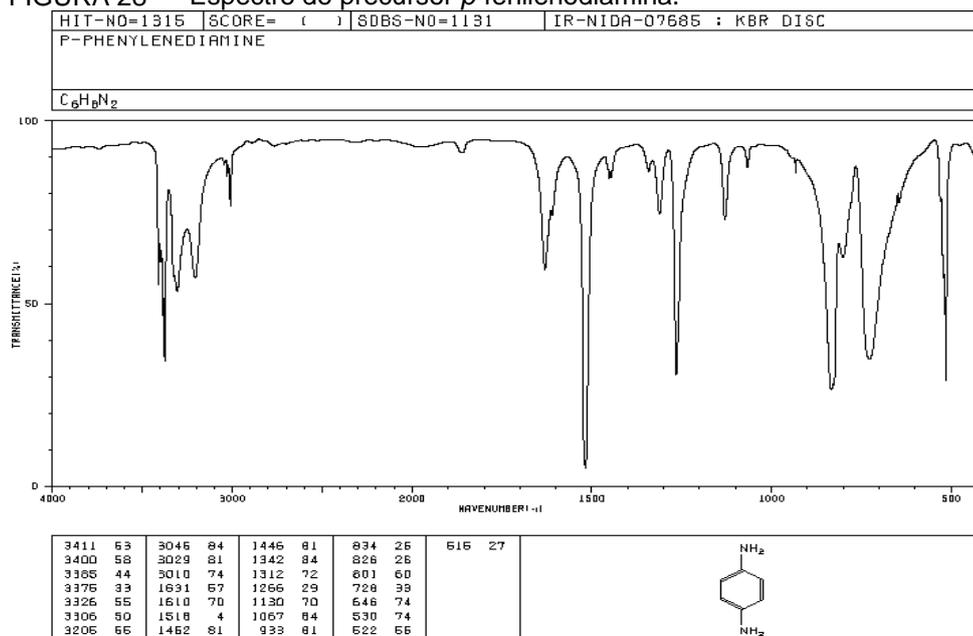
A importância da análise do espectro do aldeído de partida se deve principalmente à observação da banda intensa em 1703 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação -C=O conjugada ao anel aromático (figura 27).

FIGURA 27 - Espectro do precursor 4-etil-benzaldeído.



Fonte: KINUGASA, TANABE, TAMURA, 2013.

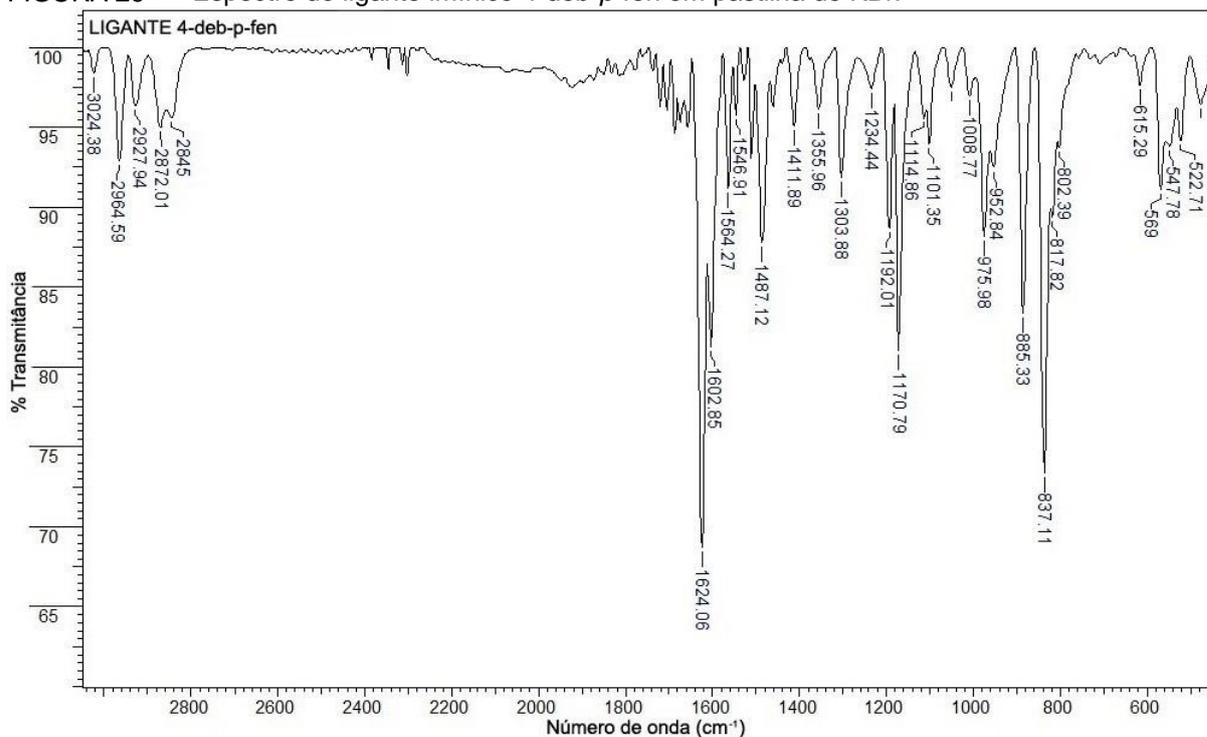
No espectro da amina de partida, pode-se destacar as bandas acima de 3000 cm^{-1} , que correspondem aos estiramentos da ligação N-H . Além da banda intensa em 1516 cm^{-1} correspondente à deformação angular simétrica no plano do NH_3 (figura 28).

FIGURA 28- Espectro do precursor *p*-fenilenodiamina.

Fonte: KINUGASA, TANABE, TAMURA, 2013.

No espectro de absorção na região do IV do ligante (figura 29), observou-se a presença de uma banda intensa em 1624 cm^{-1} atribuída ao modo de estiramento da ligação $\text{C}=\text{N}$ característica de iminas, evidenciando sua formação. Em comparação com o espectro da amina primária de partida, ocorre o desaparecimento das bandas características correspondentes aos estiramentos assimétrico ($\sim 3300\text{ cm}^{-1}$) e simétrico ($\sim 3200\text{ cm}^{-1}$) da ligação N-H . Além disso, quando comparado com o espectro do aldeído de partida, nota-se o desaparecimento da banda intensa característica do estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ de aldeído aromático ($\sim 1700\text{ cm}^{-1}$). Esses fatores corroboram a formação de um novo composto a partir dos reagentes de partida.

Outras bandas que merecem destaque são as que aparecem entre 1192 e 1170, correspondentes ao estiramento da ligação C-N das aminas terciárias ligadas aos anéis aromáticos, além da banda em 837 cm^{-1} , relacionada aos estiramentos C-H do anel aromático 1,4 dissustituído.

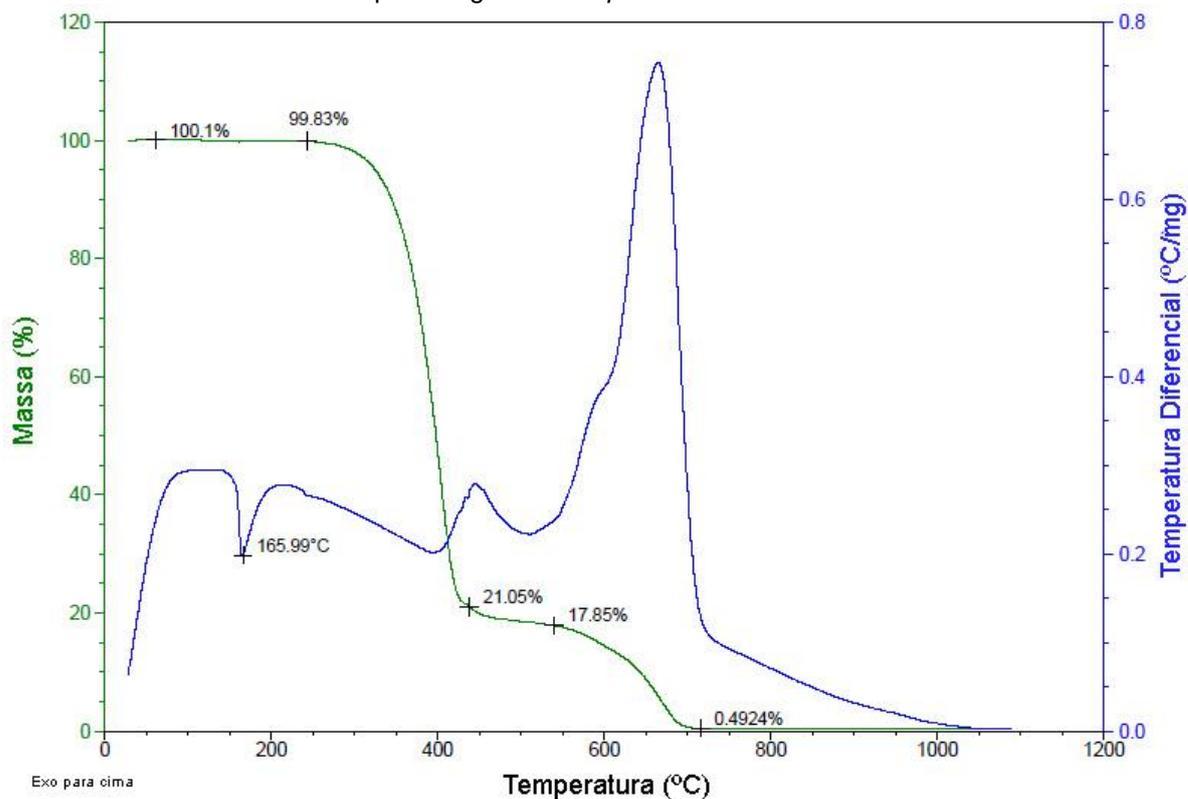
FIGURA 29 - Espectro do ligante imínico 4-deb-*p*-fen em pastilha de KBr.

Fonte: Do autor.

5.1.1.2 Análise Termogravimétrica (TG)

As curvas TGA e DTA do composto orgânico 4-eb-*p*-fen estão representadas na FIGURA 30. A curva TGA mostra que o composto é estável termicamente até 260°C. Em seguida, ocorrem três etapas de perda de massa. A primeira até 468°C e as outras duas, que se sobrepõem, até 716°C. Esses eventos também estão indicados na curva DTA, através de um pico endotérmico em 391°C e um exotérmico em 665°C. Além disso, a curva DTA também apresenta um pico endotérmico em 160°C, antes do início da decomposição, que está relacionado à fusão do composto. Esse dado foi corroborado pela análise de ponto de fusão. A massa residual foi de 0,49%, o que indica a completa decomposição.

FIGURA 30 - Curva TG-DTA para o ligante 4-eb-p-fen.

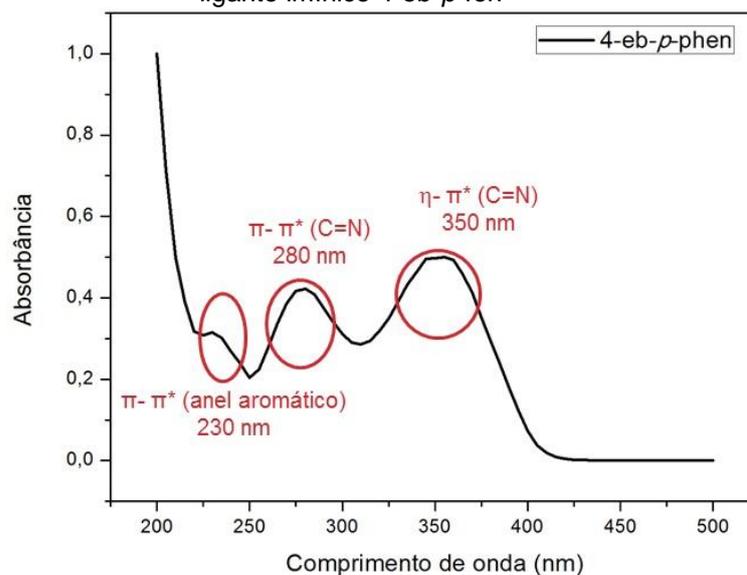


Fonte: Do autor.

5.1.1.3 Espectroscopia de absorção na região do UV-vis

Como na prática, a espectrometria no UV-Vis é limitada a sistemas conjugados e complexos metálicos, no ligante imínico foram avaliadas as conjugações. O espectro de UV-vis para o ligante (figura 31) apresenta bandas nas regiões 230 e 280 nm provenientes das transições π - π^* das conjugações do anel aromático e do grupo C=N, respectivamente. A banda na região 350 nm está relacionada a transição n - π^* do grupo C=N (HAFEZ, et al., 2009; PAVIA, 2010).

FIGURA 31 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do ligante imínico 4-eb-*p*-fen

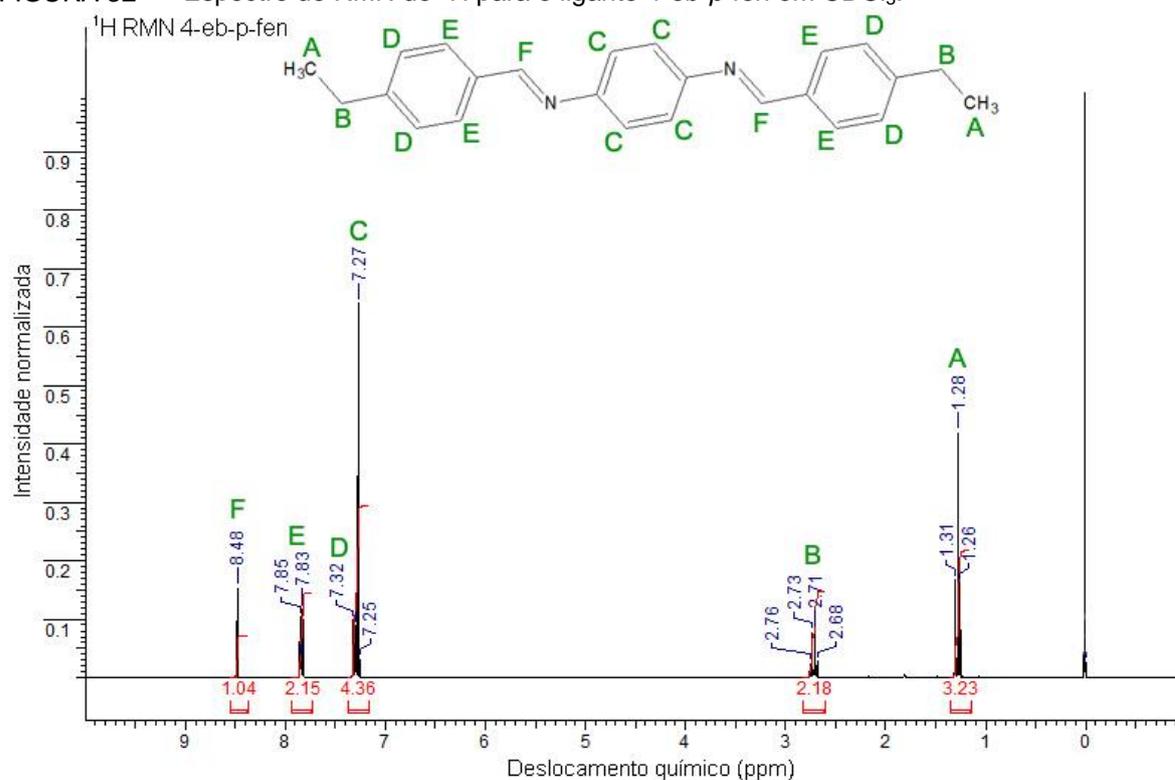


Fonte: Do autor.

5.1.1.4 Ressonância Magnética Nuclear

A análise do espectro de RMN de ^1H permitiu realizar as atribuições dos sinais referentes aos prótons presentes na estrutura do ligante imínico 4-eb-*p*-fen. Na figura 32 a seguir são mostrados os valores dos sinais (δ ppm) e seus respectivos prótons.

FIGURA 32 - Espectro de RMN de ^1H para o ligante 4-eb-*p*-fen em CDCl_3 .

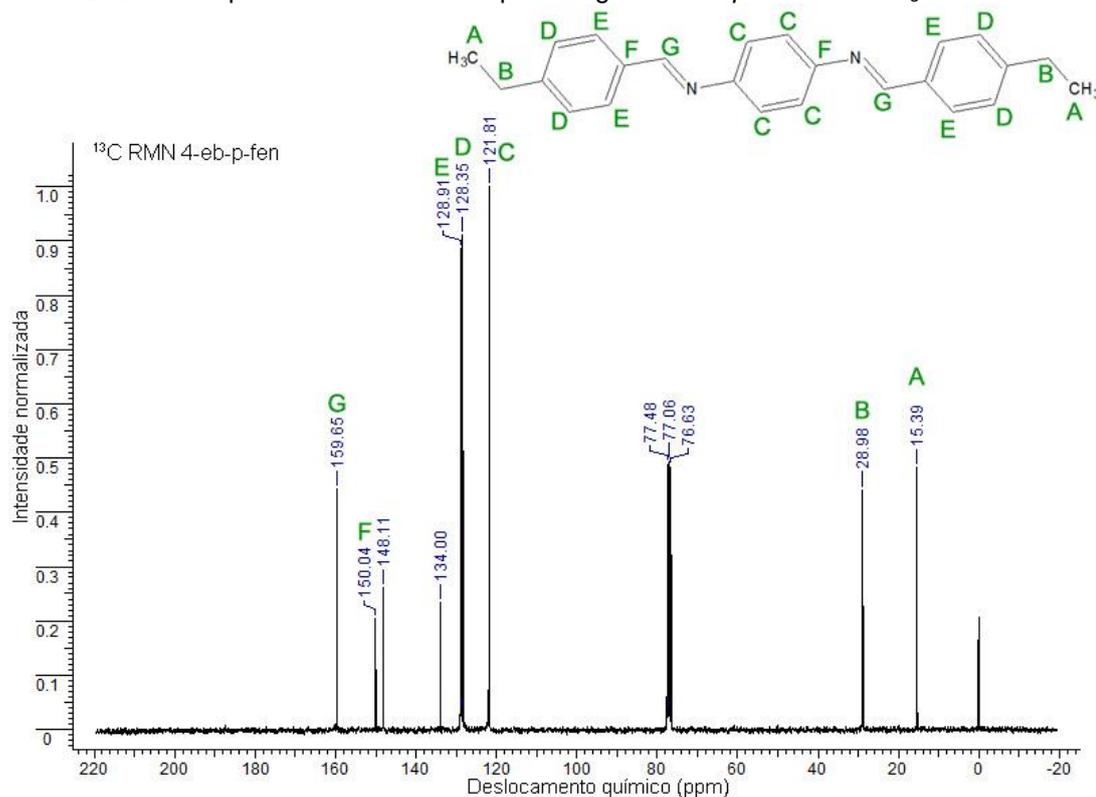


Fonte: Do autor.

Para o espectro de RMN de ^1H , espera-se que quanto maior a blindagem do átomo, menor é o valor de δ (sinal mais perto daquele atribuído ao padrão TMS) (FERNÁNDEZ et al., 2000). Analisando o espectro da base de Schiff, observou-se bandas características: um triplete em 1,28 ppm ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-$) referente ao hidrogênio mais blindado presente na metila (A), um quadrupletto em 2,71 ppm ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-$) (B), um singleto a 8,48 ppm ($-\text{CH}=\text{N}-$) (F) (HAMAKER; HALBACH, 2006) e bandas típicas de anéis aromáticos simétricos, entre 7,25 e 7,85 ppm, referentes aos hidrogênios presentes nos anéis aromáticos (HAFEZ et al., 2009).

O espectro de RMN de ^{13}C para o ligante 4-eb-*p*-fen é mostrado na figura 33:

FIGURA 33 - Espectro de RMN de ^{13}C para o ligante 4-eb-p-fen em CDCl_3 .

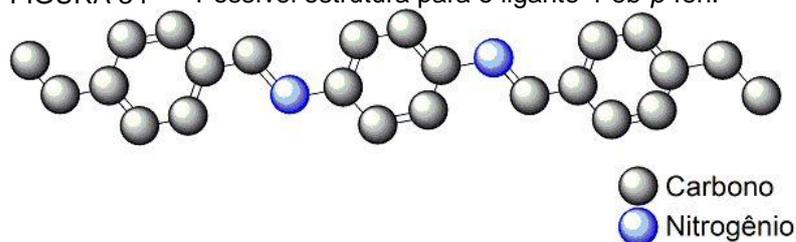


Fonte: Do autor.

É possível observar no espectro de RMN de ^{13}C do ligante os principais picos em 15,39 ppm ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-$) (A), 28,98 ppm ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-$) (B), 159,65 ppm ($-\text{CH}=\text{N}-$) (G) e entre 121 e 150 ppm (anéis aromáticos simétricos) (HAMAKER; HALBACH, 2006).

5.1.1.5 Possível Estrutura

A partir das caracterizações obtidas é possível propor a seguinte estrutura para o ligante imínico 4-eb-p-fen (figura 34):

FIGURA 34 - Possível estrutura para o ligante 4-eb-*p*-fen.

Fonte: Do autor.

5.1.2 Síntese do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$

O complexo de paládio, $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$, apresentou solubilidade apreciável em acetonitrila, clorofórmio e DMSO. Nos solventes metanol, etanol, acetona, diclorometano e THF observou-se baixa solubilidade e apresentou-se insolúvel em água (figura 35). O ponto de decomposição ocorreu em 271°C. A análise elementar calculada/encontrada em % para o composto $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{Pd}_2$ foi: C 59,89/59,18 H 4,82/5,07 N 5,82/6,11.

FIGURA 35 - Solubilidade do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$.

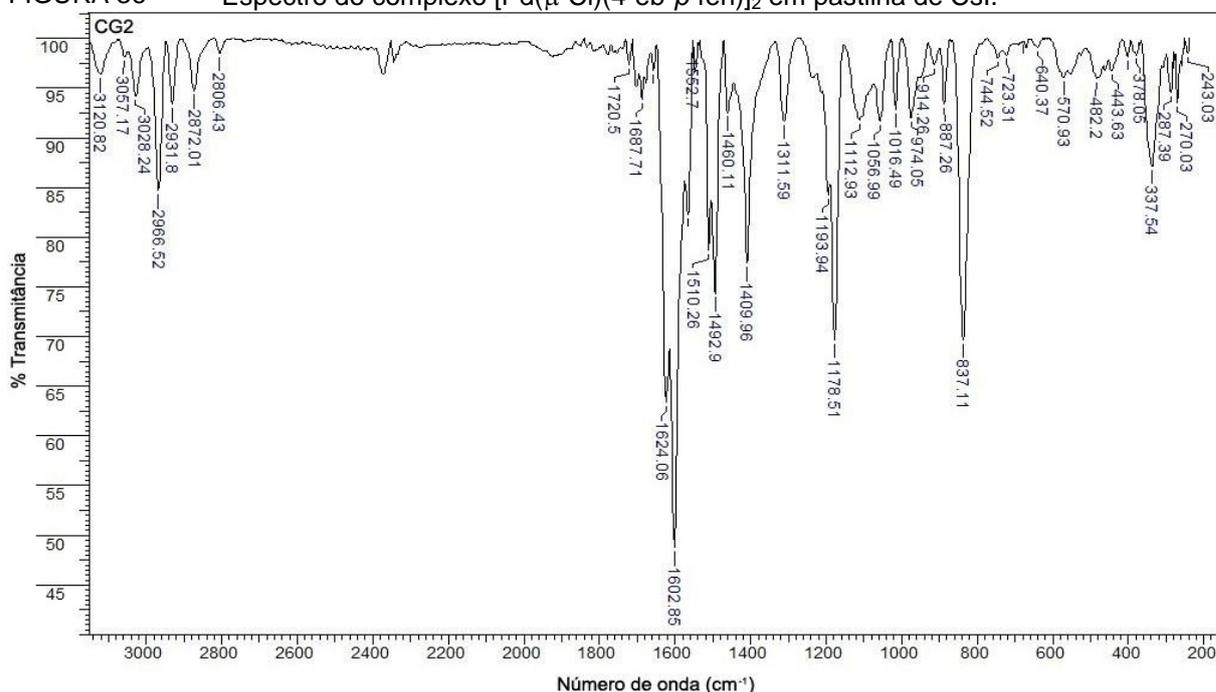
Fonte: Do autor.

5.1.2.1 Espectroscopia de absorção na região do IV

Analisando o espectro obtido do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ (figura 36), pode-se observar que um grande número de bandas são derivadas do ligante orgânico. Espera-se também um deslocamento da banda característica do estiramento da ligação C=N do ligante para uma região com maior energia. Isso

pode ser explicado através da interação entre o metal e o sítio ligante da base de Schiff, no caso a ligação C=N. Quando o paládio(II) se liga ao nitrogênio do ligante, ele causa uma deslocalização eletrônica nessa ligação, visto que a carga, antes localizada sobre o ligante, se desloca pra formar a ligação coordenativa. Com isso, essa ligação, por ter menor densidade eletrônica e, conseqüentemente, menor ordem de ligação, se enfraquece, passando a vibrar em frequências menores e conseqüentemente menores números de onda (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005; NAKAMOTO, 2009). Assim, as quatro bandas correspondentes ao estiramento –C=N- no ligante livre se sobrepõe formando uma banda mais larga em uma frequência menor (1602 cm^{-1}). Esse deslocamento significativo nas bandas contribui para a proposta da formação do complexo sintetizado.

FIGURA 36 - Espectro do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ em pastilha de CsI.



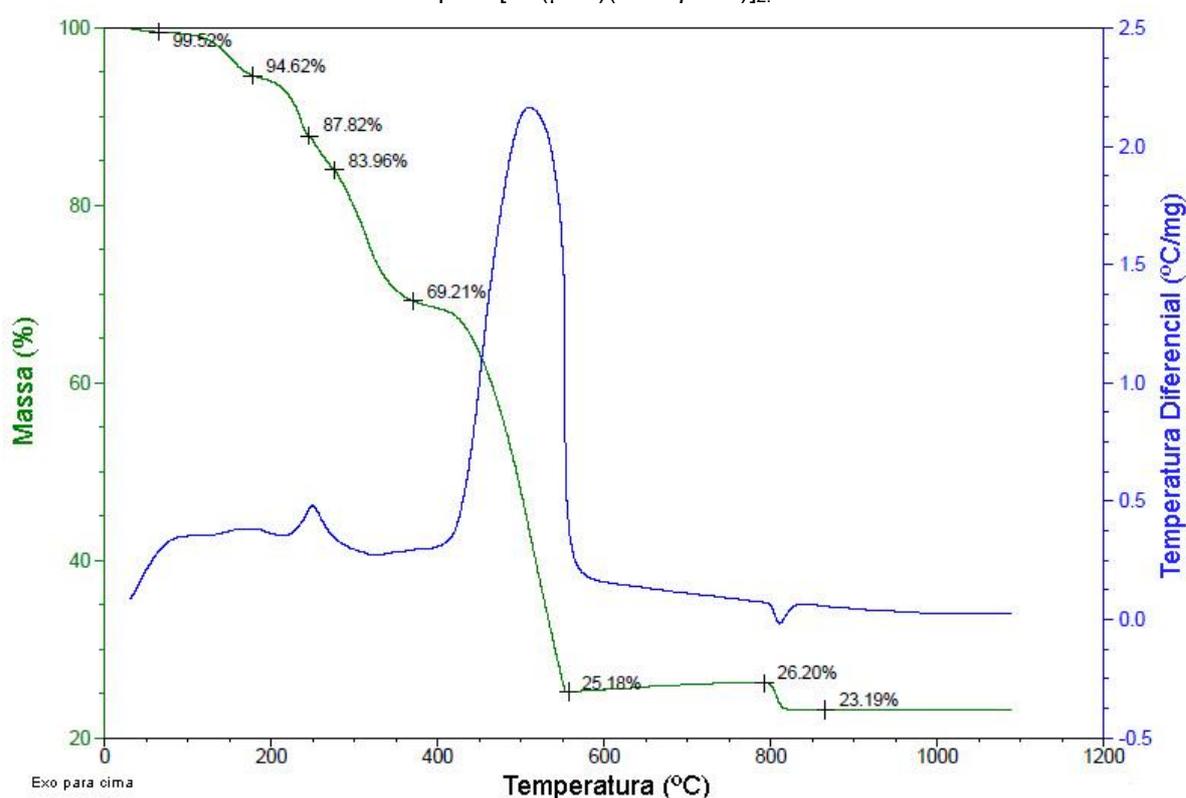
Fonte: Do autor.

5.1.2.2 Análise Termogravimétrica

As curvas TGA e DTA do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ estão representadas na figura 37. A curva TGA mostra que o composto é termicamente estável até 110°C . Na sequência, ocorrem seguidas perdas de massa, na faixa de

110-553°C, que podem ser relacionadas à eliminação dos ligantes 4-*eb-p*-fen e Cl⁻, além da captação de 0,66 O₂. Esses eventos corresponderam a uma perda de massa de 73,95% (calc. 75,69%). Na curva DTA, aparecem picos exotérmicos em 249 e 508 °C e um endotérmico em 321°C, referentes a essas etapas sucessivas de decomposição. Entre 553 e 793°C ocorreu um ganho de massa de 1,06%, que pode ser atribuído a oxidação do restante do Pd⁰ a PdO, com 0,34O₂. A decomposição do PdO a Pd⁰ pode ser observada entre 793 e 821°C, através da perda de 3,13% de massa (calc. 3,32%). Esse dado é corroborado por um pico endotérmico na curva DTA em 809°C. A massa residual foi de 23,19% (calc. 22.11%).

FIGURA 37 - Curvas TG e DTA para [Pd(μ-Cl)(4-*eb-p*-fen)]₂.



Fonte: Do autor.

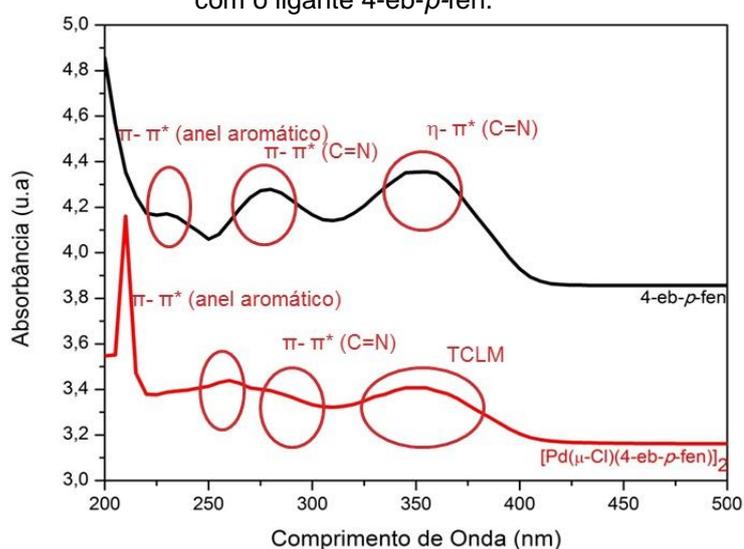
5.1.2.3 Espectroscopia de absorção na região do UV-vis

Quando comparado ao ligante, o complexo [Pd(μ-Cl)(4-*eb-p*-fen)]₂ é relativamente parecido, com apenas pequenas diferenças nas intensidades e na localização das bandas. Com a ligação do Pd(II) ao sítio ligante da base de Schiff, o

nitrogênio da imina, a transição $n-\pi^*$ deixa de existir, pois não existem mais orbitais não ligantes. Porém, uma banda intensa aparece na mesma região, o qual é relacionada a transição de carga ligante-metal (TCLM).

A complexação do paládio com o ligante imínico também é elucidada pelo deslocamento da banda $C=N$ de 350 nm para a região de 345 nm, devido a combinação $d \rightarrow d^*$ do metal (KICKELBICK et al., 2003). A banda da transição $\pi-\pi^*$ do anel aromático continua presente, porém ocorre o deslocamento de 280 nm para 255 nm que é decorrente a perda de um hidrogênio, pela transição TCLM $\pi_{Cl} \rightarrow Pd$. figura 38 (DUAN et al., 1998). As bandas formadas pela transição $d-d$ do metal se localizam nessa mesma região (BENKHALED, et al., 2006; YU, et al., 2010). Entretanto, essas transições são proibidas pela regra de seleção de Laporte e, portanto, ocorrem com intensidades muito baixas (HOUSECROFT & SHARPE, 2005).

FIGURA 38 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[Pd(\mu-Cl)(4-eb-p-fen)]_2$ comparado com o ligante 4-eb-p-fen.



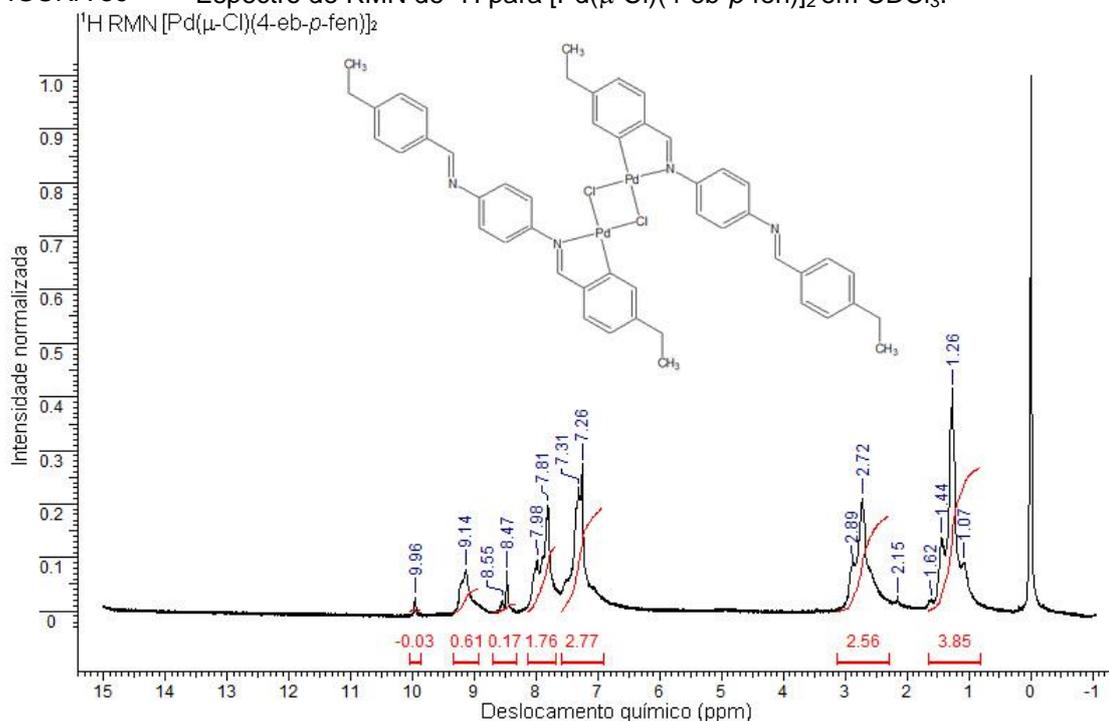
Fonte: Do autor.

5.1.2.4 Ressonância Magnética Nuclear

A análise de espectroscopia de 1H RMN do composto $[Pd(\mu-Cl)(4-eb-p-fen)]_2$ corroboram com os dados de IV do complexo sintetizado. O espectro de 1H RMN do

composto (figura 39) mostra o deslocamento do pico ($-\underline{H}C=N-$) para 9,96 ppm, quando comparado ao ligando livre, além de manter a banda de $\sim 8,48$ ppm. O surgimento desse pico em 9,96 ppm ocorre devido a coordenação do paládio a base nitrogenada do composto imínico e a ciclometalação faz com que parte dos anéis aromáticos perca um dos seus prótons, gerando anéis com três prótons não mais equivalentes (MEGURO et al., 2008). Como o sinal em $\sim 8,48$ não desapareceu, pode-se inferir que a quelação do complexo ocorre em somente um sítio nitrogenado. Além disso, na região aromática foram observadas séries complicadas de multipletos além da preservação dos picos principais, mostrando modificações em um dos anéis aromáticos onde possivelmente ocorreu a ciclometalação.

FIGURA 39 - Espectro de RMN de 1H para $[Pd(\mu-Cl)(4-eb-p-fen)]_2$ em $CDCl_3$.

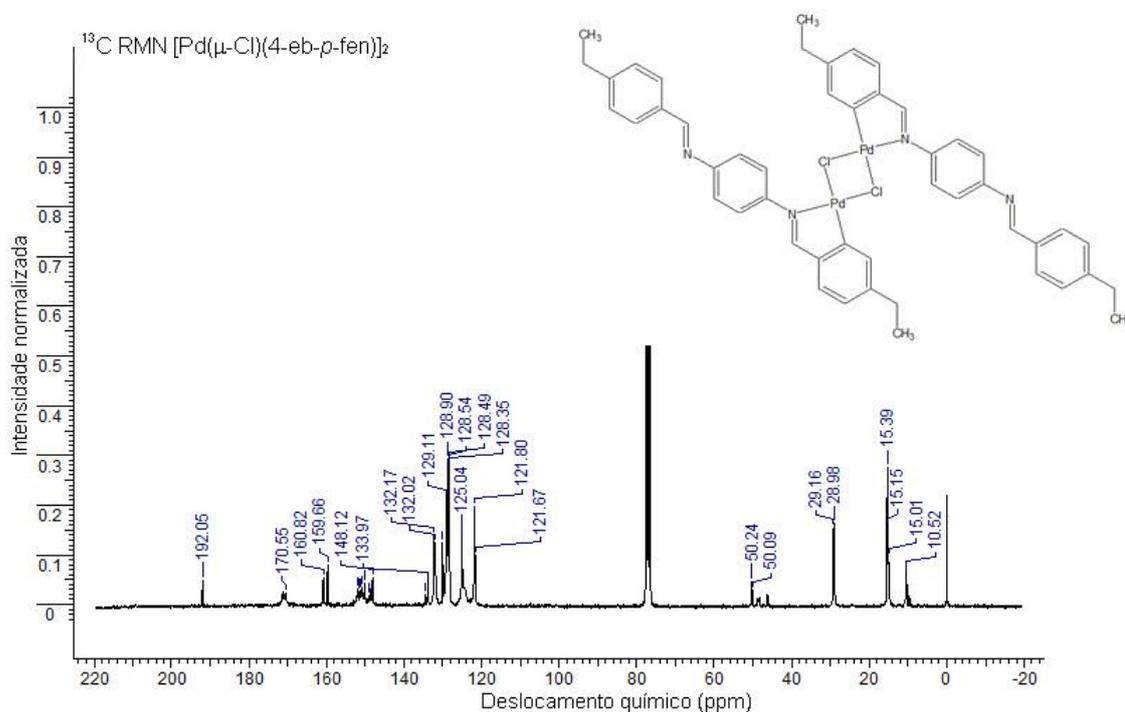


Fonte: Do autor.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C (figura 40) pode-se observar o deslocamento do pico de imina do carbono do ligante livre para 192,05 ppm, além de manter a banda em ~ 160 ppm. O surgimento desse pico em 192,05 ppm ocorre devido a coordenação do paládio a base nitrogenada do composto imínico e a ciclometalação faz com que ocorra uma desblindagem maior nessa ligação. Como o sinal em ~ 159 não desapareceu, pode-se inferir que a quelação do complexo ocorre

em somente um sítio nitrogenado. Além disso, como para o espectro de RMN de ^1H , foram observadas séries complicadas de multipletos e preservação dos picos principais, mostrando modificações em um dos anéis aromáticos.

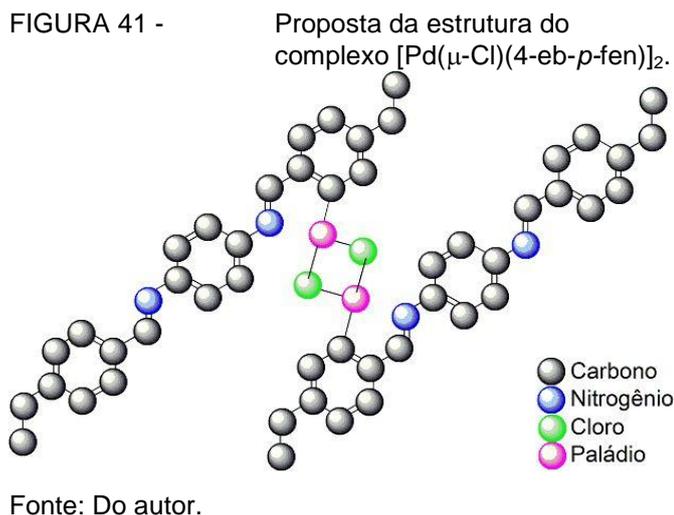
FIGURA 40 - Espectro de RMN de ^{13}C para $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]_2$ em CDCl_3 .



Fonte: Do autor.

5.1.2.5 Possível estrutura

A partir das caracterizações obtidas é possível propor a seguinte estrutura para o complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]_2$ (figura 41):



5.1.3 Síntese do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$

O ponto de decomposição para o complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ foi 198 °C. O composto apresentou solubilidade em metanol, etanol, acetona, acetonitrila, THF e DMSO, e apresentou-se pouco solúvel em clorofórmio e diclorometano (figura 42). A análise elementar calculada/encontrada% para o composto $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{N}_{10}\text{Pd}_2$ foi: C 59,08/58,98 H 4,75/4,97 N 14,35/13,87.

FIGURA 42 - Solubilidade para $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$.



Fonte: Do autor.

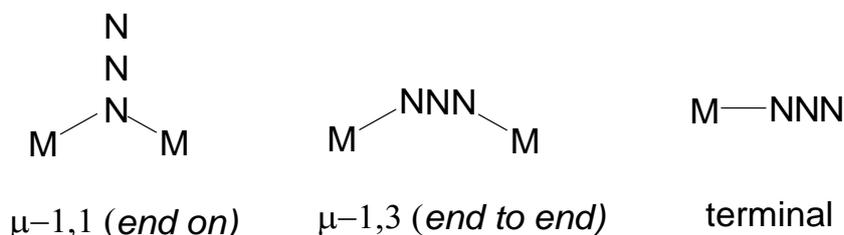
5.1.3.1 Espectroscopia de absorção na região do IV

Os azido-complexos apresentam uma banda intensa na região de 2000 a 2100 cm^{-1} no espectro de absorção na região do infravermelho; atribuída ao

estiramento assimétrico do grupo azida, $\nu_{as}(N_3)$, e sua energia depende de sua assimetria. Assim quanto maior a diferença entre as distâncias N-N, maior a energia do estiramento assimétrico do grupo azida.

Considerando os modos de coordenação do grupo azida, os azido complexos são classificados em três grupos principais: (a) complexos contendo o grupo azida ligado ao metal de forma terminal; (b) complexos contendo o grupo azida em ponte entre dois centros metálicos, *pelo mesmo átomo de nitrogênio*, modo de coordenação *end-on* e (c) complexos contendo o grupo azida em ponte entre dois centros metálicos, *via átomos de nitrogênio terminais*, modo de coordenação *end-to-end*. Assim, utilizando a espectroscopia de absorção na região do IV é possível diagnosticar o modo de coordenação da azida como mostrado na figura 43 (GOLUB; KOHLER; SKOPENKO, 1986).

FIGURA 43 - Principais modos de coordenação do íon azida.



Fonte: SANTANA, 2004.

Os complexos contendo o grupo azida em ponte entre dois átomos metálicos, com a coordenação *end-on*, apresentam vibrações $\nu_{as}(N_3)$ na faixa de 2070 cm^{-1} a 2050 cm^{-1} . Quando ocorre a coordenação de modo *end-to-end*, o $\nu_{as}(N_3)$ ocorre em frequências acima de 2070 cm^{-1} . Frequências abaixo de 2050 cm^{-1} são características de grupos azida coordenados de forma terminal (DORI e ZIOLO, 1973; GOLUB; KOHLER; SKOPENKO, 1986; THONIEPORTH-OETTING e KLAPÖTKE, 1995; NAKAMOTO, 1986).

O estiramento simétrico do grupo azida, $\nu_s(N_3)$ depende do grau de assimetria da azida coordenada, e é observado em muitos azido-complexos com uma banda de baixa intensidade próxima a 1300 cm^{-1} . As azidas coordenadas apresentam, ainda, um modo normal de vibração duplamente degenerado $\delta(N-N-N)$ na região entre 500 a 700 cm^{-1} . A tabela 3 ilustra os modos vibracionais de azido

complexos e seus respectivos valores encontrados no espectro de absorção na região do infravermelho (DORI e ZIOLO, 1973; THONIEPORTH-OETTING e KLAPÖTKE, 1995; NAKAMOTO, 1986).

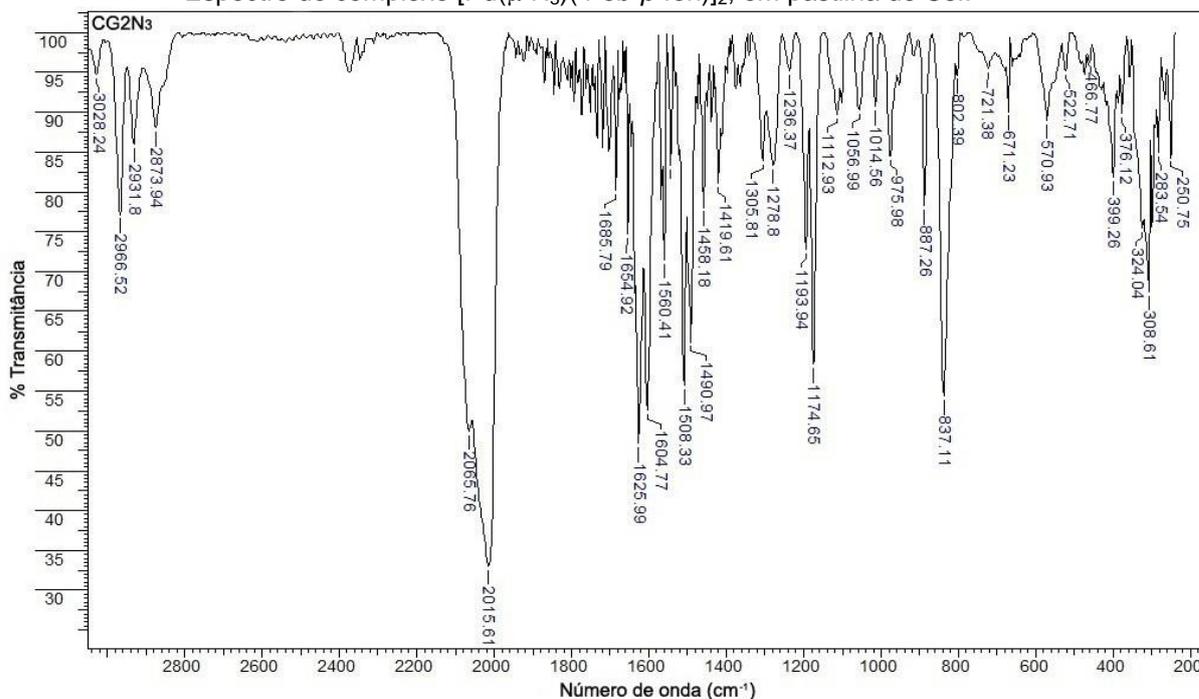
TABELA 2. Principais modos vibracionais dos pseudohaletos.

Modo de Coordenação	vas(N ₃)	vs(N ₃)	δ (NNN)
NNN ⁻ _(livre)	2128	1350-1280	700-500
M-NNN _(terminal)	2050-2030	1350-1280	700-500
M-(N ₃)-M _(end-on)	2050-2070	1350-1280	700-500
M-NNN-M _(end-to-end)	2090-2070	1350-1280	700-500

Fonte: SANTANA, 2004.

A banda característica da presença da azida no complexo [Pd(μ-(N₃))(4-*eb-p*-fen)]₂ é observada na região entre 2065 cm⁻¹ e 2015 cm⁻¹ (figura 44), levando a concluir que a azida esta ligada na forma *end-on* ao paládio do complexo [Pd(μ-N₃)(4-*eb-p*-fen)]₂.

FIGURA 44 - Espectro do complexo [Pd(μ-N₃)(4-*eb-p*-fen)]₂, em pastilha de CsI.



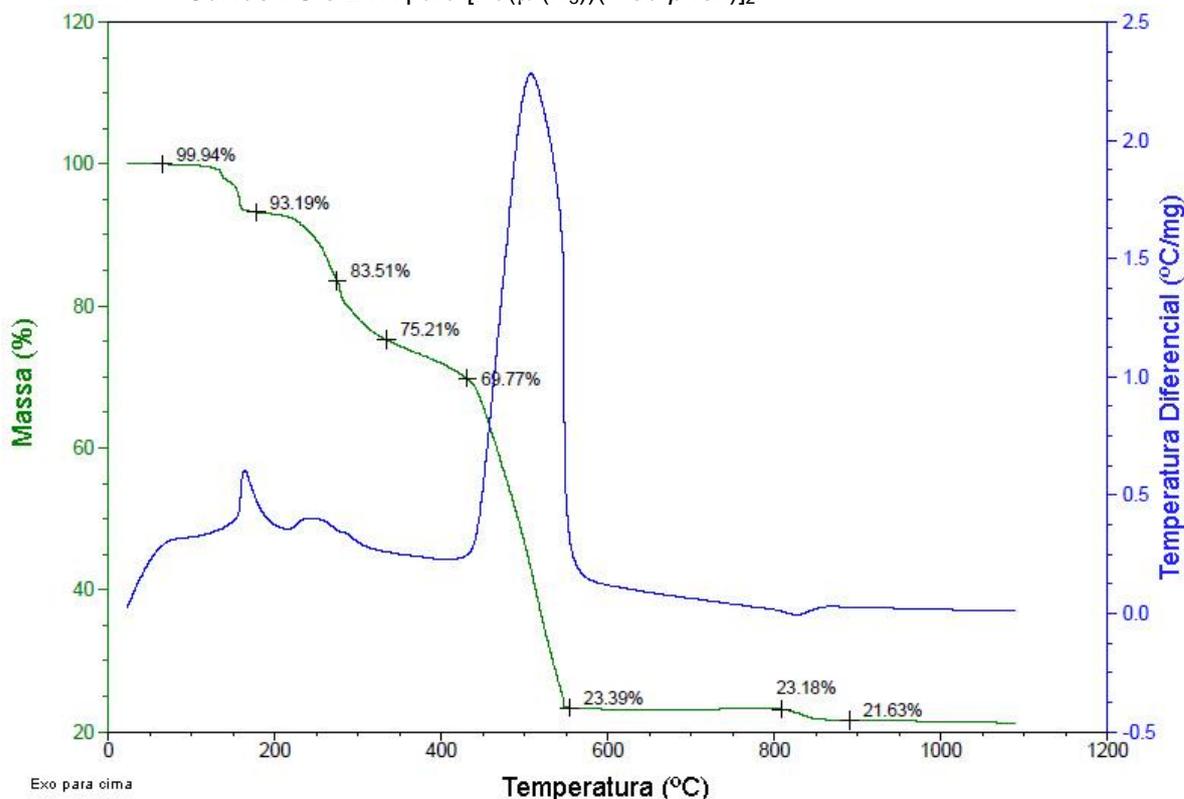
Fonte: Do autor.

5.1.3.2 Análise Termogravimétrica

Na figura 45 estão apresentados os resultados das análises TGA e DTA do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$. Estável termicamente até 118°C , o composto apresenta sucessivas etapas de decomposição até 551°C , formando PdO. Essas etapas resultam em uma perda de massa de 74,91%, equivalente em valores à eliminação dos íons N_3^- , do ligante 4-eb- p -fen, e da reação com O_2 (calc. 74.90%).

Nessa faixa de temperatura, observa-se, através da curva DTA, a existência de sinais exotérmicos em 164 e 508°C . A decomposição do PdO a Pd^0 ocorre entre 796 e 831°C , e é acusada por um pico endotérmico em 826°C e uma perda de 3,08% de massa (calc. 3,28%). A massa de Pd^0 residual foi de 21,63% (calc. 21,81%).

FIGURA 45 - Curvas TG e DTA para $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$.

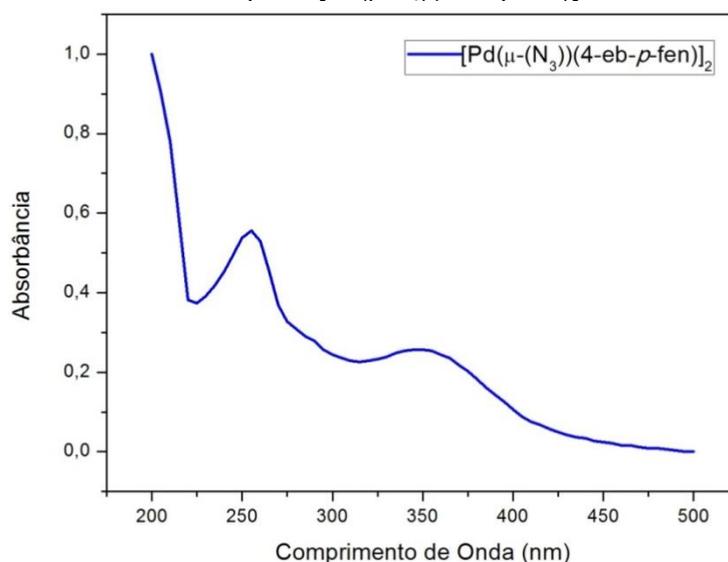


Fonte: Do autor.

5.1.3.3 Espectroscopia de absorção na região do UV-vis

O espectro na região UV-vis do complexo precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ apresentou deslocamento da banda em 345 nm com a complexação do Pd-C. Com a substituição regioespecífica o complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ apresentou deslocamento da banda 345 nm para 365 nm (figura 46). Esse deslocamento é denominado batocrômico, pois ocorreu uma diminuição da energia da transição eletrônica possivelmente devido a transferência de carga ligante-metal (TCLM) entre os orbitais da azida e do paládio(II).

FIGURA 46 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$.



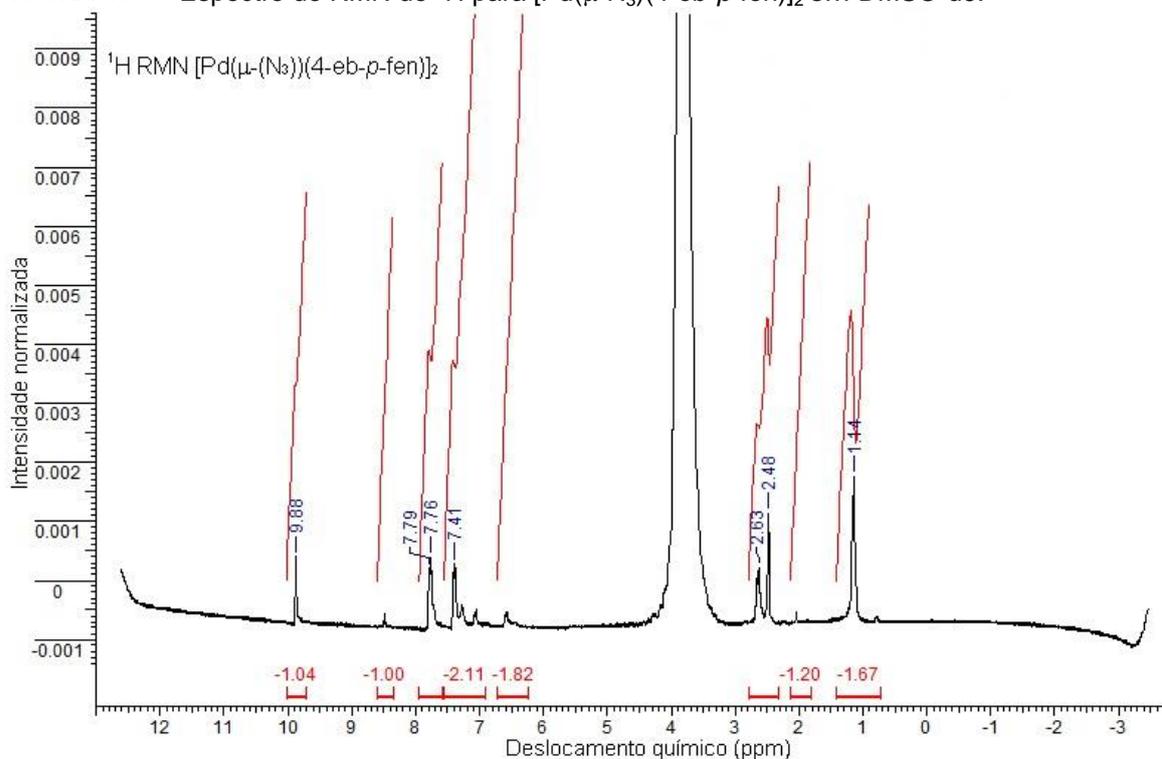
Fonte: Do autor.

5.1.3.4 Ressonância Magnética Nuclear

Observando-se o espectro de ^1H RMN do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ (figura 47), pode-se verificar pequenos e pouco significantes deslocamentos dos sinais de prótons quando comparado ao espectro de ^1H RMN do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$. Este fato é esperado, uma vez que a substituição regioespecífica do cloro pela azida pouco altera o ligante. O espectro de ^1H RMN do composto

$[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ mostra o deslocamento do pico ($-\text{HC}=\text{N}-$) para 9,88 ppm, quando comparado ao ligando livre, além de manter a banda de ~8,48 ppm. Nesse espectro também podemos observar na região aromática séries complicadas de multipletos além da preservação das bandas principais, mostrando modificações em um dos anéis aromáticos.

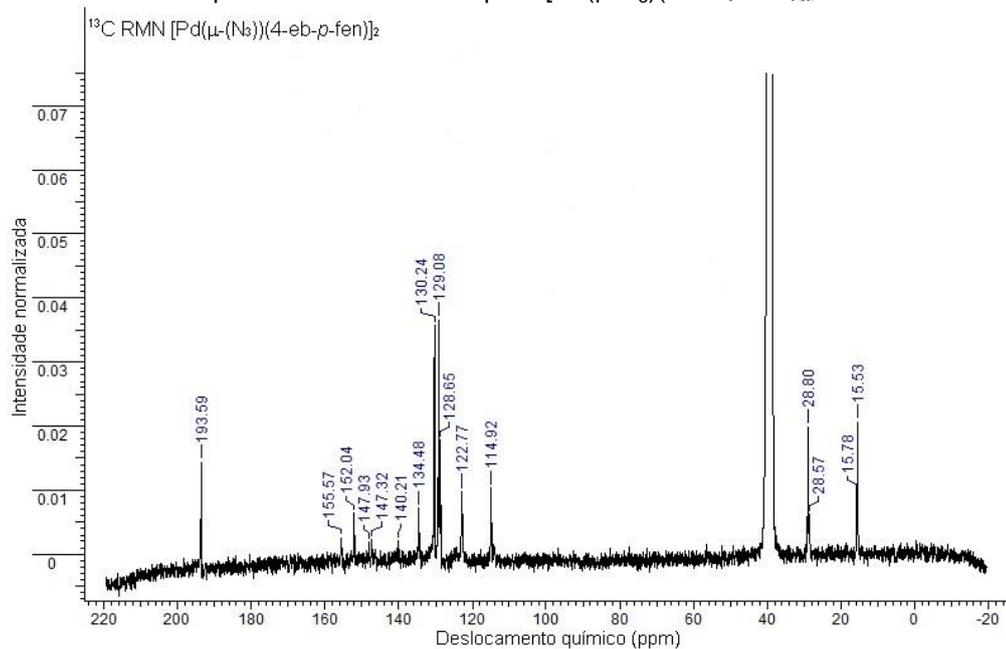
FIGURA 47 - Espectro de RMN de ^1H para $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ em DMSO- d_6 .



Fontes: Do autor.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ (figura 48) pode-se observar o deslocamento de ($-\text{CH}=\text{N}-$) para 193,59 ppm em relação ao ligante livre, além de manter a banda em ~160 ppm. Como no espectro de ^1H o complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$, este sofre poucos deslocamentos comparados ao do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$, onde nesse caso também foram observadas séries complicadas de multipletos e preservação dos picos principais, mostrando modificações em um dos anéis aromáticos.

FIGURA 48 - Espectro de RMN de ^{13}C para $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ em DMSO-d6.

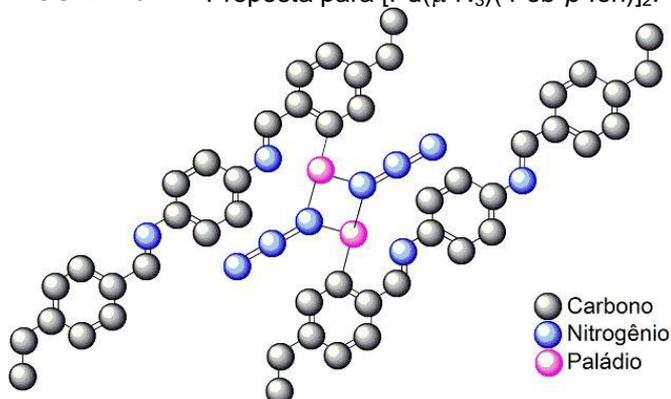


Fonte: Do autor.

5.1.3.5 Possível estrutura

A partir das caracterizações obtidas é possível propor a seguinte estrutura para o complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ (figura 49):

FIGURA 49 - Proposta para $[\text{Pd}(\mu\text{-N}_3)(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$.



Fonte: Do autor.

5.1.4 Síntese do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$

O complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ apresentou ponto de decomposição em 210 °C. Esse composto é solúvel em metanol, acetona, acetonitrila, clorofórmio, THF e DMSO, porém apresenta pouca solubilidade em etanol e diclorometano (figura 50). A análise elementar calculada/encontrada em % para o composto $\text{C}_{50}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_2\text{Pd}_2$ foi: C 61,54/59,98 H 4,75/4,23 N 8,61/8,47.

FIGURA 50 - Solubilidade para $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$.



Fonte: Do autor.

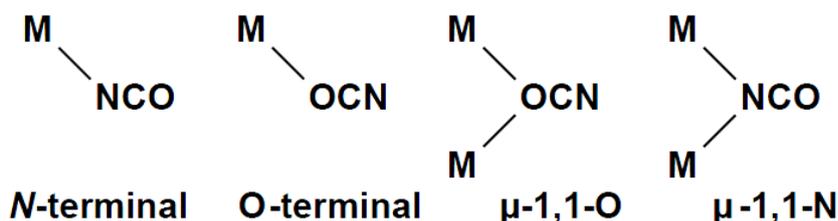
5.1.4.1 Espectroscopia de absorção na região do IV

O íon cianato pode se coordenar a metais através do átomo de oxigênio, nitrogênio ou por ambos, sendo predominante a coordenação pelo átomo de nitrogênio (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2005; NAKAMOTO, 1986). No espectro dos complexos contendo o cianato coordenado, as bandas de $\nu(\text{CN})$ e $\nu(\text{CO})$ apresentam-se deslocadas para frequências maiores quando comparadas àquelas do cianato livre, onde os espectros dos compostos contendo o cianato coordenado via nitrogênio, a banda associada ao $\nu(\text{CO})$ desloca-se para frequências maiores do que o modo correspondente à coordenação via átomo de oxigênio (GOLUB; KOHLER; SKOPENKO, 1986; THONIEPORTH-OETTING e KLAPÖTKE, 1995; NAKAMOTO, 1986).

Como o íon metálico paládio(II) é caracterizado como um ácido macio, de acordo com a teoria de Pearson, a interação ocorre preferencialmente pelo átomo de nitrogênio do ânion, visto que este é o sítio mais macio deste (SHRYVER, ATKINS,

2008). Esse íon apresenta os mesmos modos ativos no infravermelho que a azida, porém apresenta mais modos de coordenação, devido a uma maior variedade de átomos em sua composição (figura 51).

FIGURA 51 - Modos de coordenação mais comuns do cianato (NCO).



Fonte: SANTANA, 2004.

A coordenação do grupo N-cianato de modo terminal ao átomo de paládio(II) é evidenciada pelo aparecimento das bandas de estiramento $\nu_{as}(NCO)$ e $\nu_s(NCO)$ na região de $2260 - 2170 \text{ cm}^{-1}$ e $1355 - 1310 \text{ cm}^{-1}$, respectivamente, enquanto a deformação angular $\delta(NCO)$ situa-se entre $620 - 580 \text{ cm}^{-1}$. Quando o cianato atua como ligante em ponte entre os centros metálicos, observa-se o deslocamento do estiramento assimétrico $\nu_{as}(NCO)$ para frequências menores.

Na tabela 4, são fornecidos os intervalos associados aos modos vibracionais do íon cianato para as suas várias formas de coordenação:

TABELA 3 - Intervalos de frequências observados para os diferentes tipos de coordenação do íon cianato, em cm^{-1} .

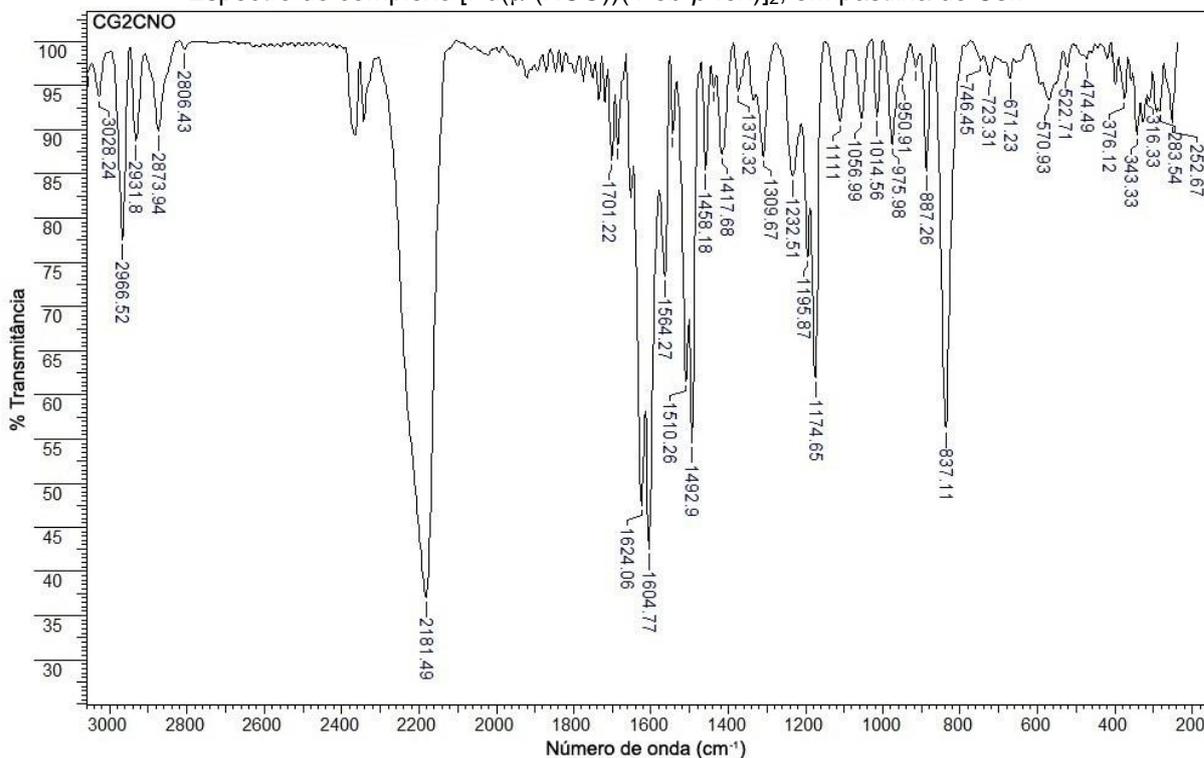
Modo de Coordenação	$\nu(CN)$	$\nu(CO)$	$\delta(NCO)$
NCO^- (livre)	2165	1254	628-637
$M-NCO$ (N-terminal)	2240-2170	1320-1350	590-640
$M-OCN$ (O-terminal)	2200-2240	1070-1320	590-630
$M-N-M$ $ $ C $ $ O (N-end-on)	2150-2210	1300-1340	610-660

Fonte: SANTANA, 2004.

A coordenação do grupo N-cianato ao átomo de paládio(II) é evidenciada pelo aparecimento da banda de estiramento $\nu_{as}(NCO)$ na região de 2181 cm^{-1} figura 52. A banda do cianato no complexo $[Pd(\mu-(NCO))(4-eb-p-fen)]_2$ evidencia a

coordenação do ligante ao metal apresentando-se no modo *N-end-on* (NAKAMOTO, 1986; MEGURO et al., 2008).

FIGURA 52 - Espectro do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]_2$, em pastilha de CsI.



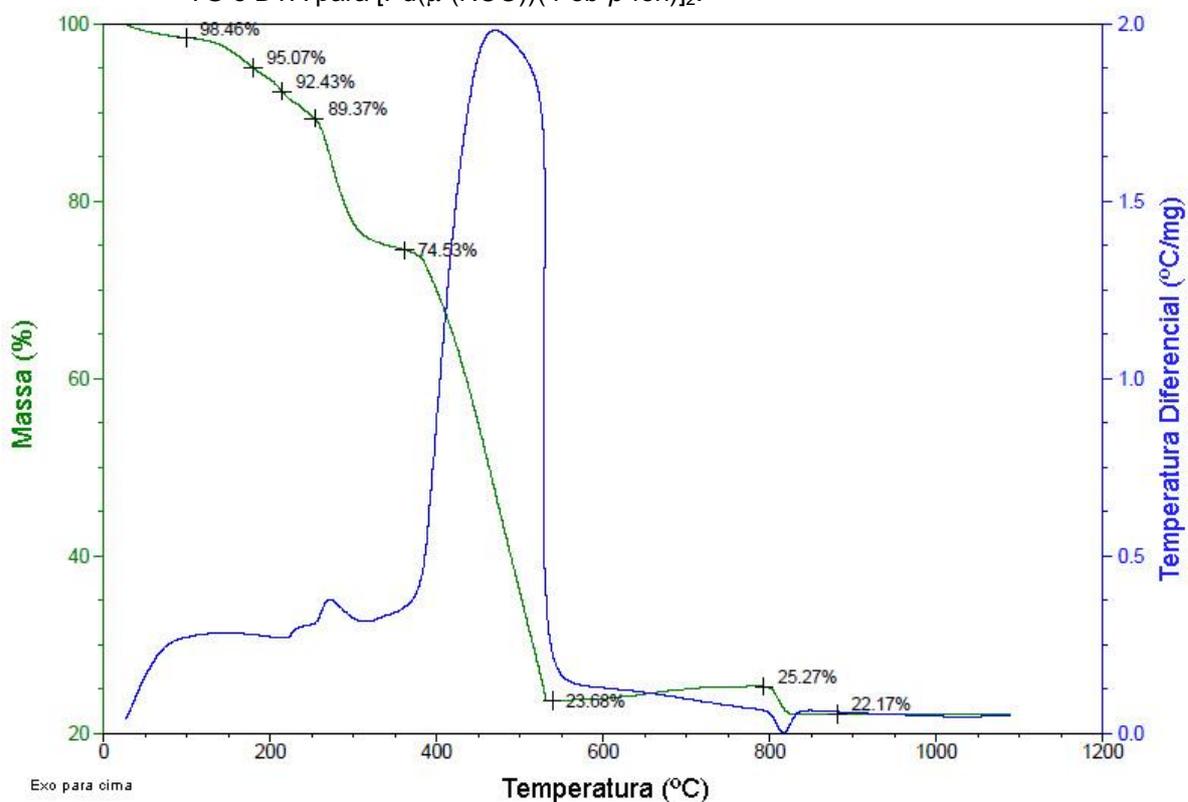
Fonte: Do autor.

5.1.4.2 Análise Termogravimétrica

As curvas TGA e DTA do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]_2$ estão ilustradas na figura 53. Este apresenta estabilidade térmica em temperaturas inferiores a 115°C. Após essa temperatura, o complexo passa por diversas etapas de perda de massa, até a temperatura 535°C, resultando em um total de 74,68% de massa perdida. Essa porcentagem é equivalente à eliminação dos dois pseudohaletos NCO^- e dos dois ligantes 4-eb-*p*-fen, além da adição de $0,47\text{O}_2$. Nessa mesma faixa de temperatura, a curva DTA indica dois sinais exotérmicos: um em 271°C e o outro em 471°C. Na segunda etapa (535-795°C), ocorre um ganho de massa de 1,71%, relacionado à oxidação do restante do Pd^0 a PdO por $0,53\text{O}_2$. A etapa final ocorre entre 795 e 831°C e equivale à redução do PdO a Pd^0 . Essa é

caracterizada por uma perda de 3,21% de massa (calc. 3,28), equivalente à eliminação do O₂, além da existência de um pico endotérmico em 816°C. A massa final após a decomposição total foi de 22,14% (calc. 22,17%).

FIGURA 53 - TG e DTA para [Pd(μ -(NCO))(4-eb-*p*-fen)]₂.

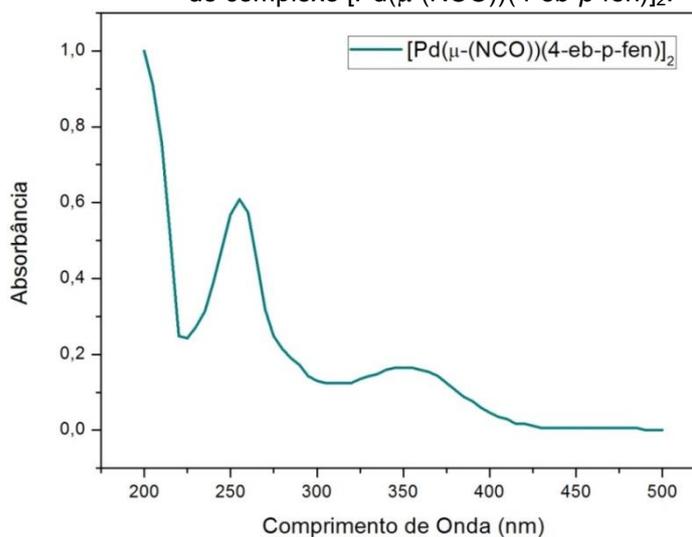


Fonte: Do autor.

5.1.4.3 Espectroscopia de absorção na região do UV-vis

A complexação do Pd com o ligante imínico é elucidada pela banda 345 nm, devido à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do metal-ligante (KICKELBICK et al., 2003). Quando ocorre a substituição do Cl⁻ pelo pseudohaletos NCO⁻ (figura 54), a banda desloca para região de maior comprimento de ondas 350 nm. O deslocamento está associado à substituição de um grupamento auxócromo (Cl⁻) por um grupamento cromóforo (NCO⁻).

FIGURA 54 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$.

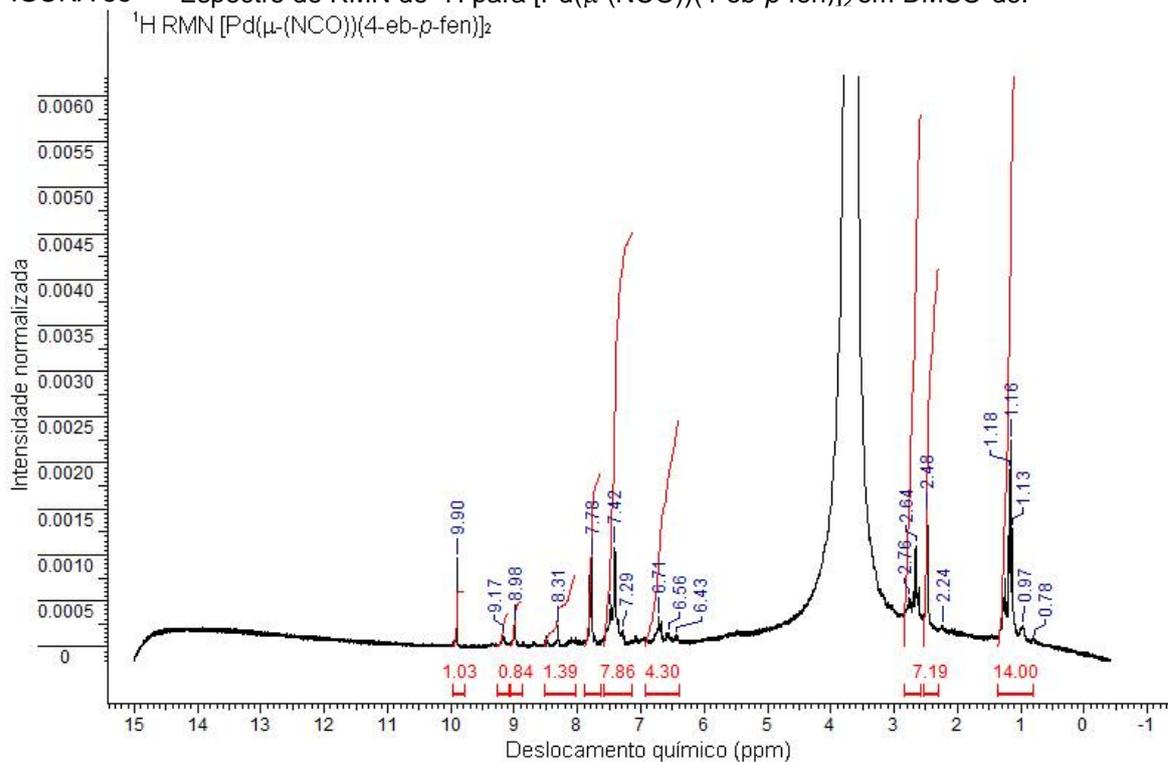


Fonte: Do autor.

5.1.4.4 Ressonância Magnética Nuclear

O espectro de ^1H RMN do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ (figura 55) mostra o deslocamento do pico (-HC=N-) para 9,92 ppm, quando comparado ao ligando livre, além de manter a banda de ~8,48 ppm referente a (-HC=N-) o qual não ciclometalou. Além disso, na região aromática foram observadas séries complicadas de multipletos e preservação das bandas principais. Portanto, para o complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ também foi possível observar modificações em um dos anéis aromáticos, indicando a ciclometalação.

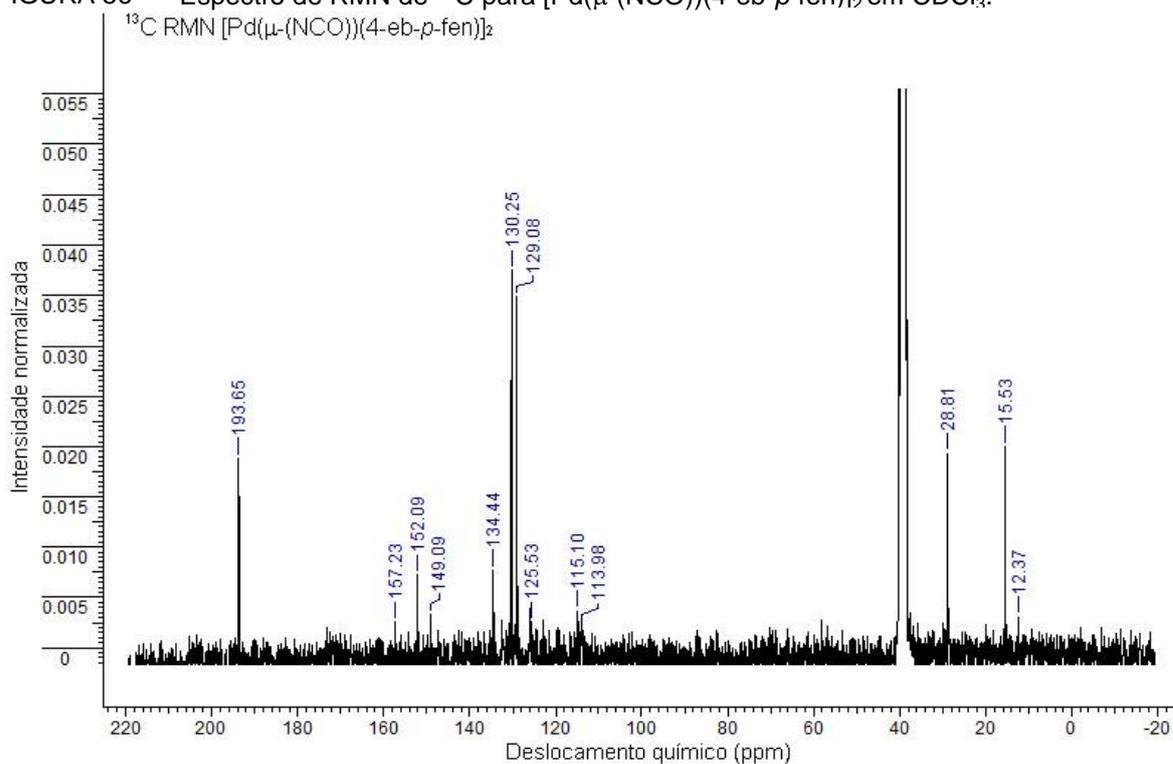
FIGURA 55 - Espectro de RMN de ^1H para $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ em DMSO-d_6 .



Fonte: Do autor

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ (figura 56) pode-se observar o deslocamento da banda de imina do carbono do ligante livre para 193,65 ppm, além de manter a banda em ~ 160 ppm. Além disso, como para o espectro de RMN de ^1H , foram observadas séries complicadas de multipletos e preservação dos picos principais, mostrando modificações em apenas um dos anéis aromáticos. O complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-(NCO)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ também apresenta poucos deslocamentos comparado ao complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$.

FIGURA 56 - Espectro de RMN de ^{13}C para $[\text{Pd}(\mu\text{-NCO})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ em CDCl_3 .

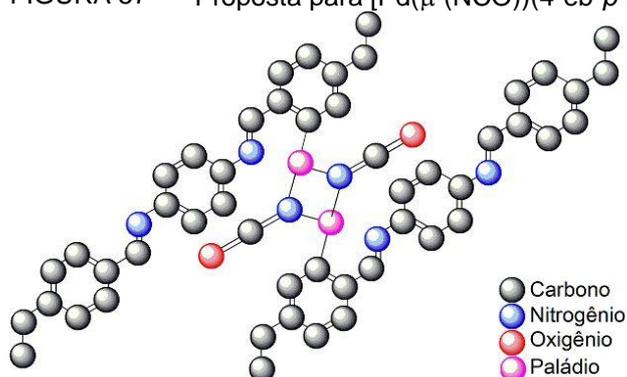


Fonte: Do autor.

5.1.4.5 Possível estrutura

A partir das caracterizações obtidas é possível propor a seguinte estrutura para o complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-NCO})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ (figura 57):

FIGURA 57 - Proposta para $[\text{Pd}(\mu\text{-NCO})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$.



Fonte: Do autor.

5.1.5 Síntese do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-(SCN)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$

O complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-(SCN)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ apresentou ponto de decomposição em 170 °C. Apresentou solubilidade em metanol, acetona, acetonitrila, clorofórmio, THF e DMSO e insolúvel em água, etanol e diclorometano (figura 58). A análise elementar calculada/encontrada em % para o composto $\text{C}_{50}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{Pd}_2\text{S}$ foi: C 59,58/58,38 H 4,60/4,91 N 8,34/9,38.

FIGURA 58 - Solubilidade $[\text{Pd}(\mu\text{-(SCN)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$.



Fonte: Do autor.

5.1.5.1 Espectroscopia de absorção na região do IV

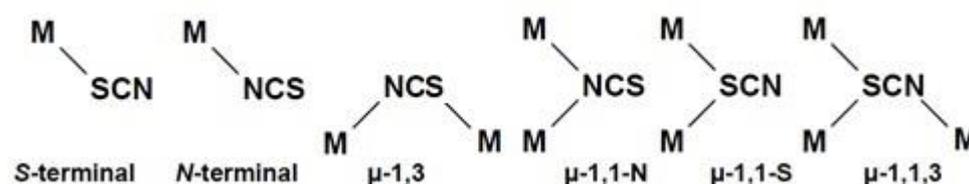
O íon tiocianato pode se coordenar ao metal através do átomo de nitrogênio ou enxofre ou por ambos (M-NCS-M). O tiocianato tende a se coordenar a ácidos moles via átomo de enxofre e, a ácidos duros via átomo de nitrogênio, assim, de acordo com a classificação de Pearson metais como o paládio coordenam-se através do átomo de enxofre (GOLUB; KOHLER; SKOPENKO, 1986). Entretanto, o estado de oxidação do metal, a natureza dos outros ligantes e os efeitos estereoquímicos também influenciam os modos de coordenação (NAKAMOTO, 1986).

O tipo de coordenação do grupo tiocianato afeta a ordem de ligação das ligações CN e CS. A frequência $\nu(\text{CN})$ dos compostos contendo tiocianato aumenta na ordem: $\text{NCS}^- < \text{M-NCS} < \text{M-SCN} < \text{M-NCS-M}$, observando-se portanto que o $\nu(\text{CN})$ do grupo tiocianato em ponte apresenta valores mais elevados de frequência. Quando o grupo tiocianato coordena-se em ponte, o $\nu(\text{CN})$ pode aumentar de 120 a

70 cm^{-1} , comparado ao íon SCN não coordenado. Os modos de coordenação M-SCN ou M-NCS também afetam a posição da frequência do $\nu(\text{CS})$ (ibid.).

O íon tiocianato também pode atuar como ligantes em ponte (*end-on* ou *end-to-end*), terminal ou iônico (figura 59).

FIGURA 59 - Modos de coordenação mais comuns do tiocianato (SCN).



Fonte: SANTANA, 2004.

A formação da ligação Pd-SCN é caracterizada pela presença das bandas $\nu_{\text{as}}(\text{SCN})$ e $\nu_{\text{s}}(\text{SCN})$ na região de 2100 - 2050 cm^{-1} e 870 - 820 cm^{-1} , respectivamente. Quando coordenado pelo átomo de enxofre (Pd-SCN) a frequência do estiramento $\nu_{\text{as}}(\text{SCN})$ é observada entre 2125 - 2110 cm^{-1} e a frequência do estiramento $\nu_{\text{s}}(\text{SCN})$ situa-se na região de 760 - 700 cm^{-1} . Quando coordenado em ponte, o estiramento assimétrico $\nu_{\text{as}}(\text{SCN})$ localiza-se entre 2165 - 2100 cm^{-1} .

A tabela 5 lista os intervalos aproximados dos modos vibracionais fundamentais para os diferentes modos de coordenação do íon tiocianato.

TABELA 4 - Intervalos de frequências observados para os diferentes tipos de coordenação do íon cianato, em cm^{-1} .

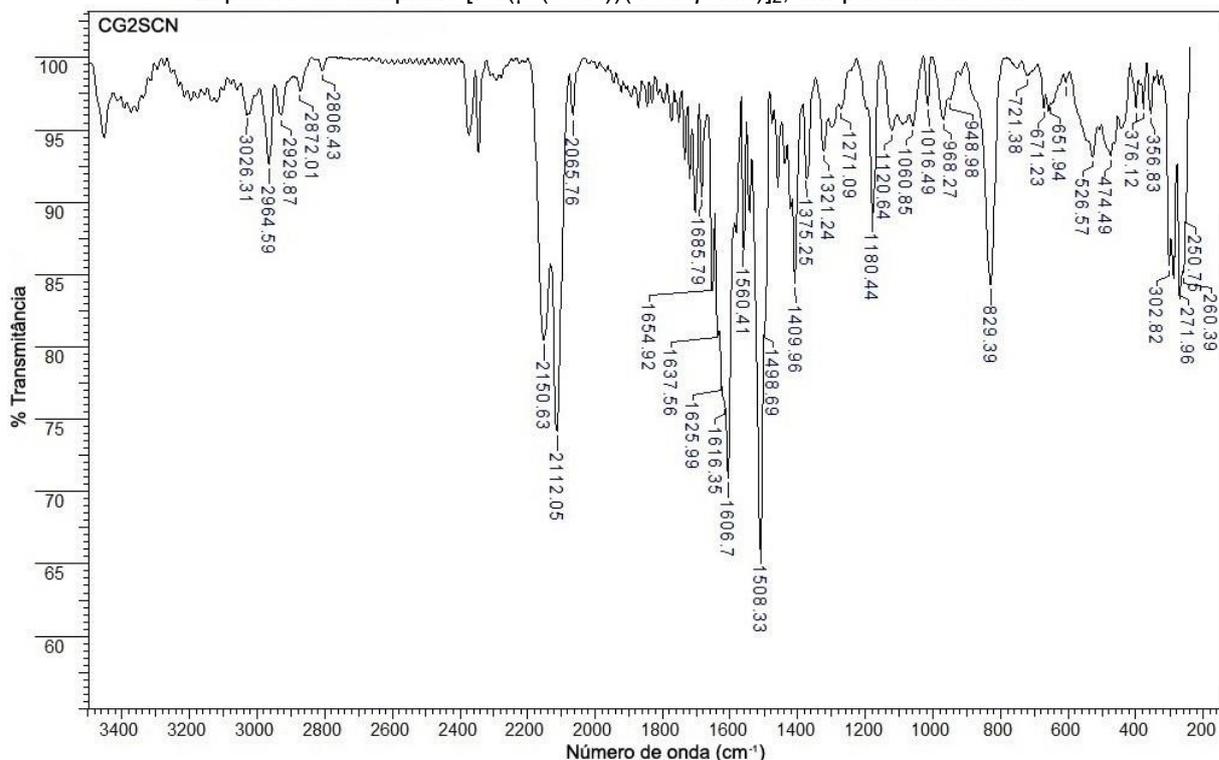
Modo de Coordenação	$\nu(\text{CN})$	$\nu(\text{CS})$	$\delta(\text{NCS})$
SCN^- (livre)	2053	746	471-486
M-NCS (N-terminal)	2100-2050	820-870	475-485
M-SCN (S-terminal)	2085-2130	700-760	430-470
$\begin{array}{c} \text{M-N-M} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{S} \end{array}$ (<i>end-to-end</i>)	2065-2165	750-800	440-470

Fonte: SANTANA, 2004.

A formação da ligação Pd-SCN, *end-to-end*, aparece na frequência do estiramento $\nu_{\text{as}}(\text{SCN})$ é observada entre 2150-2112 cm^{-1} e a frequência do estiramento $\nu_{\text{s}}(\text{SCN})$ situa-se na região de 760-700 cm^{-1} (figura 60). A presença da

banda do pseudohaletos coordenado ao centro metálico de modo *end-to-end*, elucidada que SCN presente no complexo está ligado ao metal pelo átomo de S. Isto se deve devido a frequência deste aparecer na região 2112 cm^{-1} para $[\text{Pd}(\mu\text{-SCN})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ (JAIN, 2005) com o surgimento de um segundo pico na banda.

FIGURA 60 - Espectro do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-SCN})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$, em pastilha de CsI.



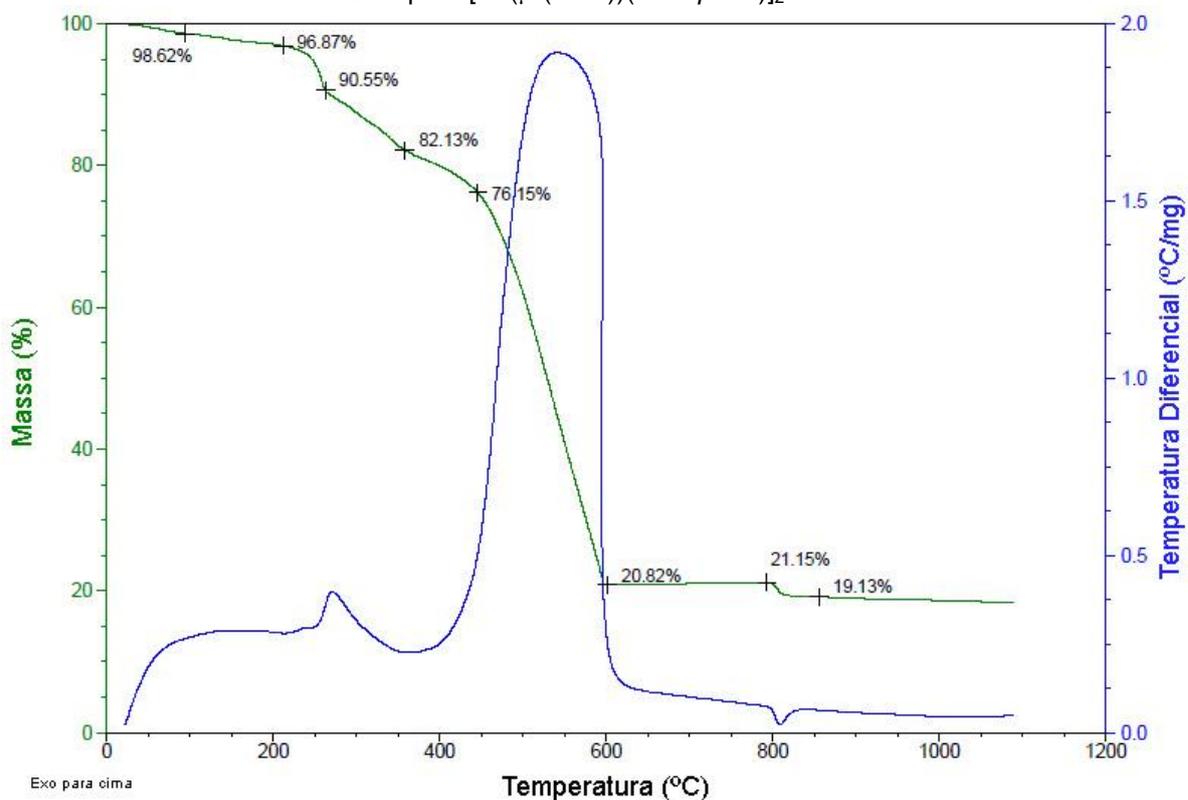
Fonte: Do autor.

5.1.5.2 Análise Termogravimétrica

Na figura 61 se encontram as curvas TGA e DTA do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-SCN})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$. Este complexo inicia sua decomposição em 116°C e, pela curva TGA, nota-se diversos eventos com perda de massa até a temperatura de 598°C . Esses eventos são acompanhados por sinais exotérmicos na curva DTA (em 271 e 541°C) e resultam em uma perda de massa total de $75,31\%$ (calc. $77,06\%$), equivalente à eliminação dos ligantes SCN^- e $4\text{-eb-}p\text{-fen}$, além da captação de $0,57\text{ O}_2$. A etapa seguinte se estende até 785°C e se caracteriza por um ligeiro ganho de $1,33\%$ de massa. Esse efeito se dá pela oxidação do restante do Pd^0 a PdO . Na

última etapa ocorre a redução do PdO a Pd⁰, liberando 3,13% de massa em O₂ (calc.3,17) e formando um resíduo final de 19,13 % (calc. 21,12). Essa última etapa é caracterizada por um pico endotérmico na curva DTA em 807°C.

FIGURA 61 - Curvas TG e DTA para [Pd(μ-(SCN))(4-eb-p-fen)]₂.

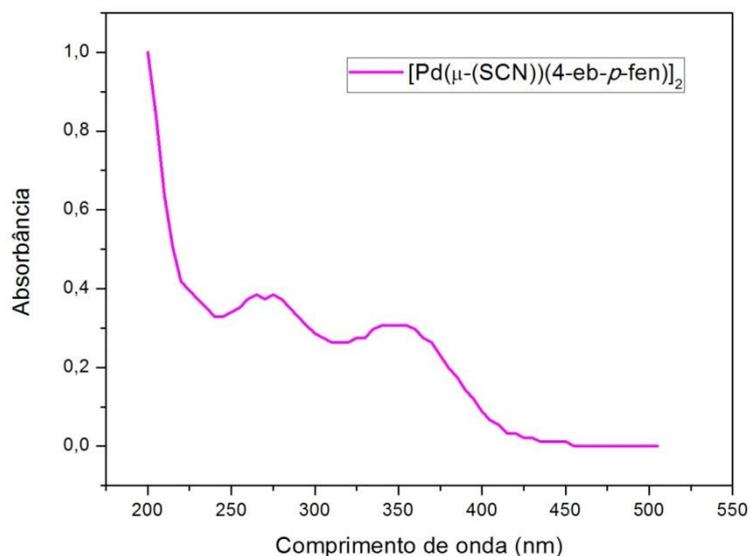


Fonte: Do autor.

5.1.5.3 Espectroscopia de absorção na região do UV-vis

A banda proveniente da complexação do paládio ao grupamento nitrogenado é evidenciada pela banda em 345 nm, ao substituir o Cl⁻ pelo pseudohaletto SCN⁻, observando-se o deslocamento da banda de uma maior região de comprimento de onda 350 nm (figura 62). A substituição do cromóforo SCN, diminuiu a energia da transição $\pi \rightarrow \pi^*$. O deslocamento de 255 nm para 265 nm, também é evidenciado no complexo [Pd(μ-(SCN))(4-eb-p-fen)]₂.

FIGURA 62 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-(SCN)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$.

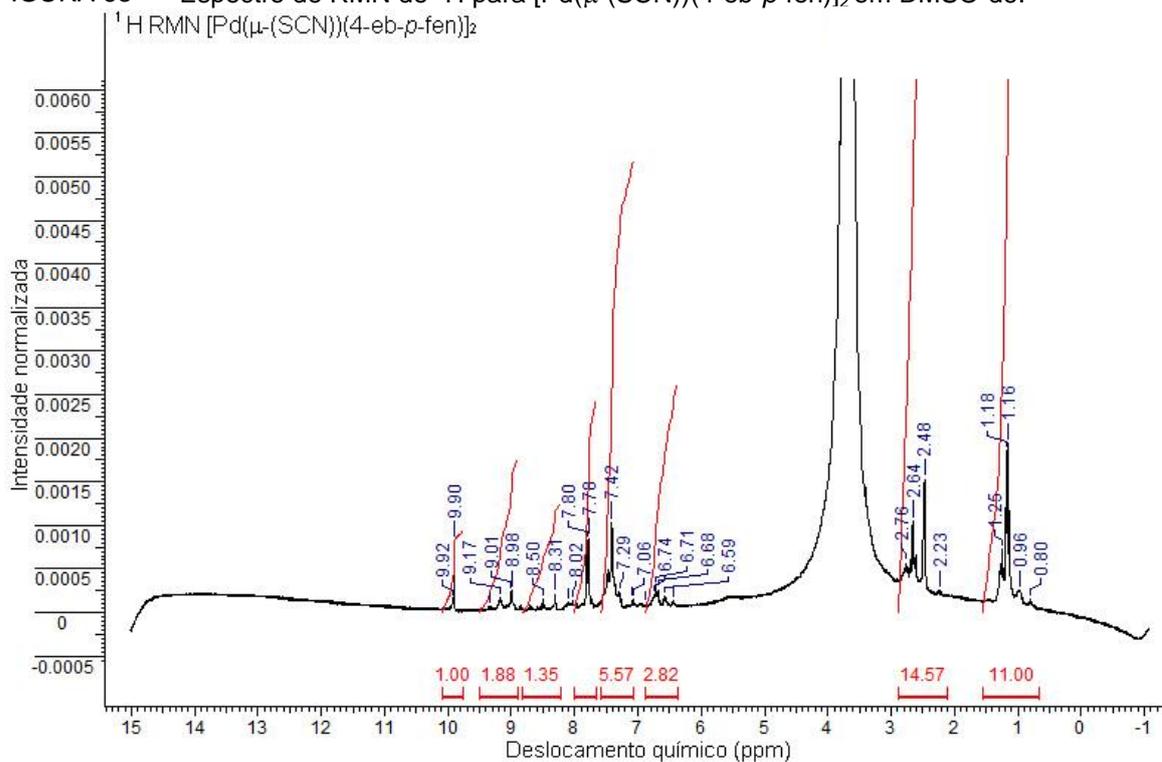


Fonte: Do autor.

5.1.5.4 Ressonância Magnética Nuclear

Complementando as informações fornecidas no espectro de IV, o espectro de RMN de ^1H do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-(SCN)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ (figura 63) elucida a formação do anel ciclometalado, uma vez que mostra o deslocamento do pico (-HC=N-) para 9,90 ppm, quando comparado ao ligando livre e mantém a banda de ~8,48 ppm referente a (-HC=N-) o qual não ciclometalou. Além disso, na região aromática são observadas séries complicadas de multipletos além da preservação das bandas principais.

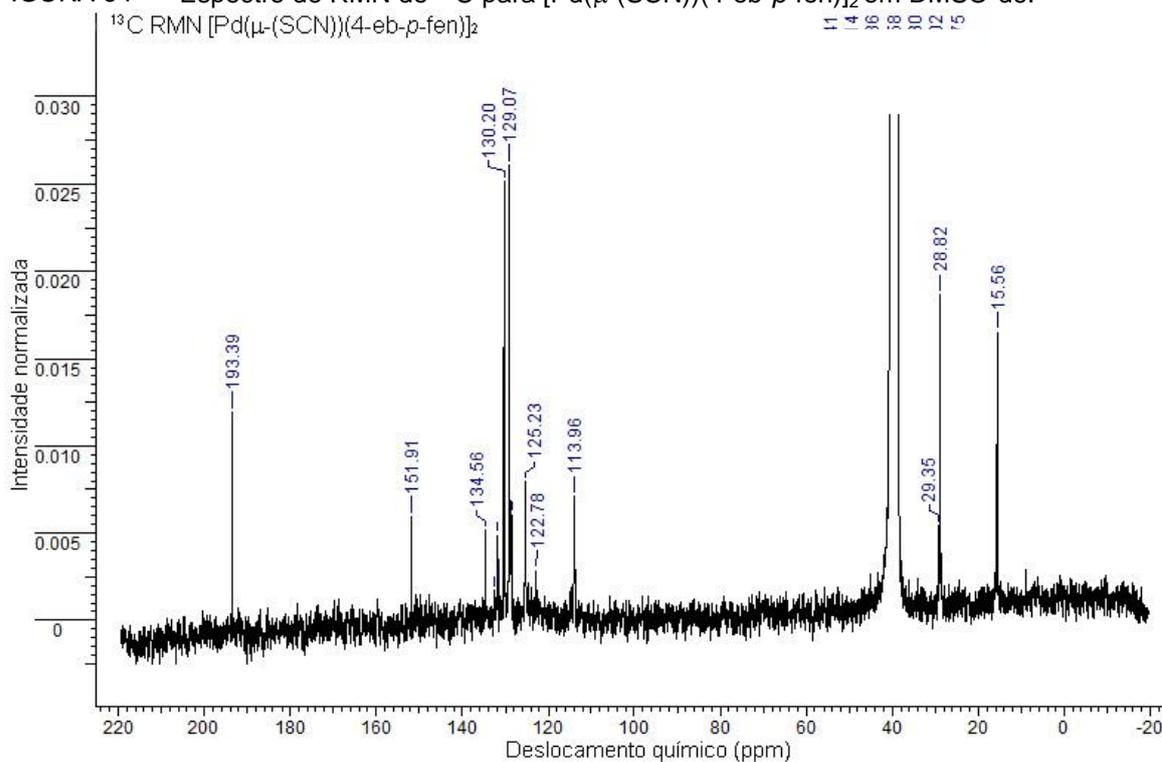
FIGURA 63 - Espectro de RMN de ^1H para $[\text{Pd}(\mu\text{-(SCN)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ em DMSO-d_6 .



Fonte: Do autor.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-(SCN)})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ (figura 64) pode-se observar o deslocamento da banda de imina do carbono do ligante livre para 193,39 ppm, além de manter a banda em ~ 160 ppm. Além disso, como para o espectro de RMN de ^1H , foram observadas séries complicadas de multipletos e preservação dos picos principais, mostrando modificações em apenas um dos anéis aromáticos.

FIGURA 64 - Espectro de RMN de ^{13}C para $[\text{Pd}(\mu\text{-SCN})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ em DMSO-d_6 .

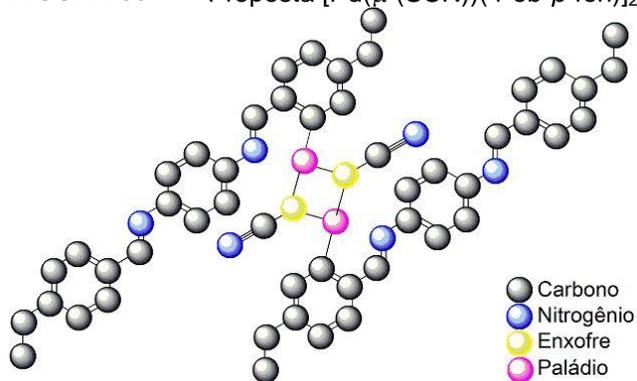


Fonte: Do autor.

5.1.5.5 Possível estrutura

A partir das caracterizações obtidas é possível propor a seguinte estrutura para o complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-SCN})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ (figura 65):

FIGURA 65 - Proposta $[\text{Pd}(\mu\text{-SCN})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$.



Fonte: Do autor.

5.1.6 Síntese do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$

O complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ apresentou decomposição em 315 °C, solubilidade em metanol, acetona, acetonitrila, THF e DMSO e insolúvel em etanol, clorofórmio e acetonitrila (figura 66). A análise elementar calculada/encontrada em % para o composto $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{Br}_2\text{N}_4\text{Pd}_2$: C 54,82/53,67 H 4,41/4,17 N 5,33/5,86.

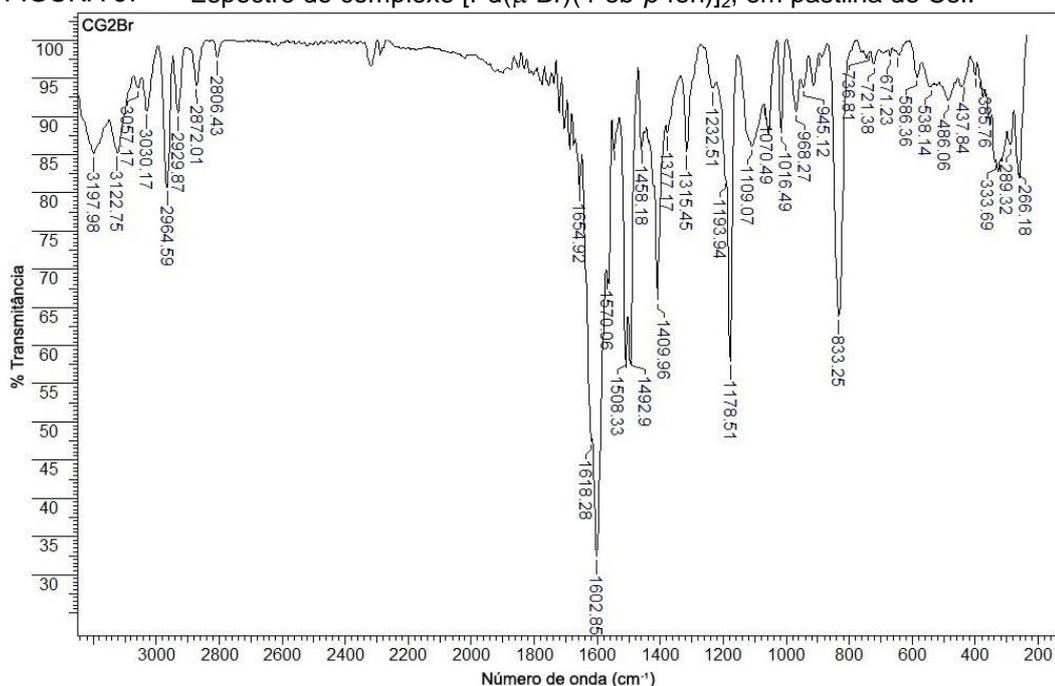
FIGURA 66 - Solubilidade $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$.



Fonte: Do autor.

5.1.6.1 Espectroscopia de absorção na região do IV

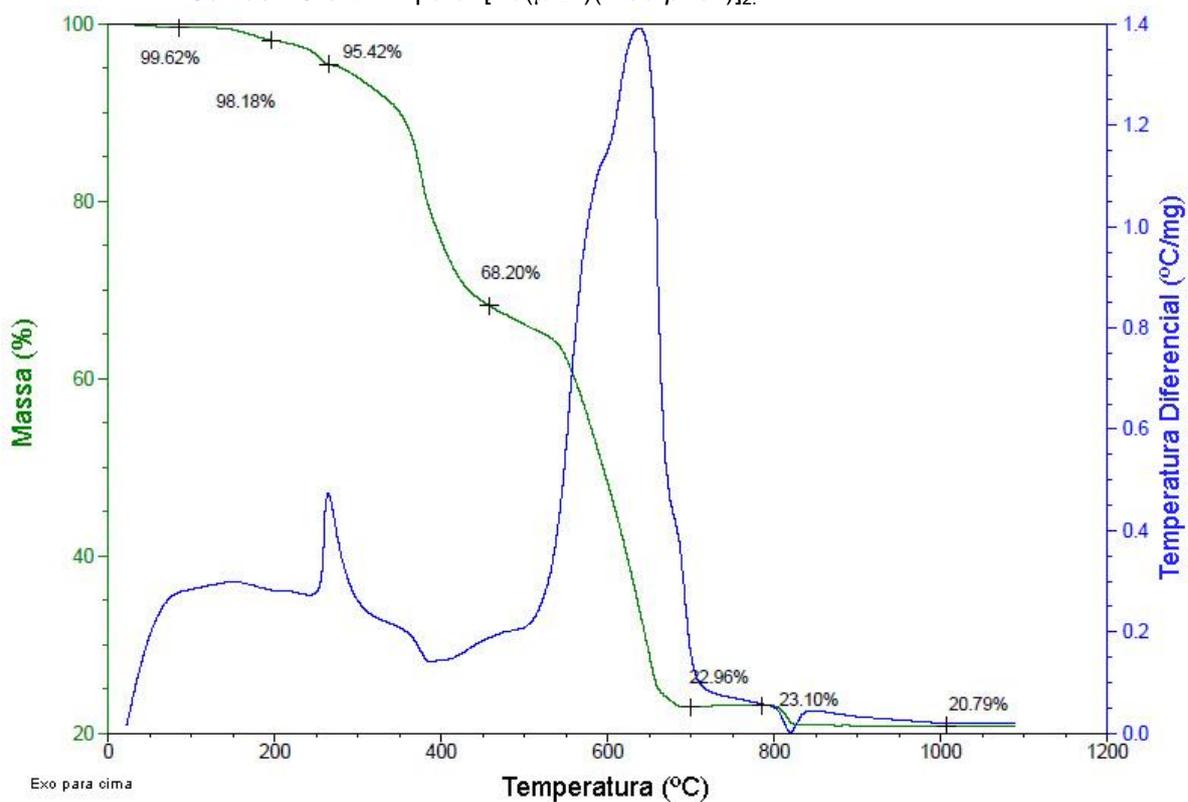
A substituição do haleto Cl^- pelo Br^- , não é evidenciado no espectro de infravermelho, pois a vibração da ligação Pd-Br não é observada na região comum da espectroscopia (figura 67).

FIGURA 67 - Espectro do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]_2$, em pastilha de CsI.

Fonte: Do autor.

5.1.6.2 Análise Termogravimétrica

Na figura 68 estão apresentadas as curvas TGA e DTA do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$. Esse composto apresenta estabilidade térmica até 130°C . De 130 a 693°C , ocorrem sucessivas etapas de decomposição, resultando em uma perda de massa de $76,87\%$ (calc. $77,23\%$), além de apresentar sinais exotérmicos (263 e 636°C) e endotérmicos (386°C) na curva DTA. Essa variação de massa é relacionada à eliminação dos ligantes Br^- e $4\text{-eb-}p\text{-fen}$ e da captação de O_2 , e resulta em PdO como resíduo. A decomposição do PdO a Pd^0 ocorre entre 797 e 834°C , resultando em uma diminuição de $2,42\%$ de massa (calc. $3,94\%$). Esse evento é acompanhado por um sinal endotérmico na curva DTA. A massa residual de Pd^0 é de $20,79\%$ (calc. $20,24\%$).

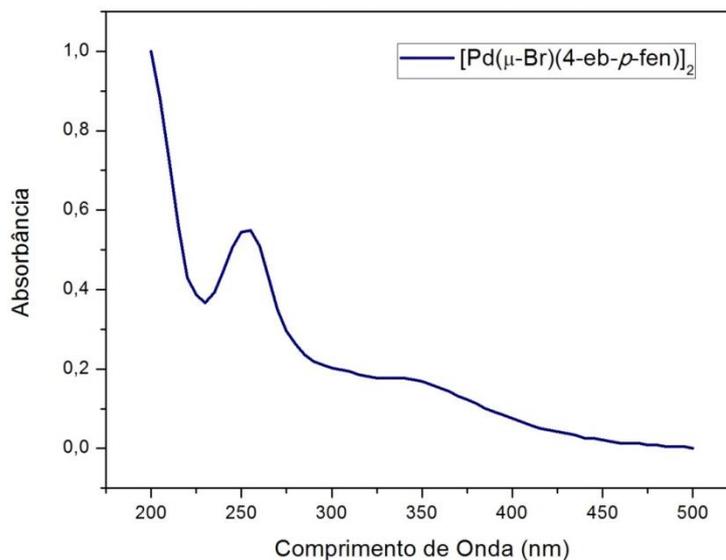
FIGURA 68 - Curvas TG e DTA para $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$.

Fonte: Do autor.

5.1.6.3 Espectroscopia de absorção na região do UV-vis

A interpretação do espectro obtido (figura 69) para esse composto é muito semelhante à dos espectros dos compostos com cloreto e tiocianato, visto que estes não apresentaram diferenças significativas.

FIGURA 69 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]_2$.

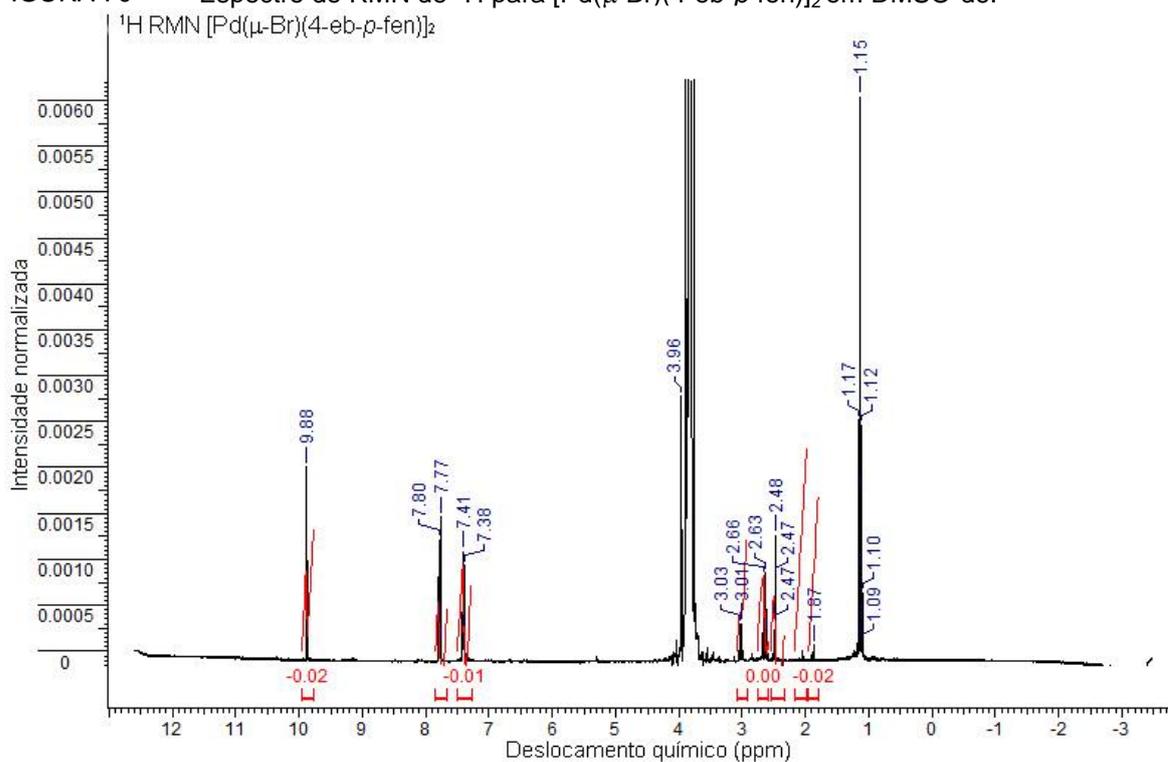


Fonte: Do autor.

5.1.6.4 Ressonância Magnética Nuclear

O espectro de ^1H RMN do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]_2$ (figura 70) mostra o deslocamento do pico (-HC=N-) para 9,88 ppm, quando comparado ao ligando livre. Além disso, na região aromática foram observadas séries complicadas de multipletos. Como não ocorreram deslocamentos significativos além da preservação das bandas principais é possível inferir que ocorreu ciclometalação, onde parte dos anéis aromáticos presentes na molécula perdem um de seus prótons.

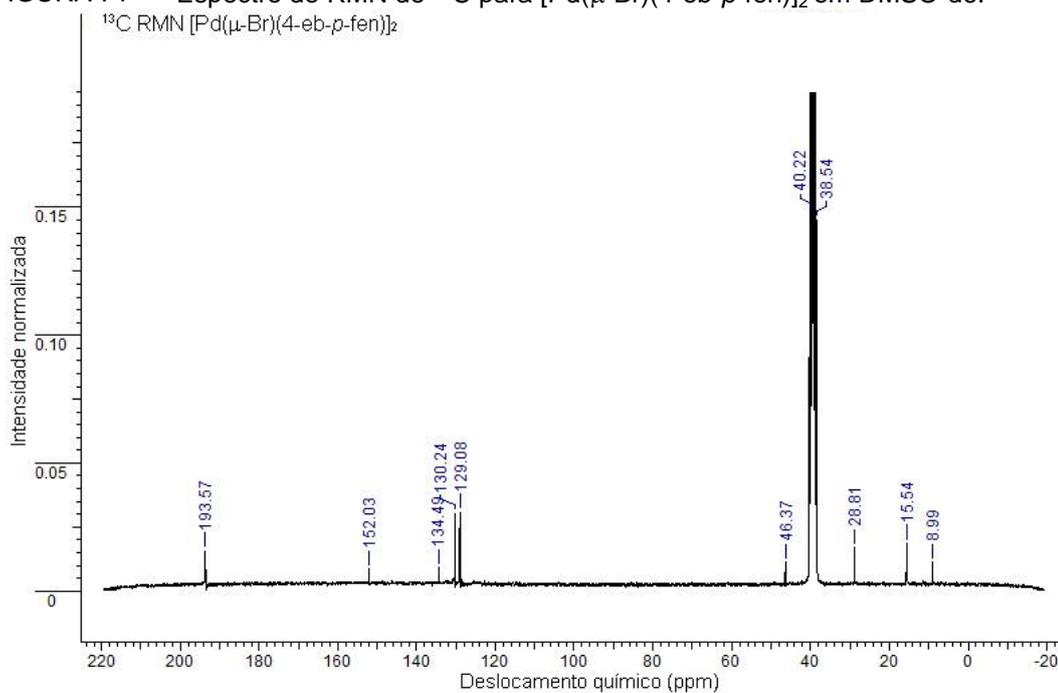
FIGURA 70 - Espectro de RMN de ^1H para $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ em DMSO-d_6 .



Fonte: Do autor.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ (figura 71) pode-se observar o deslocamento da banda de imina do carbono do ligante livre para 193,57 ppm, além de manter a banda em ~160 ppm. Além disso, como para o espectro de RMN de ^1H , foram observadas séries complicadas de multipletos e preservação dos picos principais, mostrando modificações em um dos anéis aromáticos.

FIGURA 71 - Espectro de RMN de ^{13}C para $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ em DMSO-d_6 .

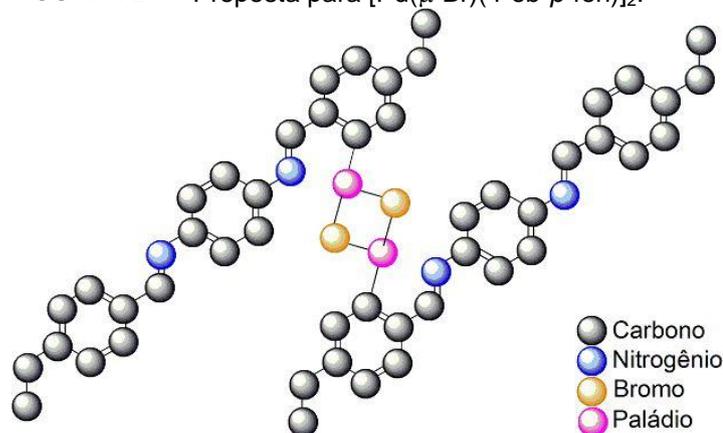


Fonte: Do autor.

5.1.6.5 Possível da estrutura

A partir das caracterizações obtidas é possível propor a seguinte estrutura para o complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ (figura 72):

FIGURA 72 - Proposta para $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$.



Fonte: Do autor.

5.1.7 Síntese do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$

O Complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ apresentou decomposição em 260 °C. Apresenta solubilidade em metanol, etanol, acetona, acetonitrila, THF e DMSO e pouco solúvel em clorofórmio e diclorometano (figura 73). A análise elementar calculada/encontrada em % para o composto $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{I}_2\text{N}_4\text{Pd}_2$ foi: C 50,33/49,19 H 4,05/3,98 N 4,89/5,16.

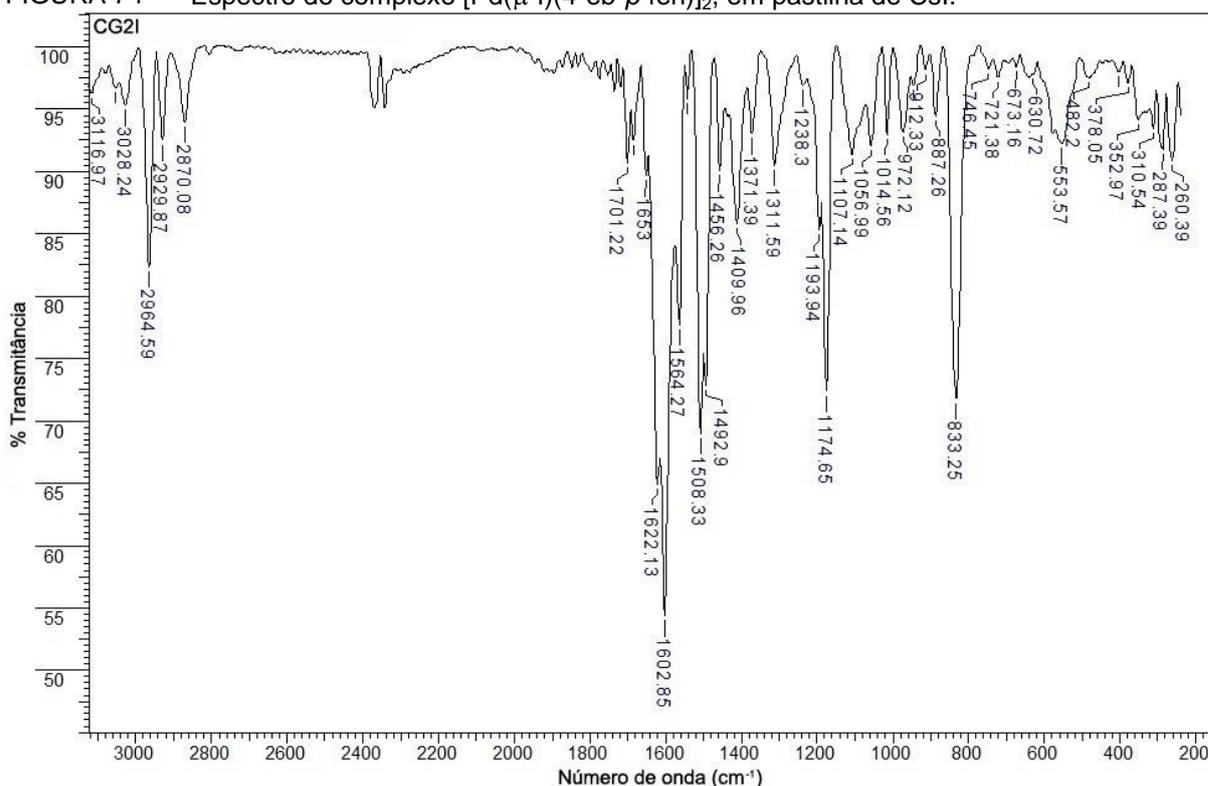
FIGURA 73 - Solubilidade para $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$.



Fonte: Do autor.

5.1.7.1 Espectroscopia de absorção na região do IV

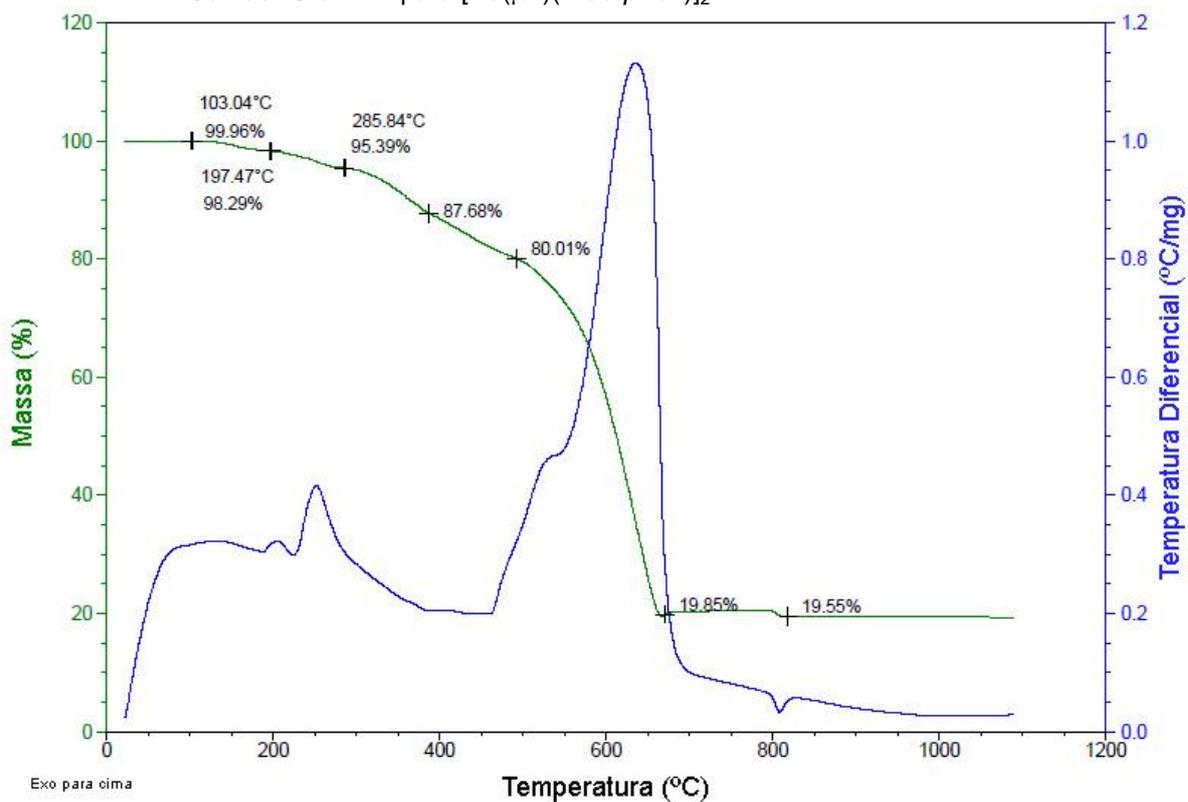
A ligação do haleto I^- ao Paládio não é evidenciado no espectro de infravermelho, pois sua banda não é observada na região comum da espectroscopia (figura 74).

FIGURA 74 - Espectro do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]_2$, em pastilha de Csl.

Fonte: Do autor.

5.1.7.2 Análise Termogravimétrica

As análises TGA e DTA do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]_2$ resultaram nas curvas ilustradas na figura 75. Este composto é considerado termicamente estável em temperaturas abaixo de 114°C . Etapas de perda de massa se sobrepõem entre 115 e 666°C , resultando em $80,46\%$ de massa perdida (calc. $81,20\%$). Essas etapas são acompanhadas por sinais na curva DTA em 251 e 636°C , ambos exotérmicos, e podem ser relacionadas à eliminação dos iodetos e dos ligantes 4-eb-*p*-fen, além da captação de $0,39\text{O}_2$. Entre 666 e 792°C , ocorre uma etapa de ganho de $1,22\%$ de massa, relacionada à oxidação do restante do Pd^0 a PdO com $0,61\text{O}_2$. A decomposição do PdO a Pd^0 ocorre entre 792 e 825 , com uma perda de massa de $3,08\%$ (calc. $3,28\%$). Esta é corroborada pela existência de um pico endotérmico na curva DTA, em 807°C . A massa residual foi de $19,55\%$ (calc. $18,58\%$).

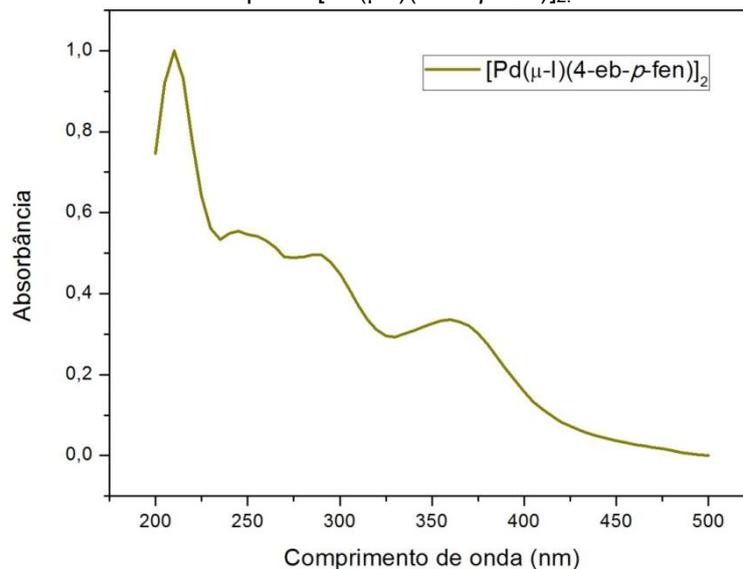
FIGURA 75 - CurvasTG e DTA para $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$.

Fonte: Do autor.

5.1.7.3 Espectroscopia de absorção na região do UV-vis

Como observado no seu precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$, o complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$, o qual teve a substituição do haleto Cl^- pelo I^- , apresentou deslocamento da banda 345 nm para 340 nm (figura 76). Além disso, a banda por volta de 255 cm^{-1} aparece de maneira mais intensa que nos demais compostos e deslocada para uma região de mais baixa energia.

FIGURA 76 - Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]_2$.

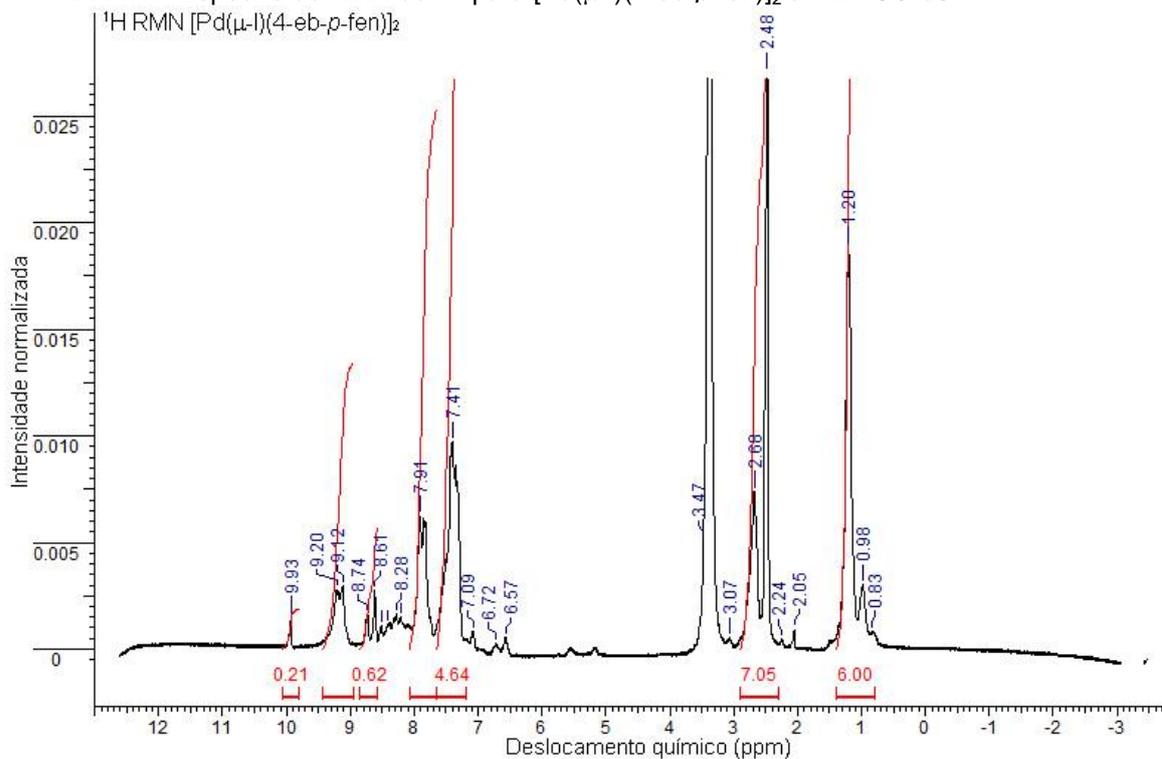


Fonte: Do autor.

5.1.7.4 Ressonância Magnética Nuclear

O espectro de ^1H RMN do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]_2$ (figura 77) mostra o deslocamento do pico ($-\text{HC}=\text{N}-$) para 9,93 ppm, quando comparado ao ligando livre, além de manter a banda de ~8,48 ppm. Além disso, na região aromática foram observadas séries complicadas de multipletos além da preservação das bandas principais, mostrando modificações em um dos anéis aromáticos.

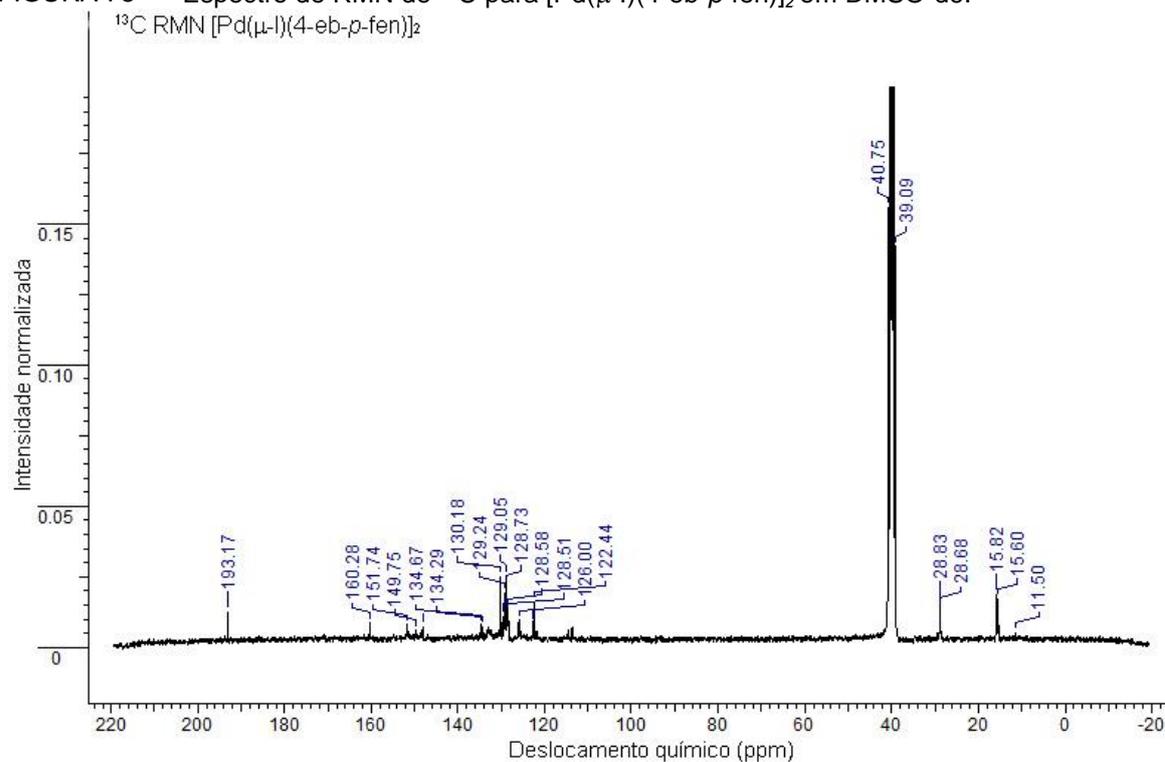
FIGURA 77 - Espectro de RMN de ^1H para $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ em DMSO-d_6 .



Fonte: Do autor.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do composto $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ (figura 78) pode-se observar o deslocamento da banda de imina do carbono do ligante livre para 193,17 ppm, além de manter a banda em ~ 160 ppm. Além disso, como para o espectro de RMN de ^1H , foram observadas séries complicadas de multipletos e preservação dos picos principais, mostrando modificações em um dos anéis aromáticos.

FIGURA 78 - Espectro de RMN de ^{13}C para $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ em DMSO-d_6 .

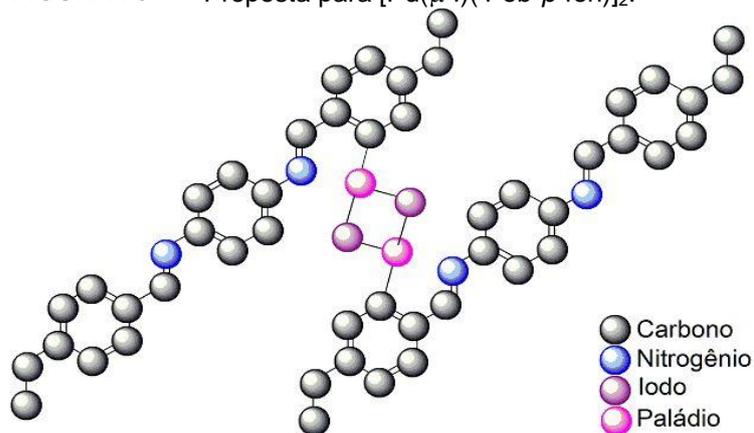


Fonte: Do autor.

5.1.7.5 Possível estrutura

A partir das caracterizações obtidas é possível propor a seguinte estrutura para o complexo $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$ (figura 79):

FIGURA 79 - Proposta para $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(4\text{-eb-}p\text{-fen})_2]$.



Fonte: Do autor.

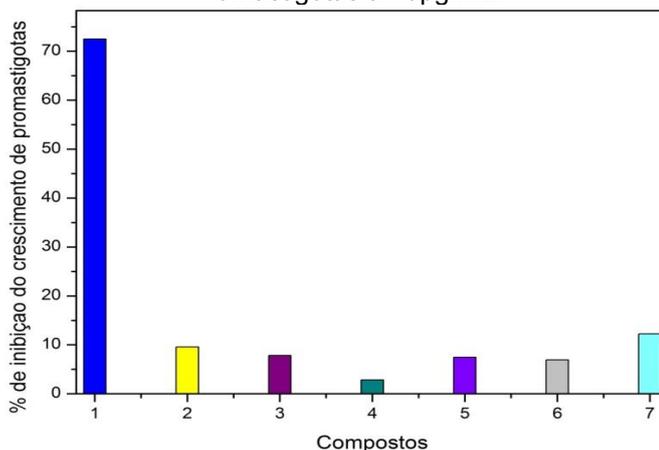
5.2 ENSAIOS BIOLÓGICOS

Foi realizada apenas uma avaliação preliminar da atividade leishmanicida para o ligante e os complexos metálicos obtidos utilizando cepas referência de *L. amazonenses* (figura 80).

Os ensaios biológicos apresentaram problemas relacionados a estabilidade dos compostos, uma vez que ocorreram precipitações no fundo do tubos após três dias de preparo dos compostos. Tentou-se re-diluir as amostras utilizando banho ultrassônico, porém não se sabe se o composto não iria precipitar durante o contato das drogas com os promastigotas, não apresentando assim resultados confiáveis.

A maioria dos testes mostrou que nas concentrações de 40 e 10 microgramas/mL a contagem foi muito próxima ao do controle. Ou seja, nestas condições não apresentaram atividade considerável até a concentração de 40 microgramas, não sendo possível calcular o IC₅₀, uma vez que não forneceria resultados confiáveis. O ligante apresentou atividade considerável, uma vez que a medida que se aumentaram as concentrações, o número de promastigotas diminuía, de tal forma que com 40 microgramas o número de parasitos foi três vezes menor que o controle. Os testes serão repetidos para garantia da estabilidade/precipitação dos compostos, uma vez que a temperatura, o clima, influencia no crescimento dos parasitas.

FIGURA 80 - Percentual de Inibição do Crescimento de Promastigotas a 40µg/mL.



Fontes: Do autor.

6 CONCLUSÕES

Através da análise dos resultados obtidos a partir das técnicas de caracterização utilizadas, foi possível determinar a formação de novos compostos, como o ligante imínico, o complexo deste com paládio(II) e os complexos formados com as substituições regioespecíficas do íon cloreto por íons haletos e pseudohaletos.

O ligante imínico demonstrou ser um bom agente coordenante e sua síntese realizada com alto grau de pureza, atestado através de técnicas tais como análise térmica (DTA), uma vez que esta apresentou um pico bem definido no ponto de fusão.

O complexo de cloro formado apresentou possivelmente uma coordenação metal-ligante 2:2. O paládio coordenou-se pelos átomos de carbono e nitrogênio, e os cloros formaram uma ligação “em ponte” entre os átomos de paládio. Sendo assim, um novo complexo quelato com geometria quadrado-planar ao redor do paládio(II) possivelmente foi obtido.

Os dados obtidos corroboram o fato de que as substituições não causaram mudanças significativas na estrutura da amostra, visto que os espectros, tanto de infravermelho, quanto de ultravioleta-visível apresentaram dados muito semelhantes entre esses compostos (anexos 7.1 e 7.2), retratando somente alguns deslocamentos e, no caso do infravermelho, algumas bandas características dos ânions substituintes. A espectroscopia de RMN evidenciou a formação do anel ciclometalado, bem como a coordenação dos ligantes.

Através da análise das curvas TGA e DTA de todos os complexos sintetizados, foi possível notar que não apresentam diferenças significativas em suas diversas etapas. A substituição dos íons Cl^- por outros haletos (Br^- e I^-) e pseudohaletos (N_3^- , NCO e SCN) não modificou significativamente a estabilidade térmica dos compostos. Assim, o comportamento térmico dos complexos de fórmula geral $[\text{Pd}(\mu\text{-X})(4\text{-eb-}p\text{-fen})]_2$ foram descritos de maneira satisfatória. A diferenciação nas temperaturas de algumas etapas de decomposição e principalmente, da massa residual de Pd^0 , são evidências de que as reações de substituição ocorreram. A associação das análises de TGA e DTA com outras técnicas, como IV e Análise Elementar CHN, possibilitou a caracterização dos compostos formados.

Apenas o ligante apresentou atividade biológica considerável contra as leishmanias, porém novos ensaios devem ser realizados para garantir resultados mais confiáveis e uma melhor estabilidade dos compostos, uma vez que a temperatura tem grande influencia nos parasitas.

Como perspectivas, pretende-se realizar estudos complementares para uma melhor caracterização dos complexos, como por exemplo, espectrometria de massas, RMN 2D e DEPT, bem como realizar outros ensaios biológicos, como por exemplo, ensaio com células tumorais *in vitro* e *in vivo*.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, E. T.; MAURO, A. E.; ANANIAS, S.R. Comportamento térmico de compostos ciclopaladados mono e dinucleares contendo difosfinas. **Eclética Química**, v. 50, p.34-39, 2001.

ALMEIDA, E. T. et al., Emprego de compostos organometálicos mononucleares de paládio(II) na ativação de macrófagos peritoneais de camundongos - **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 405-408, 2005.

ALVES, F. E., SILVA, P. P.; GUERRA, W. Metais do grupo da platina: história, propriedades e aplicações, **Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, n. 119, p.27-33, 2010.

ANANIAS, S. R.; MAURO, A. E.; NOGUEIRA, V. M.; HADDAD, P. S.; DE ALMEIDA, E. T. Investigação eletroquímica de alguns compostos organopaládio(II). Determinação dos processos de redução do centro metálico em ciclopaladados, **Eclética Química**, v.25, 2001.

ANANIS, S. R. et al., Reação de bis-inserção de 1,2-difenilacetileno na ligação Pd-C de ciclometalados, **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 53-55, 2003.

AZAM, M. et al. A novel Ru(II) complex derived from hydroxydiamine as a potential antitumor agent: Synthesis and Structural Characterization, **Inorganic Chemistry Communications**, v. 20, p. 252-258, 2012.

BARAN, E. J. Suplementação de elementos-traços, **Cadernos temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 7-12, 2005.

BENKHALED, M. et al. Synthesis of highly dispersed palladium alumina supported particles: Influence of the particle surface density on physico-chemical properties. **Applied Catalysis A: General**, v. 312, p. 1-11, 2006.

BERALDO, H. Contribuições da Química Inorgânica para a Química Medicinal, **Cadernos temáticos de química nova na escola**, n. 6, p. 4-6, 2005.

BOSQUE, L. A. R. A sixteen-year study on the bivoltinism of *Anomala flavipennis* (Coleoptera: Scarabaeidae) in Mexico. **Environmental Entomology**, v. 27, n. 2, p.248-252, 1998.

BOZIC, L. T. et al. Synthesis, characterization and antitumor activity of palladium(II) complexes of monoethyl 8-quinolylmethylphosphonate. **Polyhedron**, v. 27, p. 1317–1328, 2008.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 2. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2007. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

BUDAKOTI, A.; ABID, M.; AZAM, A. Synthesis and antiamebic activity of new 1-Nsubstituted thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives and their Pd(II) complexes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 63-70, 2006.

BUDAKOTI, A.; ABID, M.; AZAM, A. Syntheses, characterization and *in vitro* antiamebic activity of new Pd(II) complexes with 1-N-substituted thiocarbamol-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 42, p. 544-551, 2007.

CAIRES, A. C. F.; MAURO, A. E. Composto ciclometalados de coordenação intramolecular. **Química Nova**, São Paulo, v. 19, n. 1, p. 59, 1996.

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, 1999.

CAVALCANTE, et al. Determinação de paládio em amostras biológicas aplicando técnicas analíticas nucleares. **Química Nova**, v. 31, n. 5, p. 1094-1098, 2008.

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

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

CORNELIS, R.; BORGUET, F.; KIMPE, J. D. Trace elements in medicine : Speciation: the new frontier. **Analytica Chimica Acta**, v.283, p.183, 1993.

DEMICHELI, C.; FRÉZARD, F. Novas embalagens para medicamentos à base de antimônio usados no tratamento de Leishmaniose e Esquistossomose, **Cadernos temáticos de química nova na escola**, n. 6, p. 24-30, 2005.

DORI, Z.; ZIOLO, R. F. The chemistry of coordinated azides. **Chemical Reviews**, v. 73, n. 3, p. 247-253, 1973.

DOGRA, J. & SAXENA, V.N. Itraconazole and leishmaniasis: a randomised double-blind trial in cutaneous disease. **International Journal of Parasitology**, v. 26, p. 1413-1415, 1996.

DHARMARAJ, N.; VISWANATHAMURTHI, P.; NATARAJAN, K. Ruthenium(II) complexes containing bidentate Schiff bases and their antifungal activity. **Transition Metal Chemistry**, v. 26, n. 1-2, p. 105–109, 2001.

DUAN, C.Y. et al. Syntheses, electrochemistry and crystal structure studies of novel *cis*-configuration biferrrocene trinuclear complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 570, p. 155-162, 1998.

FENSKE, R. F.; MARTIN, D. S.; RUEDENBERG, K. Ligand field theory of square-planar platinum(II) complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 1, n. 3, p. 441-452, 1962.

FERNÁNDEZ, A. et al. Polynuclear cyclometallated palladium(II) complexes derived from potentially hexadentate Schiff base ligands. Crystal structures of $[(Cl)Pd\{Me_2NCH_2CH_2N=(H)C\}C_6H_2\{C(H)=NCH_2CH_2NMe_2\}-Pd(Cl)]$ and $\{(Ph_2PCH_2CH_2)_2PPh-P,P,P\}Pd\ Me_2NCH_2-CH_2N=(H)C\}C_6H_2\{C(H)=NCH_2CH_2NMe_2\} - Pd\{(Ph_2PCH_2CH_2)_2PPh-P,P,P\}[Cl]_2$. **Journal of Organometallic Chemistry**, n. 612, p 85-95, 2000.

FONTES, A. P. S.; DE ALMEIDA, S. G.; NADER, L. A. Compostos de platina em quimioterapia do câncer, **Química Nova**, v. 20, n. 4, p. 398-406, 1997.

FRANCO, L. P. et al. Palladium(II) imine ligands cyclometallated complexes with a potential leishmanicidal activity on *Leishmania (L.) amazonensis* **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, p. 1-8, 2012.

FRIAZA, G. G. et al. Synthesis and characterization of palladium(II) and platinum(II) complexes with schiff bases derivatives of 2-pyridincarboxyaldehyde. Study of their

interaction with DNA **Journal of Inorganic Biochemistry**, n. 100, p. 1368–1377, 2006.

Ganguly, A. The role of a Schiff base scaffold, N-(2-hydroxy acetophenone) glycinate-in overcoming multidrug resistance in cancer. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 23, p. 96–109, 2014.

GENOVA, P. et al. Toxic effect of bis (thiosemicarbazone) compounds and its palladium (II) complexes on herpes simplex virus growth. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 197, p. 107-112, 2004.

GODOY NETTO, A. V.; FREM, R.C.G.; MAURO, A E. Low-weight coordination polymers derived from the self-assembly reactions of Pd(II) pyrazolyl compounds and azide ion. **Polyhedron**, v.24, p. 1086-1092,2005.

GOLUB, A. M.; KOHLER, H.; SKOPENKO, V. V. **Chemistry of pseudohalides**. Amsterdam: Elsevier, p. 479, 1986.

GRAY, H. B.; BALLHAUSEN, C. J. A molecular orbital theory for square planar metal complexes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, n. 3, p. 260-265, 1963.

GUERIN, P. J. et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and proposed research and development agenda. **Lancet infects. Dis.**, London, v.2, p.494-501, 2002.

GUERRA, W. et al. Síntese e caracterização de um novo complexo de platina (iv) a partir de seu análogo de platina(II) utilizando iodo molecular como agente oxidante: uma rota sintética interessante para obtenção de novos complexos de platina **Química Nova**, Vol. 30, n. 1, 56-58, 2007.

HAFEZ, O. M. A. et al. Synthesis and antitumor activity of some new xanthotoxin derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Paris, v.44, p. 2967-2974, 2009.

HAMAKER, C. G.; HALBACH, D. P. Synthesis, structure, and characterization of some ruthenium arene complexes of N-(arylmethylene)-2-(methylthio)anilines and 2-(methylthio)aniline. **Inorganica Chimica Acta**, Padua, v. 359, p. 846-852, 2006.

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

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

HUSAIN, K.; ABID, M.; AZAM, A. Novel Pd(II) complexes of 1-N- substituted 3-phenyl-2-pyrazoline derivatives and evaluation of antiamoebic activity. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 43, p. 393 – 403, 2008.

IONASHIRO, M. **Fundamentos da Termogrametria, Análise Térmica Diferencial e Calorimetria Exploratória Diferencial**. São Paulo: GIZ Editorial, 2004, p. 96.

JAIN, V. K.; JAIN, L. The chemistry of binuclear palladium(II) and platinum(II) complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 249, p. 3075–3197, 2005.

JURIBAŠIĆ, M. et al. Palladium(II) complexes of quinolinylaminophosphonates: Synthesis, structural characterization, antitumor and antimicrobial activity, **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 105, n. 6, p 867–879, 2011.

KICKELBICK, G. et al. Synthesis, Characterization, and Crystal Structures of [Cu(ca2en)(PPh₃)(X)] (X = Cl, Br, I, NCS, N₃) complexes. **Australian Journal of Chemistry**, v. 56, p. 323-328, 2003.

KINUGASA S, TANABE K, TAMURA T. **Spectral Database for Organic Compounds (SDBS)**; National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Japão. Disponível em: < http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi>. Acesso em: 22 mar. 2013.

KOCYIGIT, O. e GULER, E. The (salophen)-bridged Fe/Cr(III) capped complexes with triphenylene core: Synthesis and characterization. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 696, n. 19, p. 3106-3112, 2011.

KONSTANDINIDOU, M. et al. Anti-inflammatory properties of diclofenac transition metalloelement complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 70, p. 63-69, 1998.

KOVALA-DEMERTZI, D. et al. Platinum(II) and palladium(II) complexes with 2-acetyl pyridine 4N-ethylthiosemicarbazone able to overcome the *cis*-platin resistance, Structure, antibacterial activity and DNA strand brekage. **BioMetals**, v. 16, p. 411-418, 2003.

KOVALA-DEMERTZI, D. et al. Palladium(II) complexes of 2-acetylpyridineN(4)-propyl, N(4)-dipropyl- and 3 hexamethyleneiminyl thiosemicarbazones with potentially interesting biological activity. Synthesis, spectral properties, antifungal and *in vitro* antitumor activity. **Polyhedron**, v. 16, n. 20, p. 3625-3633, 1997.

KUMAR, P. R., UPRETI, S. SINGH, A. K. Schiff bases functionalized with pph₂ and sph groups and their ni (ii) and pd (ii) complexes: synthesis, crystal structures and applications of a pd complex for suzuki–miyaura coupling **Polyhedron** n. 27, p. 1610–1622, 2008.

LEE, J. D. **Química inorgânica não tão concisa**. 5. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 2000.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**, Ed. Guanabara, RJ, 1978.

LI, X, et al. Synthesis, thermodynamic properties and BSA interaction of a new Valen Schiff base derived from o-vanillin and trimethoprim. **Thermochimica Acta**. v. 575, n. 10, p. 291–299, 2014.

LIU, X., GUAN, W. and KE, W.; C₆₀-based ebselen derivative: synthesis by bingel cyclopropanation and enhanced antioxidative and neuroprotective activity. **Journal Brazilian Chemistry Society**, v.18, n.7, p.1322-1328, 2007.

MANDELL, G.L., BENNETT, J.E. e DOLIN, R.D. **Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**, ed.5, Philadelphia, Churchill-Livingstone, 2000.

MATESANS, A. I. et al. Synthesis and characterization of novel palladium(II) complexes of bis (thiosemicarbazone). Structure, cytotoxic activity and DNA binding of Pd (II)-benzyl bis(thiosemicarbazone). **Inorganic Biochemistry**, v. 76, p. 29-37, 1999.

MEGURO, H. et al. Synthesis, structure, and quaternization and complexation reactions of j3SCS pincer palladium complexes having 3,5-pyridinediyl unit. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 693, p. 1109-1116, 2008.

MERCHANT, B. Gold, the Noble Metal and the Paradoxes of its Toxicology. **Biologicals**. v. 26,p. 49, 1998.

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

METZLER-NOLTE, N. Labeling of Biomolecules for Medicinal Applications – Bioorganometallic Chemistry at Its Best. **Angewandte Chemie International Edition**, v.40, p.1040, 2001.

MONTAZEROZOHORI, M.; JOOHARI, S.; MUSAVI, S. A. Synthesis and spectroscopic studies of some cadmium(II) and mercury(II) complexes of an asymmetrical bidentate Schiff base ligand. **Spectrochimica Acta Part A**, v.73, p 231–237, 2009.

MORO, A. C. et al. Antitumor and antimycobacterial activities of cyclopalladated complexes: X-ray structure of $[Pd(C_2,N\text{-dmba})(Br)(tu)]$ (dmba =N,N-dimethylbenzylamine, tu = thiourea). **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 4611-4615, 2009.

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

MORO, A. C. et al. Supramolecular assemblies of *cis*-palladium complexes dominated by C-H-Cl interactions. **Inorganic Chemistry Communications**, v.9, p. 493-496, 2006.

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

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds**, Wiley Interscience, New York, 1986.

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

ORGIV, C.; ABRAMS, M.J. Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction. **Chemical Reviews** v.99, p. 2201-2203, 1999.

OTERO, L. et al. Novel antitrypanosomal agents based on palladium nitrofurylthiosemicarbazone complexes: DNA and redox metabolism as potential therapeutic targets. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 11, p. 3322-3331, 2006.

PRASAD, K. S. et al. Palladium(II) complexes as biologically potent metallo-drugs: Synthesis, spectral characterization, DNA interaction studies and antibacterial activity, **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 107, p. 108-116, 2013.

PARSHALL, G. W. Intramolecular aromatic substitution in transition metal complexes. **Accounts of Chemical Research**, v. 3, n. 4, p. 139-144, 1970.

PAVIA, Donald L. **Introdução à espectroscopia**. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PETERS, D.H.; FRIEDEL, H.A. & McTAVISH, D. - Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. **Drugs**, v. 44, p. 750-799, 1992.

PRABHAKARAN, R. et al. Structural and biological studies of mononuclear palladium(II) complexes containing N-substituted thiosemicarbazones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, p. 268-273, 2008.

PRABHAKARAN, R. et al. Structural and biological studies of mononuclear palladium (II) complexes containing N-substituted thiosemicarbazones. **European Journal of medicinal Chemistry**, v. 43, p. 268-273, 2008.

PUTHILIBAI, G. et al. Synthesis, spectroscopic characterization, electrochemical behaviour and antibacterial activity of Ru(III) complexes of 2-[(4-N,N_-dimethylaminophenylimino)-methyl]-4-halophenol. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 72, p. 796-800, 2009.

QIN, Z.; JENNINGS, M.C.; PUDDEPHATT, R.J. Self assembly of polymer and sheet structures from palladium(II) complexes by hydrogen bonding between carboxamide substituents. **Inorganic Chemistry**, v.40, n.24, p.6220-6228,2001.

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, 1965.

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, p. 7365-7376, 2005.

SAHEBALZAMANI, H. et al. Synthesis, characterization and thermal analysis of Hg(II) complexes with hydrazide ligands. **Der Chemica Sinica**, v. 1, n. 1, p. 67-72, 2010.

SANTANA, A. M. **Espécies organometálicas de paládio (II): novos aspectos estruturais e potencialidades biológicas**. 2004. 142 f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2004.

SHAHEEN, F. et al. In vitro assessment of cytotoxicity, anti-inflammatory, antifungal properties and crystal structures of metallacyclic palladium(II) complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 695, n. 3, p. 315–322, 2010.

SHAHEEN, F. et al. Synthesis, characterization and *in vitro* cytotoxicity of palladium (II) complexes with mixed ligands. X-ray diffraction study of $C_{31}H_{36}ClNPPdS_2$. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 21, p. 633-640, 2007.

SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. **Química Inorgânica**. Tradução de Roberto de Barros Faria. 4 ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.

SILVA, P. P. e GUERRA, W. Paládio, **Química Nova na Escola**, v. 33, n. 1, p. 65-66, 2011.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J.; **Spectrometric identification of organic compounds**, 7. ed. New York, p. 72-110, 2005.

SOKEIRIK, Y. S. et al. Synthesis of a Schiff's base chiral ligand with a triuoromethyl carbinol moiety. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 17, p. 2654- 2658, 2006.

SOUZA, A. E.; ECHEVARRIA, A.; SANT'ANNA C. M. R. Estudo experimental e teórico da redução de bases de Schiff derivadas da 3,3-difenilpropilamina, **Química Nova**, v. 27, n. 1, p 72-75, 2004.

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

THONIEPORTH-OETTING, I. C.; KLAPÖTKE, T. M. Covalent inorganic azides. *Angewandte Chemie-International Edition in English*, v. 34, p. 511-520, 1995.

TREU-FILHO, O. et al. Experimental and theoretical study of the compound [Pd(dmba)(NCO)(imz)] **Journal of Molecular Structure**, n. 829, p. 195-201, 2007.

TRIMMER, E.E.; ESSIGMANN, J.M. Cisplatin. **Essays Biochemistry**, v.34, p.191-211, 1999.

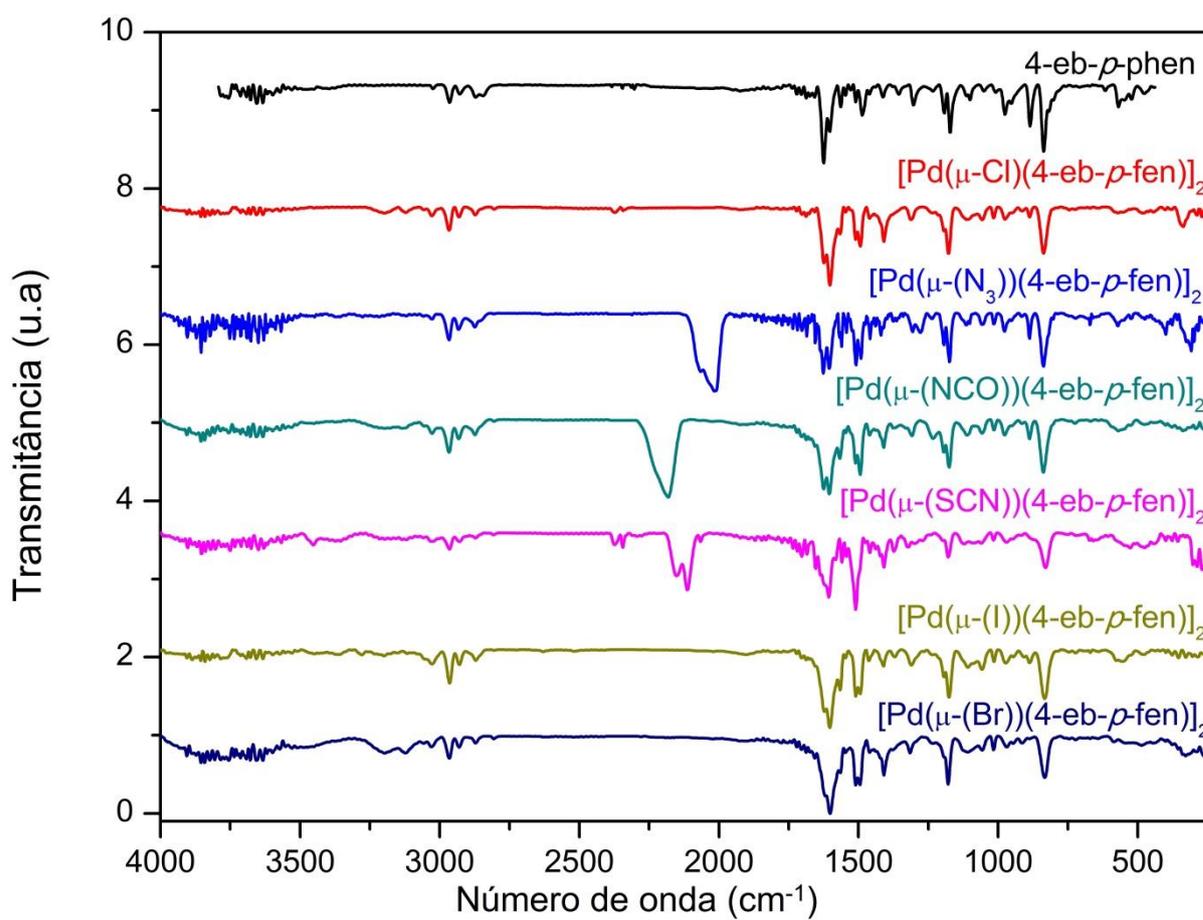
TROFIMENKO, S. Some studies of the cyclopalladiation reaction. **Inorganic Chemistry**, v. 12, n. 6, p. 1215-1221, 1973.

VEZZU, D. A. K. et al. Cytotoxicity of cyclometalated platinum complexes based on tridentate NCN and CNN-coordinating ligands: Remarkable coordination dependence. *Journal of Inorganic Biochemistry*. v. 134,p. 49–56, 2014.

YU, Y. et al. Microwave-assisted synthesis of palladium nanocubes and nanobars. **Materials Research Bulletin**, v. 45, n. 2, p. 159-164, 2010.

ANEXOS

ANEXO A – COMPARAÇÃO ENTRE OS ESPETROS IV DOS COMPOSTOS



ANEXO B – COMPARAÇÃO ENTRE OS ESPETROS UV-VIS DOS COMPOSTOS

